

13. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Macitentan "Glenmark", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33775

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Macitentan "Glenmark"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg macitentan.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder cirka 35 mg lactose (som monohydrat) og cirka 0,06 mg sojalecithin (E322).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

De filmovertrukne tabletter er runde, bikonvekse, hvide til råhvide med en diameter på 6 mm og præget med "10" på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Macitentan "Glenmark" er indiceret som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler til langvarig behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne patienter i WHO-funktionsklasse II eller III (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Macitentan "Glenmark" er indiceret som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler til langvarig behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos pædiatriske patienter under 18 år med en legemsvægt ≥ 40 kg i WHO-funktionsklasse II eller III (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør kun indledes og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af PAH.

Dosering

*Voksne og pædiatriske patienter under 18 år med en legemsvægt på mindst 40 kg*

Den anbefalede dosis er 10 mg én gang dagligt. Macitentan "Glenmark" skal tages hver dag på cirka samme tidspunkt.

Hvis patienten glemmer en dosis af Macitentan "Glenmark", skal patienten instrueres i at tage den så hurtigt som muligt og derefter tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Patienten skal have besked på ikke at tage to doser på samme tid, hvis en dosis er glemt.

De filmovertrukne tabletter i styrken 10 mg er kun anbefalet hos pædiatriske patienter, der vejer mindst 40 kg. Der findes andre præparater med en lavere styrke af macitentan som dispergible tabletter til pædiatriske patienter, der vejer under 40 kg.

Særlige populationer

*Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Baseret på farmakokinetiske data er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Der er imidlertid ingen klinisk erfaring med brug af macitentan hos PAH-patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Macitentan må ikke påbegyndes hos patienter med svært nedsat leverfunktion eller klinisk signifikant forhøjede leveraminotransferaser (over 3 gange den øvre normalgrænse (> 3 × ULN); se pkt. 4.3 og 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Baseret på farmakokinetiske data er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der er ingen klinisk erfaring med brug af macitentan hos PAH-patienter med svært nedsat nyrefunktion. Det frarådes at bruge macitentan hos patienter, der er i dialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Macitentans dosering og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

De filmovertrukne tabletter kan ikke deles. De skal synkes hele med vand. De kan tages sammen med eller uden føde.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, jordnødder, soja eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Graviditet (se pkt. 4.6).
* Kvinder i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Amning (se pkt. 4.6).
* Patienter med svært nedsat leverfunktion (med eller uden cirrose) (se pkt. 4.2).
* Leveraminotransferaseniveauer ved *baseline* (aspartataminotransferaser (ASAT) og/eller alaninaminotransferaser (ALAT) > 3 × ULN) (se pkt. 4.2 og 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Benefit/risk-forholdet af macitentan er ikke klarlagt hos patienter med pulmonal arteriel hypertension i WHO-funktionsklasse I.

Leverfunktion

Stigninger i leveraminotransferaser (ASAT, ALAT) er blevet forbundet med PAH og med endothelinreceptorantagonister (ERA’er). Macitentan må ikke initieres hos patienter, der har svært nedsat leverfunktion eller forhøjede aminotransferaseniveauer (> 3 × ULN) (se pkt. 4.2 og 4.3), og anvendelse frarådes hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Der skal indhentes leverenzymprøver inden indledning af macitentan.

Patienter bør monitoreres for tegn på leverskade, og det anbefales at kontrollere ALAT og ASAT én gang om måneden. Hvis der opstår vedvarende, uforklarlige, klinisk relevante stigninger i aminotransferaseniveauerne, eller hvis stigninger er ledsaget af en stigning i bilirubin > 2 × ULN eller af kliniske symptomer på leverskade (f.eks. ikterus), skal behandlingen med macitentan seponeres.

Det kan overvejes at genoptage behandlingen med macitentan, når leverenzymniveauerne igen ligger inden for normalområdet hos patienter, der ikke har haft kliniske symptomer på leverskade. Det anbefales at søge rådgivning hos en hepatolog.

Hæmoglobinkoncentration

Endothelinreceptorantagonister (ERA’er), herunder macitentan, er blevet forbundet med fald i hæmoglobinkoncentrationen (se pkt. 4.8). I placebokontrollerede studier var macitentan-relaterede fald i hæmoglobinkoncentrationen ikke-progressive. De var stabiliseret efter de første 4‑12 ugers behandling og forblev stabile under kronisk behandling. Der er rapporteret om tilfælde af anæmi, der krævede transfusion af blodceller, med macitentan og andre ERA’er. Det frarådes at påbegynde behandling med macitentan hos patienter med svær anæmi. Det anbefales at måle hæmoglobinkoncentrationerne før indledning af behandlingen og at gentage sådanne målinger efter klinisk behov under behandlingen.

Pulmonal veno-okklusiv sygdom

Der er rapporteret om tilfælde af lungeødemer i forbindelse med brug af vasodilatorer (hovedsageligt prostacykliner) hos patienter med pulmonal veno-okklusiv sygdom. Som følge heraf skal der tages højde for muligheden for pulmonal veno-okklusiv sygdom, hvis der opstår tegn på lungeødemer, når macitentan administreres til patienter med PAH.

Brug hos kvinder i den fertile alder

Behandling med macitentan bør først indledes hos kvinder i den fertile alder, når graviditet er blevet udelukket, når der er givet tilstrækkelig rådgivning om kontraception, og kvinden anvender sikker kontraception (se pkt. 4.3 og 4.6). Kvinder skal undgå graviditet i en måned efter seponering af macitentan. Det anbefales at foretage månedlige graviditetstest under behandlingen med macitentan med henblik på tidlig konstatering af graviditet.

Samtidig brug af stærke CYP3A4-induktorer

Stærke CYP3A4-induktorer kan nedsætte effekten af macitentan. Kombination af macitentan og stærke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, hypericum perforatum, carbamazepin og phenytoin) bør undgås (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og stærke CYP3A4-hæmere (f.eks. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon, ritonavir og saquinavir) (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af moderate dobbelte eller kombinerede CYP3A4- og CYP2C9-hæmmere

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og moderate dobbelte CYP3A4- og CYP2C9-hæmmere (f.eks. fluconazol og amiodaron) (se pkt. 4.5).

