

Traduzione del testo del brevetto europeo

No. 3 897 646

a nome: Actelion Pharmaceuticals Ltd

a: 4123 Allschwil - SVIZZERA

dal titolo: Macitentan per il trattamento di ipertensione arteriosa polmonare.

DESCRIZIONE

Campo dell'invenzione

La presente invenzione riguarda alte dosi di macitentan (DCI), cioè acido propilsolfammico [5-(4-bromofenil)-6-[2-(5-bromopirimidin-2-ilossi)etossi]pirimidin-4-il]ammide o sali, solvati, idrati o forme morfologiche farmaceuticamente accettabili di esso per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di ipertensione arteriosa polmonare (IAP). Un aspetto dell'invenzione è esposto nella rivendicazione 1: macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) nell'essere umano, in cui il dosaggio di macitentan è da 60 a 90 mg al giorno. Altri aspetti sono esposti nel seguito e nelle altre rivendicazioni. La presente invenzione riguarda un regime di dosaggio per il trattamento e/o prevenzione di IAP come anche una combinazione di macitentan con uno o più inibitori di fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), analoghi della prostaciclina, agonisti del recettore della prostaciclina o stimolanti di guanilato ciclasti solubili. Ivi, IAP è preferibilmente IAP lieve o moderata. Oltretutto, la presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica per il trattamento di IAP comprendente un'alta dose di macitentan come esposto nelle rivendicazioni.

Contesto

L'ipertensione polmonare (IP) è stata segnalata per la prima volta nel 1891

quando l'autopsia di un paziente con morte improvvisa ha rivelato ipertrofia ventricolare destra e sclerosi dell'arteria polmonare senza alcuna causa apparente. L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è un sottogruppo della IP ed è una malattia progressiva con elevata resistenza vascolare polmonare (RVP) come causa di base per un postcarico ventricolare destro e ipertrofia aumentati, che alla fine procede a dilatazione e insufficienza ventricolare destra, e a morte prematura. L'IP è clinicamente classificata in cinque gruppi secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS): ipertensione arteriosa polmonare (IAP) (gruppo 1), IP correlata a malattia del cuore sinistro (gruppo 2), IP dovuta a malattia del polmone e/o ipossia (gruppo 3), IP tromboembolica cronica e altre ostruzioni dell'arteria polmonare (gruppo 4), e IP con meccanismi non chiari e/o multifattoriali (gruppo 5) (Roger Hullin, Cardiovascular Medicine (2018), 21(7-8):195-199; Simonneau et al., Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur. Respir. J. (2018), 13 dic. pii: 1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018. [Pubbl. elettronica prima della stampa]).

La presente invenzione si concentra sulla IAP che è emodinamicamente caratterizzata dalla presenza di una pressione dell'arteria polmonare (PAP) media aritmetica > 20 mm Hg, una pressione di incuneamento dell'arteria polmonare (PAWP) ≤ 15 mm Hg e una RVP uguale a o più di ($>$) 3 unità Wood, in alternativa > 2 unità Wood, tutte misurate a riposo.

In particolare, la presente invenzione si concentra su IAP che è emodinamicamente caratterizzata dalla presenza di una pressione dell'arteria polmonare (PAP) media aritmetica ≥ 25 mm Hg, una pressione di incuneamento dell'arteria polmonare (PAWP) ≤ 15 mm Hg e una RVP uguale a o più di ($>$) 3

unità Wood, in alternativa > 2 unità Wood, tutte misurate a riposo.

La fisiopatologia della IAP è caratterizzata da uno squilibrio tra molecole che mediano la vasocostrizione (ad es. endotelina o trombossano) e/o molecole che mediano la vasodilatazione (ad es. prostaciclina e ossido nitrico). Per di più, gli effetti mitogeni di queste molecole, con specifici cambiamenti patomorfologici nella circolazione polmonare, sono coinvolti nella progressione della malattia.

Composti attualmente disponibili approvati per trattamento specifico della IAP sono in tre differenti gruppi: a) antagonisti dei recettori dell'endotelina, b) inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5is) e stimolanti della guanilato ciclasi solubili, e c) molecole che interferiscono con la via della prostaciclina. Il trattamento con questi composti in combinazione con misure generali ha aumentato la sopravvivenza a 3 anni dopo una prima diagnosi di IAP idiopatica dal 48% negli anni '80 al 74% negli ultimi due decenni, come mostrato nel registro REVEAL (Benza et al., An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. CHEST (2012), 142(2), 448-456; e CHEST (2012), 141(2):354-362).

Bedan et al. "A Focus on Macitentan in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension", BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY, 2018, vol. 123, n. 2, pagine 103-113 si concentra sull'effetto di macitentan nel trattamento di ipertensione arteriosa polmonare in confronto ad altri antagonisti dei recettori dell'endotelina.

Pulido et al. "Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension" THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 2013, vol. 369, n. 9, pagine 809-818 si riferisce alla sperimentazione di SERAPHIN di Fase 3 concernente macitentan a una dose di 3 o 10 mg una volta al giorno, o placebo

una volta al giorno.

Kunita-Takanezawa et al. "Novel Dual Endothelin Receptor Antagonist Macitentan Reverses Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Rats", J CARDIOVASC PHARMACOL, 2014, vol 63, n. 5, pagine 473-480 si riferisce a uno studio su macitentan condotto in un modello in ratto di ipertensione arteriosa polmonare.

Sommario dell'invenzione

È un oggetto della presente invenzione fornire un regime di medicinale e/o trattamento per ipertensione arteriosa polmonare (IAP). In particolare è un oggetto della presente invenzione fornire un regime di medicinale e/o trattamento per il trattamento di IAP lieve o moderata. È un ulteriore oggetto della presente invenzione fornire un medicinale e/o trattamento di combinazione per IAP.

Breve descrizione delle figure

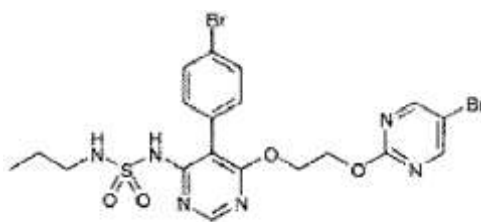
La Figura 1 è una curva di dose-risposta che mostra la variazione di emoglobina (EMG) in funzione della dose di macitentan somministrata a un essere umano.

Descrizione dettagliata

I presenti inventori hanno riconosciuto che, nonostante timori di diminuzioni clinicamente rilevanti dell'emoglobina, diminuzioni della pressione sanguigna e/o aumenti di edema o ritenzione di fluidi, è possibile, sicuro ed efficace trattare pazienti con IAP con alte dosi di macitentan. In particolare, è possibile diminuire l'avanzamento della malattia, o persino migliorare lo status della malattia.

Nella presente invenzione, macitentan è definito come acido propilsolfammico [5-(4-bromofenil)-6-[2-(5-bromopirimidin-2-ilossi)etossi]pirimidin-

4-il]ammide, cioè un composto di formula (I)



(I)

o un sale, solvato, idrato o forma morfologica farmaceuticamente accettabile di esso.

Macitentan è un antagonista del recettore dell'endotelina (ERA) che agisce come antagonista di due sottotipi di recettori dell'endotelina (ET), ET_A ed ET_B (Kholdani et al., Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Vasc. Health Risk Manag.* (2014), 10, 665-673). La sua emivita negli esseri umani è circa 16 ore e lo stato stazionario è raggiunto entro il terzo giorno di somministrazione (Bruderer et al., Absorption, distribution, metabolism, and excretion of macitentan, a dual endothelin receptor antagonist, in humans. *Xenobiotica* (2012), 42(9), 901-910). È assorbito lentamente nel plasma (Sidharta et al., Macitentan: entry-into-humans study with a new endothelin receptor antagonist. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (2011), 67, 977-984). Macitentan si dealchila nel metabolita attivo ACT-132577, che raggiunge il suo picco di concentrazione nel plasma circa 30 ore dopo che la prima dose è stata somministrata, e ha un'emivita di approssimativamente 48 ore. Sebbene ACT-132577 abbia un'affinità inferiore per i recettori di ET rispetto al suo composto progenitore (Iglarz et al., Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2008), 327(3), 736-745), mantiene concentrazioni nel plasma più alte rispetto a macitentan. Entrambi i composti possono essere escreti dal corpo attraverso l'urina o le feci.

È stato precedentemente segnalato che l'effetto massimo o quasi massimo di macitentan nei ratti è 10 mg/kg (Agenzia europea per i medicinali, Rapporto di accertamento pubblico europeo per Opsumit, procedura n.

EMA/H/C/002697/0000 (2013) in 20 ("Rapporto di accertamento dell'EMA")). È stato anche precedentemente segnalato che la dose massima efficace di macitentan nei ratti è 30 mg/kg (*Id; ad es.* Iglarz et al., Comparison of Pharmacological Activity of Macitentan and Bosentan in Preclinical Models of Systemic and Pulmonary Hypertension. *Life Sci.* (2014), 118, 333-339; si veda *anche* Kunita-Takanezawa et al., Novel Dual Endothelin Receptor Antagonist Macitentan Reverses Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* (2014), 64(5), 473-480).