Der skal også udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og både en moderat CYP3A4-hæmmer (f.eks. ciprofloxacin, ciclosporin, diltiazem, erythromycin, verapamil) og en moderat CYP2C9-hæmmer (f.eks. miconazol, piperin) (se pkt. 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Patienter med nedsat nyrefunktion kan have større risiko for at opleve hypotension og anæmi under behandlingen med macitentan. Det bør derfor overvejes at monitorere blodtryk og hæmoglobin. Der er ingen klinisk erfaring med brug af macitentan hos PAH-patienter med svært nedsat nyrefunktion. Det anbefales at udvise forsigtighed i denne population. Der er ingen erfaring med brug af macitentan hos patienter, der er i dialyse. Det frarådes derfor at anvende macitentan i denne population (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Macitentan "Glenmark" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Macitentan "Glenmark" indeholder sojalecithin. Hvis en patient er overfølsom over for jordnødder eller soja, må Macitentan "Glenmark" ikke anvendes (se pkt. 4.3).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*In vitro*-studier

Cytochrom P450 CYP3A4 er det vigtigste enzym, der er involveret i metabolismen af macitentan og i dannelsen af dets aktive metabolit, med mindre bidrag fra CYP2C8‑, CYP2C9‑ og CYP2C19‑enzymerne (se pkt. 5.2). Macitentan og dets aktive metabolit har ingen klinisk relevante hæmmende eller inducerende effekter på cytochrom P450-enzymer.

Macitentan og dets aktive metabolit er ikke hæmmere af hepatiske eller renale optagstransportører i klinisk relevante koncentrationer, herunder de organiske aniontransporterende polypeptider (OATP1B1 og OATP1B3). Macitentan og dets aktive metabolit er ikke relevante substrater af OATP1B1 og OATP1B3, men overføres til leveren via passiv diffusion.

Macitentan og dets aktive metabolit i klinisk relevante koncentrationer hæmmer ikke hepatiske eller renale efflukspumper, herunder det multilægemiddelresistente protein (P‑gp, MDR‑1) og multilægemiddel‑ og toksinekstrusiontransportørerne (MATE1 og MATE2‑K). Macitentan er ikke et substrat for P‑gp/MDR‑1.

Macitentan og dets aktive metabolit i klinisk relevante koncentrationer interagerer ikke med de proteiner, der er involveret i den hepatiske galdesalttransport, dvs. galdesalteksportpumpen (BSEP) og det natriumafhængige taurocholat-co-transporterende polypeptid (NTCP).

*In vivo*-studier

*Stærke CYP3A4-induktorer:* Samtidig behandling med rifampicin (potent CYP3A4-induktor) 600 mg dagligt reducerede *steady-state*-eksponeringen for macitentan med 79 % men påvirkede ikke eksponeringen for den aktive metabolit. Der skal tages højde for nedsat effekt af macitentan ved samtidig brug af en stærk CYP3A4-induktor, såsom rifampicin. Kombination af macitentan og stærke CYP3A4-induktorer bør undgås (se pkt. 4.4).

*Ketoconazol:* Ved brug af 400 mg ketoconazol, der er en stærk CYP3A4-hæmmer, én gang dagligt steg eksponeringen for macitentan ca. to gange. Den forventede stigning var cirka tre gange højere ved administration af ketoconazol 200 mg to gange dagligt ved brug af en fysiologisk baseret farmakokinetisk (PBPK) model. Der skal tages højde for usikkerheden ved sådanne modeller. Eksponeringen for macitentans aktive metabolit faldt med 26 %: Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og stærke CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.4).

*Fluconazol:* Ved brug af 400 mg fluconazol, der er en moderat dobbelt CYP3A4‑ og CYP2C9‑hæmmer, dagligt kan eksponeringen for macitentan stige ca. 3,8 gange baseret på PBPK modellering. Der var dog ingen klinisk relevant ændring i eksponering for macitentans aktive metabolit. Der skal tages højde for usikkerheden ved sådanne modeller. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og moderate dobbelte CYP3A4‑ og CYP2C9‑hæmmere (f.eks. fluconazol og amiodaron) (se pkt. 4.4).

Der skal også udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og både en moderat CYP3A4-hæmmer (f.eks. ciprofloxacin, ciclosporin, diltiazem, erythromycin, verapamil) og en moderat CYP2C9-hæmmer (f.eks. miconazol, piperin) (se pkt. 4.4).

*Warfarin:* Gentagne doser af 10 mg macitentan én gang dagligt havde ingen effekt på eksponeringen for S‑warfarin (CYP2C9-substrat) eller R‑warfarin (CYP3A4-substrat) efter en enkelt dosis af 25 mg warfarin. Den farmakodynamiske effekt af warfarin på INR (international normaliseret ratio) blev ikke påvirket af macitentan. Farmakokinetikken af macitentan og dets aktive metabolit blev ikke påvirket af warfarin.

*Sildenafil:* Ved *steady-state* var eksponeringen for sildenafil 20 mg tre gange dagligt øget med 15 % ved samtidig administration af macitentan 10 mg én gang dagligt. Sildenafil, der er et CYP3A4-substrat, påvirkede ikke farmakokinetikken af macitentan, men der blev set en reduktion på 15 % i eksponeringen for den aktive metabolit af macitentan. Disse ændringer anses ikke for at være af klinisk relevans. I et placebokontrolleret studie med patienter med PAH blev der påvist effekt og sikkerhed af macitentan i kombination med sildenafil.

*Ciclosporin A:* Samtidig behandling med ciclosporin A (kombineret CYP3A4‑ og OATP-hæmmer) 100 mg to gange dagligt ændrede ikke *steady-state*-eksponeringen for macitentan og dets aktive metabolit i klinisk relevant omfang.

*Hormonelle kontraceptiva:* Macitentan 10 mg én gang dagligt påvirkede ikke farmakokinetikken af et oralt kontraceptivum (norethisteron 1 mg og ethinylestradiol 35 µg).

*Lægemidler, der er substrat for brystcancerresistent protein (BCRP):* Macitentan 10 mg én gang dagligt påvirkede ikke farmakokinetikken af lægemidler, der er substrat for BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Brug hos kvinder i den fertile alder/Kontraception hos mænd og kvinder

Behandling med macitentan må først indledes hos kvinder i den fertile alder, når graviditet er blevet udelukket, når der er givet tilstrækkelig rådgivning om kontraception, og når kvinden anvender sikker kontraception (se pkt. 4.3 og 4.4). Kvinder skal undgå graviditet i en måned efter seponering af macitentan. Det anbefales at foretage månedlige graviditetstest under behandlingen med macitentan, så eventuel graviditet kan konstateres så hurtigt som muligt.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af macitentan til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er stadig ukendt. Macitentan er kontraindiceret under graviditeten og hos fertile kvinder, der ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.3).

Amning

Det er ukendt, om macitentan udskilles i human mælk. Hos rotter udskilles macitentan og dets metabolitter i mælken under diegivning (se pkt. 5.3). Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko hos ammede børn. Macitentan er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Mandlig fertilitet

Der er set udvikling af testikulær tubulær atrofi hos handyr efter behandling med macitentan (se pkt. 5.3). Der er set fald i antallet af sædceller hos patienter, der tager ERA’er. Macitentan kan, ligesom andre ERA’er, have en negativ indvirkning på spermatogenesen hos mænd.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Macitentan påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan imidlertid forekomme bivirkninger (f.eks. hovedpine og hypotension), som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger i SERAPHIN-studiet var nasofaryngitis (14 %), hovedpine (13,6 %) og anæmi (13,2 %, se pkt. 4.4).

Bivirkningsliste i tabelform

Sikkerheden af macitentan er blevet vurderet i et langvarigt placebokontrolleret studie med 742 voksne og unge patienter med symptomatisk PAH (SERAPHIN-studiet). Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 103,9 uger i den gruppe, der fik macitentan 10 mg, og 85,3 uger i placebogruppen. Bivirkninger forbundet med macitentan i dette kliniske studie er angivet i tabellen nedenfor. Bivirkninger, der er indberettet efter markedsføringen, er også medtaget.

Hyppighederne er defineret som: meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Meget almindelig | Nasofaryngitis |
| Meget almindelig | Bronchitis |
| Almindelig | Faryngitis |
| Almindelig | Influenza |
| Almindelig | Urinvejsinfektion |
| Blod og lymfesystem | Meget almindelig | Anæmi, fald i hæmoglobin5 |
| Almindelig | Leukopeni6 |
| Almindelig | Trombocytopeni7 |
| Immunsystemet | Ikke almindelig | Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. angioødem, pruritus, udslæt)1 |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Hovedpine |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Hypotension2, blussen |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Nasal obstruktion1 |
| Lever og galdeveje | Almindelig | Øgede aminotransferaser4 |
| Det reproduktive system og mammae | Almindelig | Øget uterin blødning8 |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Ødem, væskeretention3 |

1 Data udledt fra samlede placebokontrollerede studier.

8 Omfatter de foretrukne termer kraftig menstruationsblødning, abnorm uterin blødning, intermenstruel blødning, uterin/vaginal blødning, polymenoré og uregelmæssig menstruation. Hyppigheden er baseret på eksponeringen hos kvinder.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

2 Hypotension er blevet forbundet med brug af ERA’er, herunder macitentan. I SERAPHIN, et langvarigt dobbeltblindet studie hos patienter med PAH, blev der rapporteret om hypotension hos 7,0 % og 4,4 % af de patienter, der fik hhv. macitentan 10 mg og placebo. Det svarede til 3,5 hændelser/100 patientår med macitentan 10 mg *versus* 2,7 hændelser/100 patientår med placebo.

3 Ødem/væskeretention er blevet forbundet med brug af ERA’er, herunder macitentan. I SERAPHIN, et langvarigt dobbeltblindet studie hos patienter med PAH, var forekomsten af ødemrelaterede bivirkninger i den gruppe, der fik macitentan 10 mg, og i placebogruppen henholdsvis 21,9 % og 20,5 %. I et dobbeltblindet studie hos voksne patienter med idiopatisk lungefibrose var forekomsten af bivirkninger i form af perifere ødemer i macitentan-gruppen og placebogruppen henholdsvis 11,8 % og 6,8 %. I to dobbeltblindede kliniske studier hos voksne patienter med fingersår i forbindelse med systemisk sklerose var forekomsten af bivirkninger i form af perifere ødemer fra 13,4 % til 16,1 % i de grupper, der fik macitentan 10 mg, og fra 6,2 % til 4,5 % i placebogrupperne.

*Abnorme laboratorieværdier*

4 Leveraminotransferaser

Forekomsten af øgede aminotransferaser (ALAT/ASAT) > 3 × ULN var 3,4 % med macitentan 10 mg og 4,5 % med placebo i SERAPHIN, et dobbeltblindet studie med PAH-patienter. Øgninger > 5 × ULN optrådte hos 2,5 % af de patienter, der fik macitentan 10 mg, og hos 2 % af de patienter, der fik placebo.

5 Hæmoglobin

I SERAPHIN, et dobbeltblindet studie hos patienter med PAH, var macitentan 10 mg forbundet med et gennemsnitligt fald i hæmoglobin på 1 g/dl i forhold til placebo. Der blev rapporteret om et fald i hæmoglobinkoncentration i forhold til *baseline* til under 10 g/dl hos 8,7 % af de patienter, der blev behandlet med macitentan 10 mg, og hos 3,4 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.

6 Hvide blodlegemer

I SERAPHIN, et dobbeltblindet studie hos patienter med PAH, var macitentan 10 mg forbundet med et fald i det gennemsnitlige leukocyttal i forhold til *baseline* på 0,7 × 109/l, hvorimod der ikke var nogen ændringer hos de patienter, der blev behandlet med placebo.

7 Trombocytter

I SERAPHIN, et dobbeltblindet studie hos patienter med PAH, var macitentan 10 mg forbundet med et fald i det gennemsnitlige trombocyttal på 17 × 109/l *versus* et gennemsnitligt fald på 11 × 109/l hos de patienter, der blev behandlet med placebo.

Langtidssikkerhed

Ud af 742 patienter, som deltog i det pivotale, dobbeltblindede SERAPHIN-studie, indgik 550 patienter i et langvarigt åbent (OL, *open label*) forlængelsesstudie. OL-kohorten omfattede 182 patienter, som fortsatte med macitentan 10 mg, og 368 patienter, som fik placebo eller macitentan 3 mg og krydsede over til macitentan 10 mg.

Langtidsopfølgningen på disse 550 patienter over en gennemsnitlig eksponering på 3,3 år og en maksimal eksponering på 10,9 år viste en sikkerhedsprofil, som svarede til den, der er beskrevet ovenfor for SERAPHIN-studiets dobbeltblindede fase.