In uno studio a dosi ascendenti multiple che ha valutato dosaggi di 1 mg, 3 mg, 10 mg, e 30 mg di macitentan in soggetti umani sani, concentrazioni di ET-1 nel plasma allo stato stazionario hanno mostrato un aumento dose-dipendente, senza ulteriore aumento oltre la dose orale di 10 mg, indicando un blocco a questo dosaggio (*Id.* in 40). I valutatori hanno concluso che la dose da 10 mg sembrava essere vicina al plateau dell'effetto farmacologico (*Id.* in 48). L'Agenzia europea per i medicinali e la Food and Drug Administration degli Stati Uniti hanno approvato il dosaggio orale giornaliero di 10 mg di macitentan per il trattamento di pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (EMA, Sommario delle caratteristiche del prodotto per Opsumit (29 ott. 2019) in 2; FDA, Informazioni di prescrizione per Opsumit (aprile 2019) in 1).

Di seguito sono spiegati svariati aspetti dell'invenzione.

(a) Un aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) nell'essere umano, in cui il dosaggio di macitentan è da 60 a 90 mg al giorno.

Secondo un aspetto più preferito, questi dosaggi sono applicati una volta al giorno.

Nella presente invenzione, IAP è definita come ipertensione arteriosa polmonare nell'essere umano.

La presente invenzione si concentra sulla IAP che è emodinamicamente caratterizzata dalla presenza di una pressione dell'arteria polmonare (PAP) media aritmetica > 20 mm Hg, una pressione di incuneamento dell'arteria polmonare (PAWP) ≤ 15 mm Hg e una RVP uguale a o più di ($>$) 3 unità Wood, in alternativa > 2 unità Wood, tutte misurate a riposo. In aggiunta alla caratterizzazione emodinamica di cui sopra, IAP è caratterizzata clinicamente dall'assenza di malattia del cuore di lato sinistro manifesta, malattia del polmone grave, o malattia tromboembolica cronica nota.

In particolare, il focus dell'invenzione è su IAP caratterizzata emodinamicamente mediante un cateterismo del cuore destro come:

- pressione media aritmetica dell'arteria polmonare (mPAP) ≥ 25 mm Hg
- pressione di incuneamento dell'occlusione polmonare (PAWP) ≤ 15 mm Hg
- resistenza vascolare polmonare uguale a o più di ($>$) 3 unità Wood, in alternativa > 2 unità Wood.

In aggiunta alla caratterizzazione emodinamica di cui sopra, IAP è caratterizzata clinicamente dall'assenza di malattia del cuore di lato sinistro manifesta, malattia del polmone grave, o malattia tromboembolica cronica nota.

Come descritto sopra, macitentan è attualmente somministrato come dose orale da 10 mg una volta al giorno. Tuttavia, con la presente invenzione si suggerisce di somministrare un alto dosaggio di macitentan al fine di migliorare lo status della malattia, prevenire il verificarsi di peggioramento della malattia, migliorare o stabilizzare la classe funzionale dell'OMS e migliorare la sopravvivenza a lungo

termine e/o diminuire il tasso di ospedalizzazione. Vantaggiosamente, se paragonato ad esempio a bosentan, vi sono meno o nessun effetto collaterale sulla funzionalità del fegato ed epatotossicità nulla o insignificante.

Ulteriori vantaggi sono nessuna ulteriore diminuzione clinicamente rilevante dell'emoglobina, nessuna ulteriore diminuzione clinicamente rilevante della pressione del sangue e/o nessun ulteriore aumento clinicamente rilevante di edema/ritenzione di fluidi.

(b) Un altro aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) secondo l'aspetto (a), in cui IAP è IAP lieve o moderata, preferibilmente IAP moderata.

Sorprendentemente è stato trovato che nella IAP lieve e moderata lo status di malattia si è potuto migliorare o stabilizzare; in particolare, la classe funzionale dell'OMS si è potuta migliorare nei pazienti lievi e moderati. Anche la capacità funzionale, come misurato con una prova di camminata di 6 minuti, si è potuta migliorare.

L'espressione "IAP lieve" equivale approssimativamente alla Classe funzionale dell'OMS I e II.

L'espressione "IAP moderata" equivale approssimativamente alla Classe funzionale dell'OMS III.

In contrasto con esse, la Classe funzionale dell'OMS IV equivale a IAP grave.

Le Classi funzionali dell'OMS (CF OMS) sono comunemente note e definite come segue:

CF OMS I: nessun sintomo di ipertensione arteriosa polmonare con esercizio fisico o a riposo. È raro che un paziente ottenga una diagnosi mentre è

ancora di classe I. I pazienti che vengono sottoposti a screening a causa di fattori di alto rischio di sviluppo di IAP, come pazienti con sclerodermia o storia familiare di IAP, raramente possono ottenere una diagnosi di classe I. Più spesso questa classificazione è usata per descrivere pazienti che hanno dimostrato una risposta sostanziale a una terapia, che una volta erano di classe II o III ma sono migliorati fino alla classe I.

CF OMS II: nessun sintomo a riposo, ma respiro con disagio, faticoso o affannoso durante una normale attività come salire una rampa di scale, fare la spesa, o rifare il letto.

CF OMS III: i pazienti possono non avere sintomi a riposo ma le normali attività sono fortemente limitate da mancanza di respiro, affaticamento, o quasi svenimento. I pazienti in questa classe hanno difficoltà a svolgere le normali faccende in casa e devono fare delle pause mentre svolgono le attività della vita quotidiana.

CF OMS IV: sintomi a riposo o sintomi gravi con qualsiasi attività. I pazienti in questa classe possono svenire durante un'attività o mentre si chinano con la testa abbassata. Molti pazienti in questa classe hanno anche un sovraccarico di volume a causa di edema ai piedi e alle caviglie dovuto a insufficienza cardiaca destra.

Un accertamento più dettagliato per IAP lieve è determinato come segue:

(dlieve): che soddisfa almeno 3 dei seguenti criteri:

- CF OMS I o II;
- distanza di camminata in sei minuti (6MWD) > 440 m;
- peptide natriuretico di tipo B (BNP) < 50 ng/l o peptide natriuretico di tipo pro-B N-terminale (NT-proBNP) < 300 ng/l; o RAP < 8 mmg HG;
- $IC \geq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ o $SvO_2 > 65\%$;

- e che non soddisfa nessuno dei criteri (dgrave).

Un accertamento più dettagliato per IAP grave è determinato come segue:

(dgrave): che soddisfa almeno due delle seguenti peculiarità, inclusi CI o SvO₂:

- CF OMS IV;
- 6MWD < 165 metri;
- BNP > 300 ng/l o NT-proBNP > 1400 ng/l; o RAP > 14 mmg HG
- CI < 2,0 l/min/m² o SvO₂ < 60%.

Un accertamento più dettagliato per IAP moderata è determinato come segue:

(dmoderata) i summenzionati accertamenti dei criteri (dlieve) e dei criteri (dgrave) non consentono né di classificare la IAP del paziente come IAP lieve né di classificare la IAP del paziente come IAP grave.

Preferibilmente, la concentrazione di NT-proBNP, piuttosto che la concentrazione di BNP, è determinata e usata per decidere se il paziente ha IAP lieve, moderata o grave secondo le definizioni di accertamento più dettagliate precedenti.

BNP è misurato come segue: un campione di plasma è raccolto e spedito congelato (-20 °C o al di sotto) in una provetta di EDTA di plastica e analizzato con un saggio immunochemiluminometrico (ICMA). I principi di questo saggio ICMA sono come segue:

- È usato un kit disponibile in commercio (prova di BNP Triage®) con le seguenti 3 soluzioni/sospensioni di lavoro:
 - S1a: particelle paramagnetiche rivestite con anticorpo anti-BNP umano omniclonale di topo sospeso in soluzione salina tamponata con TRIS

(NaCl 150 mM, Tris-HCl 50 mM, soluzione acq. a pH 7,6), con albumina sierica bovina (BSA), lo 0,1% di ProClin™ 300 (soluzione acq. allo 0,60-1,00% di 2-metil-4-isotiazolin-3-one e al 2,10-2,80% di 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-one) e < 0,1% di azoturo di sodio;

- S1b: IgG di topo e capra purificata in soluzione salina tamponata con Tris (NaCl 150 mM, Tris-HCl 50 mM, soluzione acq. a pH 7,6), con albumina sierica bovina (BSA), lo 0,1% di ProClin™ 300 (soluzione acq. allo 0,60-1,00% di 2 -metil-4-isotiazolin-3-one e al 2,10-2,80% di 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-one) e < 0,1% di azoturo di sodio; e

- S1c: coniugato di fosfatasi alcalina bovina-anticorpo anti-BNP umano monoclonale di topo in soluzione salina tamponata con PBS (pH 7,4; 137 mmol/l di NaCl, 2,7 mmol/l di KCl, 10 mmol/l di Na₂HPO₄ e 1,8 mmol/l di KH₂PO₄), con albumina sierica bovina (BSA), lo 0,1% di ProClin™ 300 (soluzione acq. allo 0,60-1,00% di 2-metil-4-isotiazolin-3-one e al 2,10-2,80% di 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-one) e < 0,1% di azoturo di sodio.