Pædiatrisk population (i alderen ≥ 2 år til under 18 år)

Sikkerheden af macitentan blev vurderet i TOMORROW, et fase III-studie hos pædiatriske patienter med PAH. I alt 72 patienter i alderen ≥ 2 år til under 18 år blev randomiseret og fik macitentan. Gennemsnitsalderen ved inklusion var 10,5 år (interval 2,1 år-17,9 år). Medianvarigheden af behandling i det randomiserede studie var 168,4 uger (interval 12,9 uger-312,4 uger) i macitentan-armen.

Overordnet set var sikkerhedsprofilen i denne pædiatriske population overensstemmende med den sikkerhedsprofil, der er set i den voksne population. Udover bivirkningerne i tabellen ovenfor blev der rapporteret følgende pædiatriske bivirkninger: øvre luftvejsinfektion (31,9 %), rhinitis (8,3 %) og gastroenteritis (11,1 %).

Pædiatrisk population (i alderen ≥ 1 måned til under 2 år)

Yderligere 11 patienter i alderen ≥ 1 måned til under 2 år blev inkluderet og fik macitentan uden randomisering: 9 patienter fra *open label*-armen i TOMORROW-studiet og 2 japanske patienter fra PAH3001-studiet. Ved inklusionen var aldersintervallet hos patienterne fra TOMORROW-studiet 1,2 år til 1,9 år, og medianvarigheden af behandling var 37,1 uge (interval 7,0-72,9 uger). Ved inklusionen var alderen på de 2 patienter fra PAH3001 21 måneder og 22 måneder.

Overordnet set var sikkerhedsprofilen i denne pædiatriske population overensstemmende med den sikkerhedsprofil, der er set i den voksne population og i den pædiatriske population i alderen ≥ 2 år til under 18 år. Der er imidlertid meget begrænsede kliniske sikkerhedsdata til rådighed til klarlægning af en robust sikkerhedskonklusion hos den pædiatriske population under 2 år.

Sikkerheden af macitentan hos børn under 2 år er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Macitentan er blevet administreret som en enkelt dosis på op til 600 mg hos raske voksne forsøgspersoner. Der blev set bivirkninger i form af hovedpine, kvalme og opkastning. I tilfælde af overdosering skal der gives almen understøttende behandling efter behov. Da macitentan har en høj proteinbindingsgrad er dialyse sandsynligvis uden virkning.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antihypertensiva, antihypertensiva til pulmonal arteriel hypertension. ATC-kode: C02KX04.

Virkningsmekanisme

Endothelin (ET)‑1 og dets receptorer (ETA og ETB) medierer en række virkninger, såsom vasokonstriktion, fibrose, proliferation, hypertrofi og inflammation. Ved sygdomstilstande såsom PAH er det lokale ET‑system opreguleret og involveret i vaskulær hypertrofi og organbeskadigelse.

Macitentan er en oralt aktiv, potent endothelinreceptorantagonist med virkning på både ETA‑ og ETB‑receptorer og cirka 100 gange mere selektiv over for ETA end over for ETB *in vitro*. Macitentan udviser høj affinitet til og vedvarende okkupation af ET‑receptorerne i cellerne i den glatte muskulatur i lungearterierne hos mennesker. Dette forhindrer endothelin-medieret aktivering af sekundære beskedsystemer, der resulterer i vasokonstriktion og proliferation af glatte muskelceller.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Virkning hos patienter med pulmonal arteriel hypertension*

Et dobbeltblindet, placebokontrolleret, hændelsesstyret, udfaldsstudie i fase III udført på flere centre (’multicenter’) og med parallelgrupper (AC‑055‑302/SERAPHIN) inkluderede i alt 742 patienter med symptomatisk PAH, der blev randomiseret til tre behandlingsgrupper (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] eller 10 mg [N = 242] macitentan én gang dagligt), med henblik på at vurdere den langsigtede virkning på morbiditet eller mortalitet.

Størstedelen af de inkluderede patienter (64 %) var i behandling med en stabil dosis af en specifik PAH-behandling ved *baseline*, enten orale phosphodiesterasehæmmere (61 %) og/eller inhalerede/orale prostanoider (6 %).

Det primære endepunkt var tid til første forekomst af en morbiditets‑ eller mortalitetshændelse indtil afslutningen af dobbeltblindet behandling. Dette var defineret som død eller atrieseptostomi eller lungetransplantation eller indledning af intravenøse (i.v.) eller subkutane (s.c.) prostanoider eller anden forværring af PAH. Anden forværring af PAH var defineret som forekomst af alle tre af følgende komponenter: et vedvarende fald i 6‑minutters gangdistance (6MWD) på mindst 15 % i forhold til *baseline*, forværring af PAH-symptomer (forværring af WHO-funktionsklasse eller højresidigt hjertesvigt) og behov for ny behandling mod PAH. Alle hændelser blev bekræftet af en uafhængig bedømmelseskomité, der var blindet over for behandlingstildelingen.

Alle patienter blev fulgt med henblik på vital status indtil studiets afslutning. Studiet blev afsluttet, da det prædefinerede antal af primære endepunkter var nået. I den periode, der lå imellem behandlingens afslutning og studiets afslutning, kunne patienterne få *open-label* macitentan 10 mg eller anden PAH-behandling. Den samlede, gennemsnitlige varighed af blindet behandling var 115 uger (op til højst 188 uger med macitentan-behandling).

Den gennemsnitlige alder af samtlige patienter var 46 år (interval: 12‑85 år, herunder 20 patienter under 18 år, 706 patienter i alderen 18‑74 år og 16 patienter på 75 år eller derover), og størstedelen af forsøgsdeltagerne var kaukasiere (55 %) og kvinder (77 %). Cirka hhv. 52 %, 46 % og 2 % af patienterne var i WHO-funktionsgruppe II, III og IV