- Il campione di sangue (500 µl) è raccolto dal paziente e posto in una provetta di plastica per prelievo di sangue contenente K₂EDTA come anticoagulante. Il campione di sangue deve essere miscelato capovolgendo delicatamente la provetta svariate volte.

- La sospensione S1a e la soluzione S1c sono poste in un recipiente di reazione e 55 µl del campione di sangue sono addizionati a esso.

- Dopo un'incubazione nel recipiente di reazione, un campo magnetico è usato per trattenere i materiali legati alla fase solida e materiali non legati sono lavati via usando la soluzione S1b.

- Un substrato chemiluminescente, Lumi-Phos® 530 (sostanza di

Chemical Abstracts n. 146239-76-1), è quindi addizionato nel recipiente di reazione e la luce generata dalla reazione è misurata mediante un luminometro. La luce risultante è proporzionale alla concentrazione di BNP, consentendo dunque di determinare la concentrazione di BNP nel campione.

- Per assicurare l'accuratezza dei risultati del saggio ICMA, il luminometro deve essere regolarmente calibrato con soluzioni di riferimento disponibili in commercio.

NT-proBNP è misurato come segue: un campione di siero o plasma è raccolto e spedito a temperatura ambiente se entro 3 giorni dalla raccolta, o congelato in una provetta con tappo rosso, dopo centrifugazione, e analizzato con un saggio immunologico a elettrochemiluminescenza (ECLIA). I principi di questo saggio ECLIA sono come segue:

- È usato un kit disponibile in commercio con le seguenti 3 soluzioni/sospensioni di lavoro:
 - S1: una sospensione (6,5 ml) di microparticelle rivestite con streptavidina (0,72 mg/ml) contenente conservante;
 - S2: una soluzione (9 ml) di Ab anti-NT-proBNP-biotina, contenente anticorpo anti-NT-proBNP monoclonale biotinilato (topo) (1,1 µg/ml), tampone fosfato 40 mmol/l, pH 5,8 e conservante; e
 - S3: una soluzione (9 ml) di Ab anti-NT-proBNP-Ru(bpy), contenente un anticorpo monoclonale specifico per NT-proBNP marcato con il complesso di tris(2,2'-bipiridil)rutenio(II) (Ru(bpy)) (1,1 µg/ml), tampone fosfato 40 mmol/l, pH 5,8 e conservante.
- Il campione (15 µl) è dapprima incubato con le soluzioni S2 e S3; l'anticorpo specifico per NT-proBNP monoclonale biotinilato e l'anticorpo specifico

per NT-proBNP monoclonale marcato con un complesso di rutenio formano un complesso a sandwich.

- È quindi eseguita una seconda incubazione per cui, dopo l'addizione della sospensione S1, il complesso diventa legato alla fase solida tramite interazione tra biotina e streptavidina.

- La miscela di reazione è aspirata nella cella di misurazione dove le microparticelle sono catturate magneticamente sulla superficie dell'elettrodo. Sostanze non legate sono quindi rimosse. L'applicazione di una tensione all'elettrodo induce quindi un'emissione chemiluminescente che è misurata mediante un fotomoltiplicatore.

- I risultati sono determinati sulla base di una curva di calibrazione usando soluzioni di riferimento disponibili in commercio.

L'IC è misurato come segue: l'IC rispecchia il flusso di sangue (litri/minuto) attraverso il cuore, che è chiamato gittata cardiaca (GC), standardizzato rispetto all'area di superficie corporea (BSA) del paziente; l'IC è dunque espresso in litri/minuto/metro². Un cateterismo del cuore destro (RHC) è una procedura standard usata per diagnosticare IAP. È una procedura invasiva durante la quale un catetere è inserito attraverso una vena grande e quindi il catetere è fatto avanzare al lato destro del cuore e quindi nell'arteria polmonare. Vi sono metodi differenti per misurare l'IC, ma i metodi più comuni sono il metodo dell'indice cardiaco Fick o il metodo dell'indice cardiaco per termodiluizione. Si tratta di metodi standardizzati e ben consolidati. Il metodo maggiormente accettato è il metodo della termodiluizione. Secondo questa invenzione, il metodo della termodiluizione (TD) è il metodo specifico usato per misurare l'IC. Il TD determina la GC sulla base di quanto celermente una quantità prefissata di fluidi (tipicamente

a temperatura ambiente, cioè 25 °C) si sposta dall'atrio destro [iniettato nella porta prossimale del catetere dell'arteria polmonare (AP)] all'AP (rilevato mediante un termosensore vicino alla punta della parte distale del catetere dell'AP). Viene generata un'area sotto la curva (AUC , Area Under the Curve) del cambiamento di temperatura. Questo deve essere ripetuto almeno 3 volte, e quindi è calcolato il valore medio, ma i valori devono essere entro (+/-) il 10-15% l'uno dall'altro affinché queste misurazioni siano valide. Le curve devono anche essere accertate per assicurarsi che il flusso sia regolare senza bruschi cambiamenti della curva che possono suggerire iniezioni o misurazioni errate. Sulla base dell'AUC media ottenuta e della BSA del paziente, definita come segue

$$BSA = \sqrt{[(altezza\ in\ cm\ x\ peso\ in\ kg)/3600]}$$

viene calcolato l'IC.

La RAP è misurata come segue: la RAP (occasionalmente riportata come mRAP, cioè RAP media aritmetica) è misurata anche durante la procedura di RHC come delineato sopra per misurare l'IC. Vi è un sensore di pressione in corrispondenza della punta del catetere che viene inserito in una vena che si fa strada nel lato destro del cuore. Il sensore misura la pressione quando la punta del catetere è nell'atrio destro, e la pressione misurata è la RAP. È una misurazione singola.

La SvO₂ è misurata come segue: la SvO₂ è misurata anche durante la procedura di RHC come delineato sopra per misurare l'IC. Quando la punta del catetere è in una vena centrale o nell'atrio destro, il sangue viene prelevato e la 'concentrazione'/'contenuto' di ossigeno (pressione parziale di ossigeno nel sangue) in quel campione di sangue è analizzato usando emogasanalizzatori/sensori standard; la % di ossigenazione in quel campione di

sangue è la SvO₂. È anch'essa una misurazione singola.

Per un accertamento più dettagliato, IAP lieve e moderata può essere definita secondo un algoritmo che è basato sul Registro per la valutazione della gestione delle malattie IAP precoce e a lungo termine (Registro REVEAL).

L'algoritmo può essere descritto come comprendente i seguenti passaggi:

(i) Determinazione del Sottogruppo del Gruppo I dell'OMS del paziente e assegnazione

+1 punteggio per APAH-CTD (IAP associata a malattia del tessuto connettivo),

+2 punteggi per APAH-PoPH (IAP associata a ipertensione porto-polmonare),

+2 punteggi per FPAH (IAP familiare, che è attualmente riportata come IAP ereditaria);

0 punteggio per qualsiasi altro sottogruppo di IAP;

(ii) Determinazione dei dati demografici e delle comorbidità e assegnazione

+1 punteggio per insufficienza renale,

+2 punteggi per età > 60 anni nel sesso maschile,

0 punteggio per altri pazienti;

(iii) Determinazione della Classe funzionale dell'OMS e assegnazione

-2 punteggi per CF OMS I

0 punteggi per CF OMS II

+1 punteggio per CF OMS III

+2 punteggi per CF OMS IV

(iv) Determinazione dei segni vitali e assegnazione

+1 punteggio per SBP (pressione del sangue sistemica sistolica) < 110 mmHg,

+1 punteggio per FC (frequenza cardiaca) > 92 BPM (battiti al minuto),

0 punteggio per qualsiasi altro caso;

(v) Determinazione della distanza di camminata di 6 minuti e assegnazione

-1 punteggio per ≥ 440 metri,

+1 punteggio per < 165 metri,

0 punteggi per qualsiasi altro caso;

(vi) Determinazione del BNP (peptide natriuretico cerebrale) e assegnazione

-2 punteggi per BNP < 50 pg/ml,

+1 punteggio per BNP > 180 pg/ml,

0 punteggio per BNP da 50 pg/ml a 180 pg/ml;

(vii) Determinazione di un ecocardiogramma e assegnazione

+1 punteggio per effusione pericardica,

0 punteggi per qualsiasi altro caso;

(viii) Prova di funzionalità polmonare e assegnazione

-1 punteggio per % di DLCO predetta $\geq 80\%$ (capacità di diffusione del polmone per monossido di carbonio),

+1 punteggio per % di DLCO predetta $\leq 32\%$,

0 punteggi per % di DLCO predetta tra il 32% e l'80%;

(ix) Cateterismo del cuore destro e assegnazione

+1 punteggio per RAP (pressione arteriosa destra media aritmetica) > 20 mm Hg entro 1 anno,

+2 punteggi per RVP (resistenza vascolare polmonare) > 32 unità Wood,

0 punteggi per qualsiasi altro caso;

(x) Riassumere i punteggi ottenuti nei passaggi da (i) a (ix) e addizionare il numero 6;

(xi) a IAP lieve è assegnato un punteggio da 1 a 7, e

a IAP moderata è assegnato un punteggio di 8 o 9.