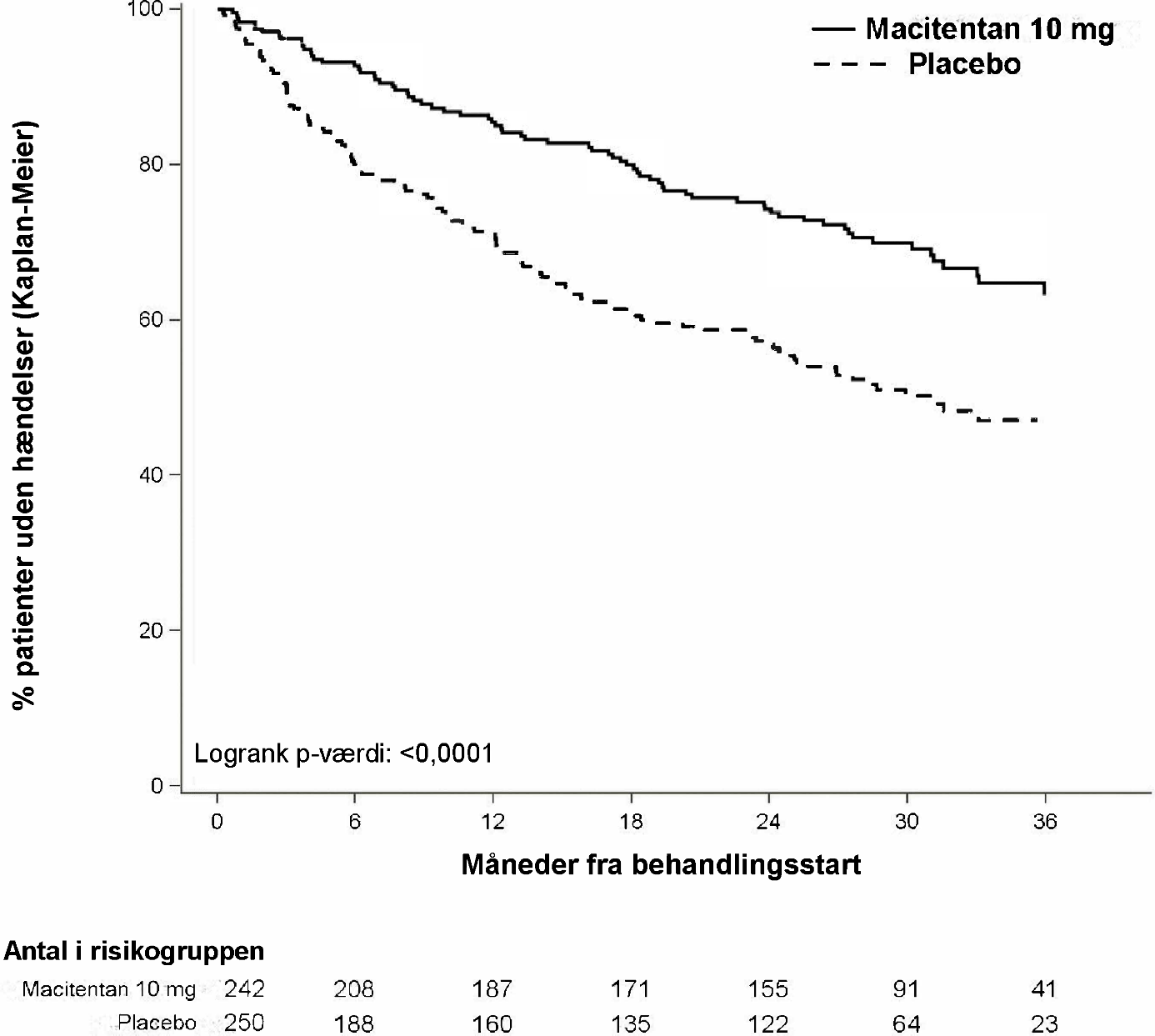
Idiopatisk eller hereditær PAH var den mest almindelige ætiologi i studiepopulationen (57 %) efterfulgt af PAH på grund af bindevævssygdom (31 %), PAH forbundet med korrigeret simpel kongenit hjertesygdom (8 %) og PAH forbundet med andre ætiologier (lægemidler og toksiner [3 %] og hiv [1 %]).

Udfaldsrelaterede endepunkter

Behandling med macitentan 10 mg resulterede i en risikoreduktion på 45 % (risikoforhold [HR] 0,55; 97,5 % CI: 0,39 til 0,76; logrank p < 0,0001) i det sammensatte endepunkt bestående af morbiditet‑mortalitet indtil behandlingens afslutning sammenlignet med placebo [Figur 1 og Tabel 1]. Behandlingens effekt indsatte tidligt og blev opretholdt.

Effekten af macitentan 10 mg på det primære endepunkt var konsekvent på tværs af undergrupper af alder, køn, etnisk oprindelse, geografisk region, ætiologi og WHO-funktionsklasse (I/II og III/IV), både som monoterapi og i kombination med anden PAH-behandling.

**Figur 1. Kaplan-Meier-estimater af første morbiditets-mortalitetshændelse i SERAPHIN**



**Tabel 1 Opsummering af udfaldsrelaterede hændelser**

| **Endepunkter og statistik** | **Patienter med hændelser** | | **Behandlingssammenligning:**  **macitentan 10 mg *versus* placebo** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Placebo**  **(N = 250)** | **Macitentan**  **10 mg**  **(N = 242)** | **Absolut risiko-reduktion** | **Relativ risiko-reduktion**  **(97,5 % CI)** | **HRa**  **(97,5 % CI)** | **Logrank-p-værdi** |
| **Morbiditets-mortalitets-hændelseb** | 53 % | 37 % | 16 % | 45 %  (24 %; 61 %) | 0,55  (0,39; 0,76) | < 0,0001 |
| **Dødsfaldc**  **n (%)** | 19 (7,6 %) | 14 (5,8 %) | 2 % | 36 %  (-42 %; 71 %) | 0,64  (0,29; 1,42) | 0,20 |
| **Forværring af PAH**  **n (%)** | 93 (37,2 %) | 59 (24,4 %) | 13 % | 49 %  (27 %; 65 %) | 0.51  (0,35; 0,73) | < 0,0001 |
| **Indledning af i.v./s.c. prostanoid**  **n (%)** | 6 (2,4 %) | 1 (0,4 %) | 2 % |

a = baseret på Cox’ proportionelle risikomodel

b = % af patienter med en hændelse efter 36 måneder = 100 × (1 – KM-estimat)

c = dødsfald af enhver årsag indtil behandlingens afslutning uanset tidligere forværring

Antallet af dødsfald af enhver årsag frem til studiets afslutning var 35 med macitentan 10 mg *versus* 44 med placebo (HR 0,77; 97,5 % CI: 0,46 til 1,28).

Risikoen for PAH-relateret dødsfald eller hospitalisering på grund af PAH frem til behandlingens afslutning var nedsat med 50 % (HR 0,50; 97,5 % CI: 0,34 til 0,75; logrank p < 0,0001) hos de patienter, der fik macitentan 10 mg (50 hændelser), sammenlignet med placebo (84 hændelser).

Efter 36 måneder havde 44,6 % af patienterne på placebo og 29,4 % af patienterne på macitentan 10 mg (absolut risikoreduktion = 15,2 %) været indlagt for PAH eller var døde af PAH-relateret årsag.

Symptomatiske endepunkter

Motionskapaciteten blev vurderet som et sekundært endepunkt. Behandling med macitentan 10 mg i 6 måneder resulterede i en placebokorrigeret gennemsnitlig stigning i 6MWD på 22 meter (97,5 % CI: 3 til 41; p = 0,0078). Evaluering af 6MWD i henhold til funktionsklasse resulterede i en placebokorrigeret gennemsnitlig stigning fra *baseline* til måned 6 på 37 meter hos patienter i funktionsklasse III/IV (97,5 % CI: 5 til 69) og på 12 meter hos patienter i funktionsklasse I/II (97,5 % CI: ‑8 til 33). Den øgning i 6MWD, der blev opnået med macitentan, blev fastholdt igennem hele studiets varighed.

Behandling med macitentan 10 mg i 6 måneder medførte 74 % større chance for forbedring i WHO-funktionsklasse i forhold til placebo (risikoforhold 1,74; 97,5 % CI: 1,10 til 2,74; p = 0,0063).

Macitentan 10 mg forbedrede livskvaliteten, der blev vurderet på SF-36-spørgeskemaet.

Hæmodynamiske endepunkter

Der blev foretaget en vurdering af hæmodynamiske parametre i en undergruppe af patienter (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) efter 6 måneders behandling. De patienter, der blev behandlet med macitentan 10 mg, opnåede en gennemsnitlig reduktion på 36,5 % (97,5 % CI: 21,7 til 49,2 %) i den pulmonale vaskulære modstand og en stigning på 0,58 l/minut/m2 (97,5 % CI: 0,28 til 0,93 l/minut/m2) i hjerteindeks sammenlignet med placebo.

*Langtidsdata for PAH*

Under langtidsopfølgningen af 242 patienter, som blev behandlet med macitentan 10 mg i den dobbeltblindede (DB) fase af SERAPHIN-studiet, af hvilke 182 fortsatte med macitentan i det åbne forlængelsesstudie (SERAPHIN OL) (DB/OL-kohorte), var Kaplan-Meier-estimaterne for overlevelse efter 1, 2, 5, 7 og 9 år henholdsvis 95 %, 89 %, 73 %, 63 % og 53 %. Den mediane opfølgningstid var 5,9 år.

Pædiatrisk population

Virkningen i den pædiatriske population er primært baseret på en ekstrapolationsøvelse baseret på matching af eksponeringen i forhold til det effektive dosisinterval hos voksne, eftersom sygdommen er ensartet hos børn og voksne, og på understøttende virknings‑ og sikkerhedsdata fra fase III-studiet TOMORROW, der er beskrevet nedenfor.

Der er blevet udført et åbent, randomiseret fase III-multicenterstudie med en åben, enkeltarmet forlængelsesperiode (TOMORROW) for at vurdere macitentans farmakokinetik, virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter med symptomatisk PAH.

Det primære endepunkt var karakterisering af farmakokinetikken (se pkt. 5.2).

Det vigtigste sammensatte endepunkt var tid til første *Clinical Events Committee* (CEC)-bekræftede sygdomsprogression med indtræden mellem randomiseringen og besøget ved afslutningen af hovedperioden, defineret som død (enhver årsag) eller atrieseptostomi eller Potts anastomose eller opskrivning på lungetransplantationsliste eller hospitalsindlæggelse på grund af PAH-forværring eller klinisk forværring af PAH. Klinisk forværring af PAH var defineret som: behov for eller opstart af ny PAH-specifik behandling eller i.v. diuretika eller kontinuerlig ilt OG mindst 1 af følgende: forværring af WHO-funktionsklasse eller ny forekomst eller forværring af synkope eller ny forekomst eller forværring af mindst 2 PAH-symptomer eller ny forekomst eller forværring af tegn på højresidigt hjertesvigt, der ikke responderer på orale diuretika.

Andre sekundære endepunkter omfattede tid til første CEC-bekræftede hospitals­indlæggelse for PAH, tid til CEC-bekræftet død på grund af PAH, begge mellem randomiseringen og afslutningen af hovedperioden, tid til død af enhver årsag mellem randomiseringen og afslutningen af hovedperioden, ændring i WHO-funktionsklasse og data om N‑terminal pro b-type natriuretisk peptid (NT‑proBNP).

*Pædiatrisk population (i alderen ≥ 2 år til under 18 år)*

I alt 148 patienter i alderen ≥ 2 år til < 18 år blev randomiseret 1:1 til at få enten macitentan eller standardbehandling. Standardbehandling omfattede uspecifik PAH-behandling og/eller op til 2 PAH-specifikke lægemidler (herunder en anden ERA) og udelukkede macitentan og i.v./s.c. prostanoider. Gennemsnitsalderen var 9,8 år (interval 2,1 år‑17,9 år), med 35 (23,6 %) i alderen ≥ 2 til < 6 år, 61 (41,2 %) i alderen ≥ 6 til < 12 år og 52 (35,1 %) i alderen ≥ 12 til < 18 år. Størstedelen af patienterne var hvide (51,4 %) og kvinder (59,5 %). Patienterne var enten i WHO-funktionsklasse I (25,0 %), WHO-funktionsklasse II (56,1 %) eller WHO-funktionsklasse III (18,9 %).

Idiopatisk PAH var den mest almindelige ætiologi i studiepopulationen (48,0 %), efterfulgt af PAH forbundet med postoperativ kongenit hjertesygdom (28,4 %), PAH med samtidig kongenit hjertesygdom (17,6 %), arvelig PAH (4,1 %) og PAH forbundet med bindevævssygdom (2,0 %). Samtidig kongenit hjertesygdom omfattede typisk kun små samtidige defekter, såsom præ‑trikuspidale, post‑trikuspidale shunts, atrieseptumdefekt, ventrikelseptumdefekt, åbentstående ductus arteriosus, og ingen af dem blevet vurderet at være tilgrundliggende for graden af PAH.