Nell'algoritmo di cui sopra "+" significa addizionare, "-" significa sottrarre.

Un'unità Wood è la misura di un sistema semplificato per misurare la resistenza vascolare polmonare (RVP) che usa intensificazioni di pressione. La misurazione della RVP è realizzata sottraendo la pressione di incuneamento dell'arteria polmonare dalla pressione arteriosa polmonare media aritmetica e dividendo per la gittata cardiaca in litri al minuto.

Di qui, IAP lieve è associata a un punteggio di 1-7, e IAP moderata è associata a un punteggio di 8 o 9.

Per ulteriori definizioni, si rimanda espressamente alle linee guida ESC/ERS, *European Heart Journal* (2016), 37, 67-119.

La trasmissione ereditaria della IAP è stata segnalata in approssimativamente dal 6% al 10% dei pazienti con IAP; nel 50-90% di questi individui sono state identificate mutazioni di BMPR2 (recettore della proteina morfogenetica ossea di tipo 2). Le mutazioni di BMPR2 nell'ipertensione arteriosa polmonare familiare (FPAH) sono caratterizzate da anticipazione genetica e penetranza incompleta. FPAH è riportata anche come HPAH (IAP ereditaria). Il fenotipo non è espresso in tutte le generazioni ma, quando espresso, si manifesta

in età precoce ed è associato a una malattia più grave e rapidamente progressiva. Molte altre mutazioni genetiche sono state identificate come associate a IAP familiare (ereditaria), ma queste sono molto meno comuni della mutazione di BMPR2 (Morrell et al., Eur. Respir. J. (2018), 13 dic. pii: 1801899. doi: 10.1183/13993003.01899-2018. [Pubbl. elettronica prima della stampa]).

Nella presente invenzione, APAH-CTD (IAP associata a malattia del tessuto connettivo) è caratterizzata da IAP in qualcuno che ha anche una malattia autoimmune, chiamata anche malattia del tessuto connettivo. Le malattie del tessuto connettivo più comuni che sono associate a IAP sono sclerodermia (sclerosi sistemica), lupus (lupus eritematoso sistemico/LES), malattie miste del tessuto connettivo e malattia di Sjogren.

Nella presente invenzione, APAH-PoPH (IAP associata a ipertensione porto-polmonare) è caratterizzata da IAP che è associata a ipertensione portale. L'ipertensione portale è definita come una pressione aumentata nella vena porta come evidenziata da un aumento del gradiente di pressione tra la vena porta e la vena epatica di più di 5 mm Hg (diventa clinicamente significativo se il gradiente di pressione è ≥ 10 mm Hg). La vena porta trasporta il sangue dal sistema gastrointestinale al fegato. Sebbene ciò avvenga più spesso in presenza di malattia del fegato avanzata che causa ipertensione portale, l'ipertensione porto-polmonare può avvenire in assenza di malattia del fegato purché vi sia ipertensione portale.

IAP associata all'ipertensione portale è comunemente riportata come PoPH. Questa entità non deve essere confusa con la sindrome epatopolmonare, che è caratterizzata da una vasodilatazione polmonare anomala e ipossiemia. Tuttavia, possono verificarsi sovrapposizioni tra le due condizioni. Come implicito

nel termine, PoPH è associata alla presenza di ipertensione portale come definita sopra, non necessariamente alla presenza di malattia del fegato. Tuttavia, poiché la malattia del fegato cirrotico è di gran lunga la causa più comune di ipertensione portale, PoPH si riscontra più frequentemente nei pazienti con cirrosi.

È richiesto un controllo diagnostico completo che includa un cateterismo del cuore destro (RHC) per accertare la gravità della malattia, il profilo emodinamico e altre potenziali cause di IP, incluse malattia del polmone, LHD o malattia tromboembolica cronica (linee guida ESC/ERS, European Heart Journal (2016), 37, 67-119).

Nella presente invenzione, l'insufficienza renale è caratterizzata da un tasso di filtrazione glomerulare (GFR, Glomerular Filtration Rate) al di sotto di 90 ml/min/1,73 m². Il GFR è ottenuto ottenendo una concentrazione nel sangue di creatinina standardizzata (SCr) dal paziente e utilizzando l'equazione MDRD che è come segue:

$$GFR = 175 \times SCr^{-1,154} \times età^{-0,203} \times (0,742 \text{ se femmina}) \times (1,21 \text{ se nera})$$

Il GFR ottenuto secondo l'equazione di cui sopra è espresso in ml/min per 1,73 m² di area di superficie corporea. Se l'area di superficie corporea del paziente è differente da 1,73 m², il valore ottenuto per il GFR tramite l'equazione MDRD di cui sopra deve essere convertito di conseguenza.

L'effusione pericardica è una raccolta di fluido attorno al cuore. Normalmente, deve esserci uno strato di fluido molto sottile, tipicamente invisibile a occhio nudo, che agisce come lubrificante per prevenire l'attrito tra il cuore e il pericardio (strato fibrinoso che circonda e protegge il cuore). Nel contesto della IP avanzata (come anche di molte altre malattie), quel fluido si accumula e forma una raccolta attorno al cuore, definita come effusione pericardica. La presenza di tale

effusione preannuncia una prognosi mediocre, in quanto indica una IP avanzata e una disfunzione/insufficienza del cuore destro.

La DLCO è misurata tramite prove di funzionalità polmonare. Queste prove sono eseguite come descritto negli standard ERS/ATS 2017 di Graham et al. per la captazione di monossido di carbonio a respiro singolo nel polmone, Eur. Respir. J. (2017), 49, 1600016.

L'RHC è una procedura invasiva, tipicamente ambulatoriale, che prevede l'inserimento di un catetere attraverso una vena centrale e il suo successivo passaggio attraverso le camere del lato destro del cuore per raggiungere l'arteria polmonare. Durante questa procedura sono prese differenti misurazioni, incluse le pressioni e il flusso sanguigno definito gittata cardiaca.

(c) Un altro aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo l'aspetto (a) o (b), in cui il dosaggio di macitentan è da 60 a 90 mg al giorno. Preferibilmente, il dosaggio è da 65 a 85 mg al giorno, più preferibilmente il dosaggio è da 70 a 80 mg al giorno e in maniera massimamente preferibile il dosaggio è 75 mg al giorno. Resta inteso che ciascuno dei limiti inferiori divulgati sopra può essere combinato con ciascuno dei limiti superiori, cioè il dosaggio può anche essere da 60 a 85 mg, da 60 a 80 mg, o da 60 a 75 mg al giorno. Sono anche divulgati dosaggi da 65 a 90 mg, o da 65 a 75 mg al giorno. Ulteriori intervalli preferiti sono da 72 a 78 mg al giorno. Secondo un aspetto più preferito, questi dosaggi sono applicati una volta al giorno.

In un aspetto preferito, questi dosaggi si riferiscono a macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP lieve o moderata, preferibilmente di IAP moderata.

(g) Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per

l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo l'aspetto (a) o (b), in cui il dosaggio di macitentan è da 30 a 45 mg due volte al giorno, più preferibilmente da 35 a 40 mg due volte al giorno e in maniera massimamente preferibile 37,5 mg due volte al giorno. Resta inteso che ciascuno dei limiti inferiori divulgati sopra può essere combinato con ciascuno dei limiti superiori. Sono anche divulgate dosi da 30 a 40 mg due volte al giorno. Ulteriori intervalli preferiti sono da 36 a 39 mg due volte al giorno.

In un aspetto preferito, questi dosaggi si riferiscono a macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP lieve o moderata, preferibilmente di IAP moderata.

(h) Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo l'aspetto (a) o (b), in cui il dosaggio di macitentan è incrementato da 10 mg al giorno, seguito da 25 a 50 mg al giorno, preferibilmente 37,5 mg al giorno, e seguito da 60 a 90 mg al giorno, preferibilmente 75 mg al giorno. Ivi, "seguito da 25 a 50 mg al giorno" significa preferibilmente che il dosaggio è da 30 a 45 mg al giorno, più preferibilmente da 35 a 40 mg al giorno e in maniera massimamente preferibile 37,5 mg al giorno. Resta inteso che ciascuno dei limiti inferiori divulgati può essere combinato con ciascuno dei limiti superiori, cioè il dosaggio può anche essere da 25 a 45 mg al giorno, o da 25 a 40 mg al giorno. Sono anche divulgate dosi da 30 a 50 mg, o da 30 a 40 mg al giorno. Ulteriori intervalli preferiti sono da 36 a 39 mg al giorno. Resta inteso che qualsiasi incremento verso una dose più alta può essere seguito da un ritorno alla dose inferiore nel caso in cui la dose più alta non sia tollerata.

Oltretutto, la frase "seguito da 60 a 90 mg al giorno" significa preferibilmente che il dosaggio è da 65 a 85 mg al giorno, più preferibilmente il

dosaggio è da 70 a 80 mg al giorno e in maniera massimamente preferibile il dosaggio è 75 mg al giorno. Resta inteso che ciascuno dei limiti inferiori divulgati sopra può essere combinato con ciascuno dei limiti superiori, cioè il dosaggio può anche essere da 60 a 85 mg, da 60 a 80 mg, o da 60 a 75 mg al giorno. Sono anche divulgati dosaggi da 65 a 90 mg, o da 65 a 75 mg al giorno. Ulteriori intervalli preferiti sono da 72 a 78 mg al giorno. Resta inteso che qualsiasi incremento verso una dose più alta può essere seguito dal ritorno alla dose inferiore nel caso in cui la dose più alta non sia tollerata.