Den gennemsnitlige behandlingsvarighed i det randomiserede studie var 183,4 uger i macitentan-armen og 130,6 uger i standardbehandlingsarmen.

Hvad angik det vigtigste sekundære endepunkt, CEC-bekræftet sygdomsprogression, blev der set færre hændelser i macitentan-armen (21 hændelser/73 patienter, 29 %) end i standardbehandlingsarmen (24 hændelser/75 patienter, 32 %); absolut risikoreduktion på 3 %. Risikoforholdet var 0,828 (95 % CI 0,460; 1,492; 2‑sidet stratificeret p‑værdi = 0,567). Den numeriske tendens i retning af en fordel var primært drevet af den kliniske forværring af PAH.

*Andre sekundære virkningsanalyser*

Der blev set det samme antal hændelser, hvad angik første bekræftede hospitalsindlæggelse for PAH, i begge grupper (macitentan 11 *versus* standardbehandling 11; justeret HR = 0,912; 95 % CI = [0,393; 2,118]). Hvad angik tid til CEC-bekræftet død på grund af PAH og død af enhver årsag, blev der set i alt 7 dødsfald (hvoraf 6 skyldtes PAH i henhold til CEC) i macitentan-armen, sammenlignet med 6 dødsfald (hvoraf 4 skyldtes PAH i henhold til CEC) i standardbehandlingsarmen.

Der blev rapporteret om en numerisk højere andel af patienter i WHO-funktionsklasse I eller II i macitentan-armen end i standardbehandlingsarmen ved uge 12 (88,7 % i macitentan-armen *versus* 81,7 % i standardbehandlingsarmen) og ved uge 24 (90,0 % i macitentan-armen *versus* 82,5 % standardbehandlingsarmen).

Der blev set en tendens til en reduktion af procenten af *baseline*-NT-proBNP (pmol/l) ved uge 12 med macitentan-behandling sammenlignet med standardbehandlingsarmen (geometrisk gennemsnitsratio: 0,72; 95 % CI: 0,49 til 1,05), men resultaterne var ikke statistisk signifikante (2‑sidet p‑værdi på 0,086). Den ikke-signifikante tendens var mindre udtalt ved uge 24 (geometrisk gennemsnitsratio: 0,97; 95 % CI: 0,66 til 1,43; 2‑sidet p‑værdi på 0,884).

Virkningsresultaterne fra patienter i alderen ≥ 2 år til under 18 år var overensstemmende med virkningsresultaterne hos voksne patienter.

*Pædiatrisk population (i alderen ≥ 1 måned til under 2 år)*

Yderligere 11 patienter i alderen ≥ 1 måned til under 2 år blev inkluderet og fik macitentan uden randomisering, 9 patienter fra den åbne arm i TOMORROW-studiet og 2 japanske patienter fra PAH3001-studiet. PAH3001 var et åbent, enkeltarmet fase III-multicenterstudie hos japanske pædiatriske deltagere (i alderen mellem ≥ 3 måneder og < 15 år) med PAH, der blev udført for at vurdere macitentans farmakokinetik og virkning.

Ved *baseline* var 6 patienter fra TOMORROW-studiet i PDE5i-behandling. Ved inklusionen var patienternes aldersinterval 1,2 år‑1,9 år. Patienterne var enten i WHO-funktionsklasse II (4) eller WHO-funktionsklasse I (5). PAH forbundet med kongenit hjertesygdom var den mest almindelige ætiologi (5 patienter), efterfulgt af idiopatisk PAH (4 patienter). Den initialt administrerede daglige dosis var 2,5 mg macitentan, indtil patienterne nåede 2‑årsalderen. Efter en median opfølgning på 37,3 uger havde ingen af patienterne oplevet CEC-bekræftet sygdomsprogression, CEC-bekræftet hospitalsindlæggelse for PAH, CEC-bekræftet død på grund af PAH eller død af enhver årsag. NT‑proBN var reduceret med 42,9 % (n = 6) ved uge 12, 53,2 % (n = 5) ved uge 24 og 26,1 % (n = 6) ved uge 36.

Ved *baseline* var 1 japansk patient fra PAH3001-studiet i PDE5i-behandling. Begge japanske patienter var drenge, og deres alder ved inklusionen var 21 måneder og 22 måneder. Begge patienter var i Panama-funktionsklasse I og II, og den førende ætiologi var postoperativ PAH. Ved uge 24 blev der set en reduktion i *baseline*-NT-proBNP-niveauet på ‑3,894 pmol/l og ‑16,402 pmol/l.

Matching af eksponeringen i forhold til voksne patienter blev ikke klarlagt i denne aldersgruppe (se pkt. 4.2 og 5.2).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetikken af macitentan og dets aktive metabolit er primært blevet dokumenteret hos raske voksne forsøgspersoner. Eksponeringen for macitentan hos patienter med PAH var cirka 1,2 gange højere end hos raske forsøgspersoner. Eksponeringen for den aktive metabolit, der er cirka 5 gange mindre potent end macitentan, var cirka 1,3 gange højere hos patienter end hos raske forsøgspersoner. Sygdommens sværhedsgrad påvirkede ikke farmakokinetikken af macitentan hos PAH-patienter. Efter gentagen administration er farmakokinetikken af macitentan dosisproportionel til og med 30 mg.

Absorption

De maksimale plasmakoncentrationer af macitentan opnås cirka 8‑9 timer efter administration. Derefter falder plasmakoncentrationerne af macitentan og dets aktive metabolit langsomt med en terminal halveringstid på hhv. cirka 16 timer og 48 timer.

Hos raske forsøgspersoner påvirker føde ikke eksponeringen for macitentan og dets aktive metabolit. Macitentan kan derfor tages sammen med eller uden føde.

Fordeling

Macitentan og dets aktive metabolit bindes i høj grad til plasmaproteiner (> 99 %), primært til albumin og i mindre omfang til alfa1-surt glykoprotein. Macitentan og dets aktive metabolit, ACT‑132577, fordeles godt til vævene, hvilket viser sig ved et tilsyneladende fordelingsvolumen (Vss/F) af macitentan og ACT‑132577 på hhv. cirka 50 l og 40 l.

Biotransformation

Macitentan har fire primære metaboliseringsveje. Oxidativ depropylering af sulfamidet frembringer en farmakologisk aktiv metabolit. Denne reaktion er afhængig af cytochrom P450-systemet, hovedsageligt CYP3A4 (ca. 99 %) med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19.

Den aktive metabolit cirkulerer i humant plasma og kan medvirke til den farmakologiske virkning. Øvrige metaboliseringsveje frembringer produkter uden farmakologisk aktivitet. For disse veje spiller CYP2C9 en dominerende rolle med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C19 og CYP3A4.

Elimination

Macitentan udskilles først efter omfattende metabolisering. Den primære udskillelsesvej er via urinen, hvor ca. 50 % af dosis genfindes.

Særlige populationer

Alder, køn og etnisk oprindelse har ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken af macitentan og dets aktive metabolit.

Nedsat nyrefunktion

Eksponeringen for macitentan og dets aktive metabolit var hhv. 1,3 og 1,6 gange højere hos voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion. Denne stigning anses ikke for at være klinisk relevant (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Hos voksne patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion var eksponeringen for macitentan nedsat med hhv. 21 %, 34 % og 6 %, og eksponeringen for den aktive metabolit var nedsat med hhv. 20 %, 25 % og 25 %. Dette fald anses ikke for at være klinisk relevant (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pædiatrisk population (i alderen ≥ 1 måned til under 18 år)

Farmakokinetikken af macitentan og dets aktive metabolit, aprocitentan, er blevet karakteriseret hos 47 pædiatriske patienter i alderen ≥ 2 år og hos 11 patienter i alderen ≥ 1 måned til under 2 år.

Vægtbaserede dosisregimer for macitentan resulterede i observerede/simulerede eksponeringer hos pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år, som var sammenlignelige med de observerede eksponeringer hos voksne PAH-patienter og raske forsøgsdeltagere, som fik 10 mg én gang dagligt.

I aldersgruppen ≥ 1 måned til under 2 år blev der ikke opnået macitentan-eksponeringer, der var sammenlignelige med macitentan-eksponeringen hos voksne PAH-patienter, der fik 10 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Hos hunde sænkede macitentan blodtrykket ved eksponeringer, der svarede til den terapeutiske eksponering hos mennesker. Der blev set intimafortykkelse af koronararterierne ved eksponeringer, der var 17 gange højere end eksponeringen hos mennesker, efter 4 til 39 ugers behandling. På grund af den artsspecifikke følsomhed og sikkerhedsmargin anses dette fund ikke for at være af relevans hos mennesker.

Der blev set øget levervægt og hepatocellulær hypertrofi hos mus, rotter og hunde efter behandling med macitentan. Disse forandringer var stort set reversible og anses for at være ikke-negative tilpasninger af leveren til øget metabolisk behov.

Macitentan forårsagede minimal til let slimhindehyperplasi og inflammatorisk infiltration i submucosa i næsehulen i alle doser i karcinogenicitetsstudierne med mus. Der blev ikke set nogen effekter i næsehulen i musetoksicitetsstudiet af 3 måneders varighed eller i rotte‑ og hundestudier.

Macitentan var ikke genotoksisk i en række standardprøver *in vitro* og *in vivo*. Macitentan var ikke fototoksisk *in vivo* efter enkeltdosering ved eksponeringer, der var op til 24 gange højere end eksponeringen hos mennesker.

Karcinogenicitetsstudier af 2 års varighed viste intet karcinogent potentiale ved eksponeringer hos rotter og mus, der var hhv. 18 gange og 116 gange højere end eksponeringen hos mennesker.

Der blev set testikulær tubulær dilatation i kroniske toksicitetsstudier med hanrotter og hanhunde med sikkerhedsmarginer på hhv. 11,6 og 5,8. Tubulær dilatation var fuldstændigt reversibel. Efter 2 års behandling blev der set testikulær tubulær atrofi hos rotter ved eksponeringer, der var 4 gange højere end eksponeringen hos mennesker. Der blev set hypospermatogenese i det livslange karcinogenicitetsstudie hos rotter og i studiet af toksicitet efter gentagen administration hos hunde ved eksponeringer, der giver sikkerhedsmarginer på 9,7 hos rotter og 23 hos hunde. Sikkerhedsmarginerne vedrørende fertiliteten var 18 hos hanrotter og 44 hos hunrotter. Der blev ikke noteret testikulære påvirkninger hos mus efter behandling af op til 2 års varighed.

Macitentan var teratogent hos kaniner og rotter i alle afprøvede doser. Hos begge arter blev der set kardiovaskulære og fusion af arcus mandibularis abnormiteter.

Administration af macitentan til hunrotter i maternelle eksponeringer, der var 5 gange højere end den humane eksponering, fra den sene drægtighedsperiode til og med den diegivende periode forårsagede nedsat overlevelse hos afkommet og nedsat reproduktionsevne hos afkom, der blev eksponeret for macitentan sent i fostertilværelsen og via mælken i dieperioden.

Behandling af unge rotter fra dag 4 til dag 114 efter fødslen forårsagede nedsat legemsvægtøgning, der medførte sekundære virkninger på udviklingen (let forsinket descensus testium, reversibel reduktion af længden af os longum, forlænget østruscyklus). Der blev set et let forøget præ‑ og postimplantationstab, fald i gennemsnitligt antal unger og nedsat vægt af testis og epididymis ved eksponeringer, der var 7 gange højere end den humane eksponering. Der blev registreret testikulær tubulær atrofi og minimale virkninger på reproduktionsvariabler og sædmorfologi ved eksponeringer, der var 3,8 gange højere end den humane eksponering.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk PH 101

Crospovidon Type A

Povidon K‑30

Polysorbat 80 (E433)

Magnesiumstearat (E572)

Filmovertræk

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Titandioxid (E171)

Talcum (E553b)

Lecithin (soja) (E322)

Xanthangummi (E415)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

36 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvide, uigennemsigtige PVC/PE/PVDC/aluminium-blistere.

Hver blister indeholder 10 filmovertrukne tabletter.

Hvide, uigennemsigtige, perforerede PVC/PE/PVDC/aluminium-enkeltdosisblistere.

Hver blister indeholder 10 filmovertrukne tabletter.

Pakningsstørrelse med 30 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Glenmark Arzneimittel GmbH

Industriestr. 31

82194 Gröbenzell

Tyskland

**Repræsentant**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB

Propellergatan 2

211 15 Malmö

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70946

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. marts 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-