Secondo un aspetto più preferito, questi dosaggi sono applicati una volta al giorno.

Attualmente, il dosaggio di macitentan per l'uso nel trattamento di IAP è 10 mg al giorno. I pazienti che ottengono questo dosaggio possono ricevere un incremento immediato della dose a 37,5 mg al giorno, seguito da 75 mg al giorno.

Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo l'aspetto (a) o (b), in cui il dosaggio di macitentan è incrementato da 10 mg al giorno, seguito da 25 a 50 mg al giorno, preferibilmente 37,5 mg al giorno, seguito da 60 a 90 mg al giorno, preferibilmente 75 mg al giorno, facoltativamente seguito da 110 a 200 mg al giorno, preferibilmente 150 mg al giorno.

La frase "facoltativamente seguito da 110 a 200 mg al giorno" significa preferibilmente che il dosaggio è da 125 a 175 mg al giorno, più preferibilmente da 140 a 160 mg al giorno e in maniera massimamente preferibile 150 mg al giorno. Resta inteso che ciascuno dei limiti inferiori divulgati sopra può essere combinato con ciascuno dei limiti superiori, cioè il dosaggio può anche essere da 110 a 175 mg al giorno, da 110 a 160 mg al giorno o da 110 a 150 mg al giorno. Sono

anche divulgate dosi da 125 a 160 mg o da 140 a 175 mg al giorno. Ulteriori intervalli preferiti sono da 145 a 155 mg al giorno. Secondo un aspetto più preferito, questi dosaggi sono applicati una volta al giorno.

In un aspetto preferito, questi dosaggi riguardano macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP lieve o moderata, preferibilmente moderata. (i) Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo l'aspetto (a) o (b), in cui il dosaggio di macitentan è incrementato da 10 mg al giorno, seguito da 60 a 90 mg al giorno, preferibilmente 75 mg una volta al giorno o 37,5 mg due volte al giorno.

La frase "seguito da 60 a 90 mg al giorno" significa preferibilmente che il dosaggio è da 65 a 85 mg al giorno, più preferibilmente il dosaggio è da 70 a 80 mg al giorno e in maniera massimamente preferibile il dosaggio è 75 mg al giorno. Resta inteso che ciascuno dei limiti inferiori divulgati sopra può essere combinato con ciascuno dei limiti superiori, cioè il dosaggio può anche essere da 60 a 85 mg, da 60 a 80 mg, o da 60 a 75 mg al giorno. Sono anche divulgati dosaggi da 65 a 90 mg, o da 65 a 75 mg al giorno. Ulteriori intervalli preferiti sono da 72 a 78 mg al giorno. Resta inteso che qualsiasi incremento verso una dose più alta può essere seguito dal ritorno alla dose inferiore nel caso in cui la dose più alta non sia tollerata.

Secondo un aspetto più preferito, questi dosaggi sono applicati una volta al giorno.

Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo l'aspetto (a) o (b), in cui il dosaggio di macitentan è incrementato da 10 mg al giorno, seguito da 60 a 90 mg al giorno, preferibilmente 75 mg una volta al giorno o 37,5 mg due volte al

giorno, facoltativamente seguito da 110 a 200 mg al giorno, preferibilmente 150 mg al giorno.

La frase "facoltativamente seguito da 110 a 200 mg al giorno" significa preferibilmente che il dosaggio è da 125 a 175 mg al giorno, più preferibilmente da 140 a 160 mg al giorno e in maniera massimamente preferibile 150 mg al giorno. Resta inteso che ciascuno dei limiti inferiori divulgati sopra può essere combinato con ciascuno dei limiti superiori, cioè il dosaggio può anche essere da 110 a 175 mg al giorno, da 110 a 160 mg al giorno o da 110 a 150 mg al giorno. Sono anche divulgate dosi da 125 a 160 mg o da 140 a 175 mg al giorno. Ulteriori intervalli preferiti sono da 145 a 155 mg al giorno. Secondo un aspetto più preferito, questi dosaggi sono applicati una volta al giorno.

Attualmente, il dosaggio di macitentan per l'uso nel trattamento di IAP è 10 mg al giorno. I pazienti che ottengono questo dosaggio possono ricevere un incremento immediato della dose a 75 mg al giorno.

In un aspetto preferito, questi dosaggi si riferiscono a macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP lieve o moderata, preferibilmente di IAP moderata.

(j) Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo l'aspetto (h), in cui il dosaggio di macitentan è incrementato da 10 mg una volta al giorno, preferibilmente per da 15 a 45 giorni; seguito da 25 a 50 mg al giorno, preferibilmente 37,5 mg una volta al giorno, preferibilmente per da 15 a 45 giorni; e seguito da 60 a 90 mg al giorno, preferibilmente 75 mg una volta al giorno o 37,5 mg due volte al giorno. Resta inteso che qualsiasi incremento verso una dose più alta può essere seguito dal ritorno alla dose inferiore nel caso in cui la dose più

alta non sia tollerata.

Ivi, l'espressione "da 15 a 45 giorni" significa preferibilmente da 20 a 40 giorni, più preferibilmente da 21 a 35 giorni, e in maniera massimamente preferibile da 28 a 30 giorni, cioè circa un mese.

Oltretutto, la frase "seguito da 25 a 50 mg al giorno" significa preferibilmente che il dosaggio è da 30 a 45 mg al giorno, più preferibilmente da 35 a 40 mg al giorno e in maniera massimamente preferibile 37,5 mg al giorno. Resta inteso che ciascuno dei limiti inferiori divulgati può essere combinato con ciascuno dei limiti superiori, cioè il dosaggio può anche essere da 25 a 45 mg al giorno, o da 25 a 40 mg al giorno. Sono anche divulgate dosi da 30 a 50 mg, o da 30 a 40 mg al giorno. Ulteriori intervalli preferiti sono da 36 a 39 mg al giorno.

Oltretutto, la frase "seguito da 60 a 90 mg al giorno" significa preferibilmente che il dosaggio è da 65 a 85 mg al giorno, più preferibilmente il dosaggio è da 70 a 80 mg al giorno e in maniera massimamente preferibile il dosaggio è 75 mg al giorno. Resta inteso che ciascuno dei limiti inferiori divulgati sopra può essere combinato con ciascuno dei limiti superiori, cioè il dosaggio può anche essere da 60 a 85 mg, da 60 a 80 mg, o da 60 a 75 mg al giorno. Sono anche divulgati dosaggi da 65 a 90 mg, o da 65 a 75 mg al giorno. Ulteriori intervalli preferiti sono da 72 a 78 mg al giorno, o da 36 a 39 mg due volte al giorno.

Secondo un aspetto più preferito, questi dosaggi sono applicati una volta al giorno.

Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo l'aspetto (h), in cui il dosaggio di macitentan è incrementato da 10 mg una volta al giorno, preferibilmente per da 15 a 45 giorni; seguito da 25 a 50 mg al giorno,

preferibilmente 37,5 mg una volta al giorno, preferibilmente per da 15 a 45 giorni; seguito da 60 a 90 mg al giorno, preferibilmente 75 mg una volta al giorno o 37,5 mg due volte al giorno, preferibilmente per da 15 a 45 giorni; facoltativamente seguito da 110 a 200 mg al giorno, preferibilmente 150 mg al giorno.

La frase "facoltativamente seguito da 110 a 200 mg al giorno" significa preferibilmente che il dosaggio è da 125 a 175 mg al giorno, più preferibilmente da 140 a 160 mg al giorno e in maniera massimamente preferibile 150 mg al giorno. Resta inteso che ciascuno dei limiti inferiori divulgati sopra può essere combinato con ciascuno dei limiti superiori, cioè il dosaggio può anche essere da 110 a 175 mg al giorno, da 110 a 160 mg al giorno o da 110 a 150 mg al giorno. Sono anche divulgate dosi da 125 a 160 mg o da 140 a 175 mg al giorno. Ulteriori intervalli preferiti sono da 145 a 155 mg al giorno. Secondo un aspetto più preferito, questi dosaggi sono applicati una volta al giorno.

In un aspetto preferito, questi dosaggi si riferiscono a macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP lieve o moderata, preferibilmente di IAP moderata.

(k) Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo l'aspetto (i), in cui il dosaggio di macitentan è incrementato da 10 mg una volta al giorno, preferibilmente per da 15 a 45 giorni; seguito da 60 a 90 mg al giorno, preferibilmente 75 mg una volta al giorno o 37,5 mg due volte al giorno.

Ivi, l'espressione "da 15 a 45 giorni" significa preferibilmente da 20 a 40 giorni, più preferibilmente da 21 a 35 giorni, e in maniera massimamente preferibile da 28 a 30 giorni, cioè circa un mese.

La frase "seguito da 60 a 90 mg al giorno" significa preferibilmente che il

dosaggio è da 65 a 85 mg al giorno, più preferibilmente il dosaggio è da 70 a 80 mg al giorno e in maniera massimamente preferibile il dosaggio è 75 mg al giorno. Resta inteso che ciascuno dei limiti inferiori divulgati sopra può essere combinato con ciascuno dei limiti superiori, cioè il dosaggio può anche essere da 60 a 85 mg, da 60 a 80 mg, o da 60 a 75 mg al giorno. Sono anche divulgati dosaggi da 65 a 90 mg, o da 65 a 75 mg al giorno. Ulteriori intervalli preferiti sono da 72 a 78 mg al giorno, o da 36 a 39 mg due volte al giorno.

Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo (i), in cui il dosaggio di macitentan è incrementato da 10 mg una volta al giorno, preferibilmente per da 15 a 45 giorni; seguito da 60 a 90 mg al giorno, preferibilmente 75 mg una volta al giorno o 37,5 mg due volte al giorno, preferibilmente per da 15 a 45 giorni; facoltativamente seguito da 110 a 200 mg al giorno, preferibilmente 150 mg al giorno. La frase "facoltativamente seguito da 110 a 200 mg al giorno" significa preferibilmente che il dosaggio è da 125 a 175 mg al giorno, più preferibilmente da 140 a 160 mg al giorno e in maniera massimamente preferibile 150 mg al giorno. Resta inteso che ciascuno dei limiti inferiori divulgati sopra può essere combinato con ciascuno dei limiti superiori, cioè il dosaggio può anche essere da 110 a 175 mg al giorno, da 110 a 160 mg al giorno o da 110 a 150 mg al giorno. Sono anche divulgate dosi da 125 a 160 mg o da 140 a 175 mg al giorno. Ulteriori intervalli preferiti sono da 145 a 155 mg al giorno.

Secondo un aspetto più preferito, questi dosaggi sono applicati una volta al giorno.

In un aspetto preferito, questi dosaggi si riferiscono a macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP lieve o moderata, preferibilmente di IAP

moderata.

(l) Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo uno qualsiasi degli aspetti da (a) a (c), in cui il dosaggio di macitentan è incrementato da 25 a 50 mg al giorno, preferibilmente 37,5 mg al giorno; preferibilmente per da 15 a 45 giorni; seguito da 60 a 90 mg al giorno, preferibilmente 75 mg al giorno; a condizione che il paziente sia già trattato con un antagonista del recettore dell'endotelina preferibilmente selezionato tra bosentan e ambrisentan. Resta inteso che qualsiasi incremento verso una dose più alta può essere seguito dal ritorno alla dose inferiore nel caso in cui la dose più alta non sia tollerata.

Ivi, l'espressione "da 15 a 45 giorni" significa preferibilmente da 20 a 40 giorni, più preferibilmente da 21 a 35 giorni, e in maniera massimamente preferibile da 28 a 30 giorni, cioè circa un mese.

Oltretutto, la frase "seguito da 25 a 50 mg al giorno" significa preferibilmente che il dosaggio è da 30 a 45 mg al giorno, più preferibilmente da 35 a 40 mg al giorno e in maniera massimamente preferibile 37,5 mg al giorno. Resta inteso che ciascuno dei limiti inferiori divulgati può essere combinato con ciascuno dei limiti superiori, cioè il dosaggio può anche essere da 25 a 45 mg al giorno, o da 25 a 40 mg al giorno. Sono anche divulgate dosi da 30 a 50 mg, o da 30 a 40 mg al giorno. Ulteriori intervalli preferiti sono da 36 a 39 mg al giorno.

Oltretutto, la frase "seguito da 60 a 90 mg al giorno" significa preferibilmente che il dosaggio è da 65 a 85 mg al giorno, più preferibilmente il dosaggio è da 70 a 80 mg al giorno e in maniera massimamente preferibile il dosaggio è 75 mg al giorno. Resta inteso che ciascuno dei limiti inferiori divulgati sopra può essere combinato con ciascuno dei limiti superiori, cioè il dosaggio può anche essere da 60

a 85 mg, da 60 a 80 mg, o da 60 a 75 mg al giorno. Sono anche divulgati dosaggi da 65 a 90 mg, o da 65 a 75 mg al giorno. Ulteriori intervalli preferiti sono da 72 a 78 mg al giorno, o da 36 a 39 mg due volte al giorno.

Resta inteso che, facoltativamente, il dosaggio di macitentan può essere ulteriormente innalzato da 110 a 200 mg al giorno. Il dosaggio è in tal modo incrementato come nell'aspetto (i), (j) o (k).

Secondo un aspetto più preferito, questi dosaggi sono applicati una volta al giorno.

In un aspetto preferito, questi dosaggi si riferiscono a macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP lieve o moderata, preferibilmente di IAP moderata.

(m) Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo uno qualsiasi degli aspetti da (a) a (c), in cui il dosaggio di macitentan è da 60 a 90 mg al giorno, preferibilmente 75 mg al giorno; a condizione che il paziente sia già trattato con un antagonista del recettore dell'endotelina preferibilmente selezionato tra bosentan, e ambrisentan.

La frase "da 60 a 90 mg al giorno" significa preferibilmente che il dosaggio è da 65 a 85 mg al giorno, più preferibilmente il dosaggio è da 70 a 80 mg al giorno e in maniera massimamente preferibile il dosaggio è 75 mg al giorno. Resta inteso che ciascuno dei limiti inferiori divulgati sopra può essere combinato con ciascuno dei limiti superiori, cioè il dosaggio può anche essere da 60 a 85 mg, da 60 a 80 mg, o da 60 a 75 mg al giorno. Sono anche divulgati dosaggi da 65 a 90 mg, o da 65 a 75 mg al giorno. Ulteriori intervalli preferiti sono da 72 a 78 mg al giorno, o da 36 a 39 mg due volte al giorno.

Resta inteso che, facoltativamente, il dosaggio di macitentan può essere ulteriormente innalzato da 110 a 200 mg al giorno. Il dosaggio è in tal modo incrementato come nell'aspetto (i), (j) o (k).

Secondo un aspetto più preferito, questi dosaggi sono applicati una volta al giorno.

In un aspetto preferito, questi dosaggi si riferiscono a macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP lieve o moderata, preferibilmente di IAP moderata.

(n) Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo uno qualsiasi degli aspetti da (a) a (m), in cui macitentan è combinato con un inibitore di PDE5 e/o un analogo della prostaciclina, e/o un agonista del recettore della prostaciclina e/o uno stimolante di guanilato ciclastasi solubile.

L'inibizione dell'enzima degradante guanosinmonofosfato ciclico (cGMP) fosfodiesterasi di tipo 5 dà come risultato vasodilatazione attraverso la via di NO/cGMP in corrispondenza di siti che esprimono questo enzima. Dal momento che il sistema vascolare polmonare contiene quantità sostanziali di fosfodiesterasi di tipo 5, il potenziale beneficio clinico di inibitori di fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5is) è stato indagato nella IAP. In addizione, PDE5is esercita effetti antiproliferativi (linee guida ESC/ERS; *European Heart Journal* (2016), 37, 67-119).

La prostaciclina è prodotta prevalentemente dalle cellule endoteliali e induce una potente vasodilatazione di tutti i letti vascolari. Questo composto è il più potente inibitore endogeno dell'aggregazione delle piastrine e sembra avere anche attività sia citoprotettive che antiproliferative. Una disregolazione delle vie metaboliche della prostaciclina è stata dimostrata in pazienti affetti da IAP, come

accertato da una riduzione dell'espressione della prostaciclina sintasi nelle arterie polmonari e dei metaboliti urinari della prostaciclina. L'uso clinico di prostaciclina in pazienti affetti da IAP è stato ampliato mediante la sintesi di analoghi stabili che possiedono proprietà farmacocinetiche differenti ma condividono effetti farmacodinamici qualitativamente simili (linee guida ESC/ERS; European Heart Journal (2016), 37, 67-119).

Finora non è stata osservata alcuna interazione farmaco-farmaco per macitentan e il suo metabolita attivo, ACT-132577.

Per esempio, macitentan 10 mg al giorno o.d. non ha mostrato alcun effetto sulla farmacocinetica di 1 mg di rosuvastatina, il che suggerisce che i trasportatori di BCRP non siano stati inibiti. BCRP è una pompa di efflusso situata nell'intestino, nella membrana canalicolare del fegato, e nel rene, ed è esposta a concentrazioni intracellulari di farmaco nel fegato e nel rene.

Macitentan e ACT-132577 hanno attivato PXR umano con valori di EC_{50} da 1,1 a 1,2 μM e da 7,2 a 8,7 μM , rispettivamente. In epatociti umani, entrambi i composti hanno suscitato aumenti dipendenti dalla concentrazione di mRNA di CYP3A4 e attività enzimatica.

Ci si attende che le concentrazioni nel plasma di picco predette di macitentan e ACT-132577 in pazienti con IAP a una dose di 75 mg al giorno siano rispettivamente all'incirca di 5 μM e 14 μM , sulla base del sottostudio di PK e presumendo una linearità della dose. Tenendo conto dell'alto grado di unione di proteine, ci si attende che le concentrazioni nel plasma libere siano nell'intervallo da 0,02 μM a 0,07 μM per macitentan e ACT-132577, rispettivamente. Non è probabile che queste concentrazioni non legate di macitentan e ACT-132577 diano come risultato alcuna inibizione di BCRP nel fegato o nel rene o induzione

dell'enzima CYP3A4 nel fegato.

Pertanto, il dosaggio di macitentan è da 60 a 90 mg al giorno nell'aspetto (n). Preferibilmente, il dosaggio è da 65 a 85 mg al giorno, più preferibilmente il dosaggio è da 70 a 80 mg al giorno e in maniera massimamente preferibile il dosaggio è 75 mg al giorno. Resta inteso che ciascuno dei limiti inferiori divulgati sopra può essere combinato con ciascuno dei limiti superiori, cioè il dosaggio può anche essere da 60 a 85 mg, da 60 a 80 mg, o da 60 a 75 mg al giorno. Sono anche divulgati dosaggi da 65 a 90 mg, o da 65 a 75 mg al giorno. Un ulteriore intervallo di dosaggio preferito è da 72 a 78 mg al giorno.

Inoltre, il dosaggio di macitentan può essere incrementato da 10 mg al giorno, seguito da 25 a 50 mg al giorno, preferibilmente 37,5 mg al giorno, seguito da 60 a 90 mg al giorno, preferibilmente 75 mg al giorno, facoltativamente seguito da 100 a 200 mg al giorno, preferibilmente 150 mg al giorno.

In un aspetto preferito, queste combinazioni riguardano macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP lieve o moderata, preferibilmente IAP moderata.

(o) Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo l'aspetto (n), in cui l'inibitore di PDE5 è selezionato tra sildenafil, tadalafil, vardenafil, e udenafil; l'analogo della prostaciclina è selezionato tra epoprostenolo, treprostinil, iloprost, e beraprost; l'agonista del recettore della prostaciclina è selezionato tra selexipag e ralinepag; e lo stimolante di guanilato ciclastasi solubile è selezionato tra riociguat e vericiguat.

Ivi, macitentan ha un dosaggio o regime di dosaggio secondo uno qualsiasi degli aspetti da (a) a (l) e (n). In un aspetto preferito, questi dosaggi

riguardano macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP lieve o moderata.

In un aspetto preferito, queste combinazioni riguardano macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP lieve o moderata, preferibilmente IAP moderata.

(p) Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo l'aspetto (n) o (o), in cui macitentan è combinato con tadalafil e/o selexipag o ralinepag. Preferibilmente, macitentan è combinato con tadalafil e/o selexipag.

Ivi, macitentan ha un dosaggio o regime di dosaggio secondo uno qualsiasi degli aspetti da (a) a (k) e (n). In un aspetto preferito, questi dosaggi riguardano macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP lieve o moderata.

In un aspetto preferito, queste combinazioni riguardano macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP lieve o moderata, preferibilmente IAP moderata.

(q) Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo l'aspetto (p), in cui tadalafil, se applicabile, ha una dose da 20 a 40 mg al giorno, preferibilmente 40 mg al giorno, selexipag, se applicabile, ha una dose da 0,2 a 1,6 mg due volte al giorno, e ralinepag, se applicabile, ha una dose da 0,05 a 1,45 mg al giorno.

Ivi, macitentan ha un dosaggio o regime di dosaggio secondo uno qualsiasi degli aspetti da (a) a (k) e (n). In un aspetto preferito, questi dosaggi riguardano macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP lieve o moderata.

In un aspetto preferito, queste combinazioni riguardano macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP lieve o moderata, preferibilmente IAP moderata.

(r) Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica per l'uso nel trattamento di IAP secondo uno qualsiasi degli aspetti da (a) a (c), comprendente macitentan e almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile, contenente macitentan in una quantità di 37,5 mg o 75 mg, preferibilmente 75 mg. In un aspetto preferito, la composizione farmaceutica è per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP lieve o moderata.

(s) Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda la composizione farmaceutica secondo l'aspetto (r), che comprende

i) macitentan in una quantità totale dal 10 al 50% in peso sulla base del peso totale della composizione farmaceutica,

ii) un riempitivo, consistente in lattosio monoidrato con cellulosa microcristallina, in una quantità totale dal 10 all'85% in peso sulla base del peso totale della composizione farmaceutica,

iii) un disgregante, consistente in amido glicolato di sodio o una combinazione di amido glicolato di sodio e polivinilpirrolidone, in una quantità totale dall'1 al 10% in peso sulla base del peso totale della composizione farmaceutica,

iv) un tensioattivo, consistente in un polisorbato, in una quantità totale dallo 0,1 all'1% in peso sulla base del peso totale della composizione farmaceutica, e

v) un lubrificante, consistente in stearato di magnesio, in una quantità totale dallo 0,05 al 5% in peso sulla base del peso totale della composizione farmaceutica.

(t) Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda la composizione farmaceutica secondo l'aspetto (r) o (s), che è sotto forma di capsula o pastiglia (in particolare sotto forma di pastiglia, segnatamente una pastiglia contenente 75 mg di macitentan).

(u) Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo uno qualsiasi degli aspetti da (a) a (q), in cui il trattamento e/o prevenzione significa la riduzione del rischio di morbilità e/o mortalità di IAP. Vale a dire, questo aspetto della presente invenzione riguarda macitentan per l'uso nel ridurre il rischio di morbilità e/o mortalità di IAP, in cui macitentan è usato in una maniera secondo uno qualsiasi degli aspetti da (a) a (q).

La riduzione del rischio di morbilità e/o mortalità di IAP può essere valutata come riduzione del rischio composito di morbilità/mortalità, per esempio, entro il tempo al primo peggioramento clinico fino a 7 giorni dopo l'EOT (End of Treatment, Fine del trattamento), definito come il tempo dal basale al primo dei seguenti eventi (l'endpoint primario):

- Morte (mortalità per tutte le cause);
- Ospedalizzazione correlata a ipertensione polmonare (incluso per peggioramento di IAP, settostomia atriale, trapianto di polmone con o senza trapianto di cuore, o avvio di prostacicline parenterali);
- Peggioramento di IAP che dà come risultato l'avvio di terapia con prostanoidi parenterale;
- Progressione della malattia correlata a ipertensione polmonare, definita come:
 - Per pazienti in classe funzionale II e III al basale (devono essere

soddisfatti entrambi i criteri):

- Diminuzione di più del 15% della distanza di camminata in 6 minuti (6MWD) rispetto al basale, confermata da due prove di 6MWD eseguite in giorni separati entro 2 settimane l'una dall'altra;

- Avvio di terapia addizionale per IAP o Peggioramento della Classe funzionale dell'OMS;

- Per pazienti in classe funzionale IV al basale (devono essere soddisfatti entrambi i criteri):

- Diminuzione di più del 15% della 6MWD rispetto al basale, confermata da due prove di 6MWD eseguite in giorni separati entro 2 settimane l'una dall'altra;

- Avvio di terapia addizionale per IAP.

In alternativa, la riduzione del rischio di morbidità e/o mortalità di IAP può essere valutata separatamente.

La valutazione di cui sopra può essere realizzata per esempio secondo la seguente pianificazione:

i) Periodo di rodaggio (per esempio 4 settimane) con il dosaggio di macitentan di 10 mg al giorno;

ii) Periodo di titolazione (per esempio 4 settimane) con il dosaggio di macitentan di 37,5 mg al giorno;

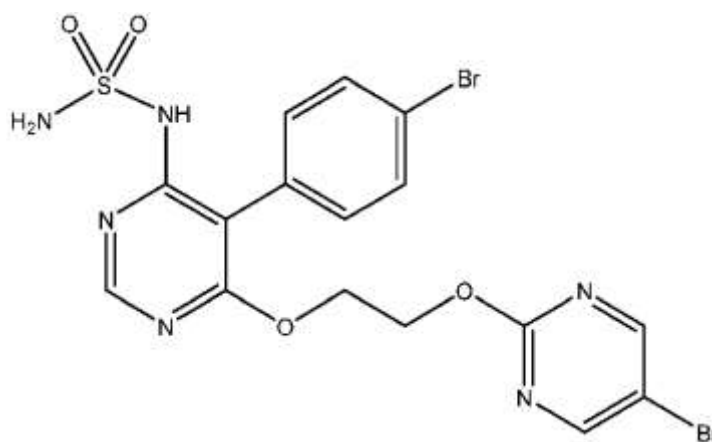
iii) Periodo di mantenimento con il dosaggio di macitentan di 75 mg al giorno.

La valutazione di cui sopra può essere realizzata per esempio mediante una prova in doppio cieco con il gruppo di controllo che riceve il dosaggio di macitentan di 10 mg al giorno nel periodo di titolazione e di mantenimento.

Per ridurre il rischio di morbilità e/o mortalità di IAP, il dosaggio di macitentan è da 60 a 90 mg al giorno. Preferibilmente, il dosaggio è da 65 a 85 mg al giorno, più preferibilmente il dosaggio è da 70 a 80 mg al giorno e in maniera massimamente preferibile il dosaggio è 75 mg al giorno. Resta inteso che ciascuno dei limiti inferiori divulgati sopra può essere combinato con ciascuno dei limiti superiori, cioè il dosaggio può anche essere da 60 a 85 mg, da 60 a 80 mg, o da 60 a 75 mg al giorno. Sono anche divulgati dosaggi da 65 a 90 mg, o da 65 a 75 mg al giorno. Un ulteriore intervallo di dosaggio preferito è da 72 a 78 mg al giorno.

Inoltre, il dosaggio di macitentan può essere incrementato da 10 mg al giorno, seguito da 25 a 50 mg al giorno, preferibilmente 37,5 mg al giorno, seguito da 60 a 90 mg al giorno, preferibilmente 75 mg al giorno, facoltativamente seguito da 100 a 200 mg al giorno, preferibilmente 150 mg al giorno.

Macitentan ha un metabolita attivo, noto con il nome di codice ACT-132577 e la denominazione non proprietaria internazionale aprocitentan, che ha la formula chimica



per cui qualsiasi quantità in peso di macitentan corrisponde a una quantità in peso di aprocitentan di 5 volte.

Oltretutto, le seguenti abbreviazioni sono usate in tutta la presente specificazione.

Abbreviazioni

APAH-CTD	IAP associata a malattia del tessuto connettivo (PAH Associated with Connective Tissue Disease)
APAH-PoPH	IAP associata a ipertensione porto-polmonare (PAH Associated with Porto-Pulmonary Hypertension)
acq.	acquoso
BNP	peptide natriuretico cerebrale (Brain Natriuretic Peptide)
BPM	battiti al minuto (Beats Per Minute)
IC	indice cardiaco
DLCO	capacità di diffusione del polmone per CO (monossido di carbonio) (Diffusing Capacity of Lung for CO (carbon monoxide))
EDTA	acido etilendiamminotetraacetico
ERA	antagonista del recettore dell'endotelina (Endothelin Receptor Antagonist)
ET	endotelina
FPAH	IAP familiare (Familial PAH)
FC	frequenza cardiaca
IgG	immunoglobulina G
K ₂ EDTA	sale dipotassico di acido etilendiamminotetraacetico
Mpap	pressione dell'arteria polmonare media aritmetica (Mean Pulmonary Artery Pressure)
6MWD	distanza di camminata di 6 minuti (6-Minute Walk Distance)

NT-proBNP	pro-peptide natriuretico cerebrale N-terminale (N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide)
IAP	ipertensione arteriosa polmonare
PAOP	pressione di occlusione dell'arteria polmonare (Pulmonary Artery Occlusion Pressure), che è sinonimo di PAWP
PAWP	pressione di incuneamento capillare polmonare (Pulmonary Capillary Wedge Pressure), che è sinonimo di PAOP
PAP	pressione dell'arteria polmonare
PBS	soluzione salina tamponata con fosfato (Phosphate Buffered Saline)
PD	farmacodinamica (Pharmacodynamics)
PDE5	fosfodiesterasi di tipo 5 di guanosina ciclica 3',5'-monofosfato (cGMP)
PDE5is	inibitori di PDE5
IP	ipertensione polmonare
PK	farmacocinetica (Pharmacokinetics)
RVP	resistenza vascolare polmonare
RAP	pressione arteriosa destra (Right Arterial Pressure) (a volte riportata anche come mRAP)
RHC	cateterismo del cuore destro (Right Heart Catheterization)
SBP	pressione del sangue sistemica sistolica (Systolic Systemic Blood Pressure)

SvO ₂	saturazione di ossigeno venoso misto
Tris	tris(idrossimetil)amminometano
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
CF OMS	Classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità

Parte sperimentale

I seguenti esempi non limitativi illustrano l'invenzione.

Esempi

Effetto di macitentan sulla diminuzione della concentrazione di emoglobina

Misurazioni dell'emoglobina sono state raggruppate da 3 studi clinici di Fase I in volontari sani:

- Studio AC-055-102: indagine di PK, PD, sicurezza e tollerabilità di macitentan in soggetti maschi (il protocollo di studio è descritto nella seguente pubblicazione: Sidharta et al., Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of macitentan, an endothelin receptor antagonist, in an ascending multiple-dose study in healthy subjects. J. Clin. Pharmacol. (2013), 53(11),1131-1138)
- Studio AC-055-116: indagine di PK, PD, sicurezza e tollerabilità di macitentan in soggetti giapponesi maschi (il protocollo di studio è descritto nella seguente pubblicazione: Yokoyama et al., Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Macitentan, a New Endothelin Receptor Antagonist, in Healthy Japanese Male Subjects. Rinsho yakuri/Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics (2016), 47, 143-150)
- Studio AC-055-117: indagine di PK, PD, sicurezza e tollerabilità di macitentan in soggetti coreani maschi (il protocollo di studio è descritto nella

seguinte pubblicazione: Ahn et al., Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of macitentan, a new endothelin receptor antagonist, after multiple dosing in healthy Korean subjects, *Am. J. Cardiovasc. Drugs* (2014), 14(5), 377-385)

Concentrazioni di emoglobina misurate la mattina del Giorno 11 del trattamento con macitentan e al basale il Giorno -1 sono state usate nell'analisi. I cambiamenti delle concentrazioni di emoglobina in confronto al basale sono regrediti contro i differenti livelli di dose di macitentan, incluso il placebo.

È stata adattata una curva di Emax con il basale e i seguenti parametri sono stati stimati mediante regressione non lineare:

- E0: cambiamento di emoglobina senza macitentan
- Emax: un cambiamento massimo di emoglobina può teoricamente essere suscitato da macitentan
- ED50: la dose che dà come risultato una riduzione del 50% dell'emoglobina

È stata usata la seguente formula:

$$\text{Cambiamento di emoglobina} = E0 + ((\text{dose di macitentan} \times Emax) / (\text{dose di macitentan} + ED50))$$

La curva di dose-risposta risultante è mostrata nella Figura 1.

Sulla base dell'analisi, l'effetto massimo di macitentan sulla diminuzione dell'emoglobina è all'incirca di 1,23 g/dl e l'effetto di macitentan sulla diminuzione dell'emoglobina esibisce un plateau già alla dose di 10 mg (si veda la Figura 1). Pertanto, non è attesa alcuna diminuzione clinicamente rilevante di emoglobina al di sopra di una dose di 10 mg di macitentan negli esseri umani.

RIVENDICAZIONI

1. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) nell'essere umano, in cui il dosaggio di macitentan è da 60 a 90 mg al giorno.
2. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo la rivendicazione 1, in cui il dosaggio di macitentan è 70-80 mg al giorno.
3. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il dosaggio di macitentan è 75 mg al giorno.
4. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui IAP è IAP lieve o moderata, preferibilmente IAP moderata.
5. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui il dosaggio di macitentan è da 30 a 45 mg due volte al giorno, preferibilmente da 35 a 40 mg due volte al giorno.
6. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui il dosaggio di macitentan è 37,5 mg due volte al giorno.
7. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui il dosaggio di macitentan è incrementato da 10 mg al giorno, seguito da 25 a 50 mg al giorno, preferibilmente 37,5 mg al giorno, e seguito da 60 a 90 mg al giorno, preferibilmente 75 mg al giorno.
8. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo la rivendicazione 7, in cui il dosaggio di macitentan è incrementato da 10 mg al giorno, seguito da 37,5 mg al giorno, e seguito da 75 mg al giorno.
9. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo una

qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui il dosaggio di macitentan è incrementato da 10 mg al giorno, seguito da 60 a 90 mg al giorno.

10. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo la rivendicazione 9, in cui il dosaggio di macitentan è incrementato da 10 mg al giorno, seguito da 75 mg una volta al giorno o 37,5 mg due volte al giorno.

11. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo la rivendicazione 8, in cui il dosaggio di macitentan è incrementato da 10 mg una volta al giorno per da 15 a 45 giorni; seguito da 25 a 50 mg al giorno per da 15 a 45 giorni; seguito da 60 a 90 mg al giorno.

12. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo la rivendicazione 11, in cui il dosaggio di macitentan è incrementato da 10 mg una volta al giorno per da 15 a 45 giorni; seguito da 37,5 mg una volta al giorno per da 15 a 45 giorni; seguito da 75 mg una volta al giorno o 37,5 mg due volte al giorno.

13. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo la rivendicazione 9, in cui il dosaggio di macitentan è incrementato da 10 mg una volta al giorno per da 15 a 45 giorni; seguito da 60 a 90 mg al giorno.

14. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo la rivendicazione 10, in cui il dosaggio di macitentan è incrementato da 10 mg una volta al giorno per da 15 a 45 giorni; seguito da 75 mg una volta al giorno o 37,5 mg due volte al giorno.

15. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui il dosaggio di macitentan è incrementato da 25 a 50 mg al giorno, preferibilmente 37,5 mg al giorno, preferibilmente per da 15 a 45 giorni; seguito da 60 a 90 mg al giorno, preferibilmente da 75 mg al giorno; a condizione che il paziente sia già trattato con

un antagonista del recettore dell'endotelina preferibilmente selezionato tra bosentan e ambrisentan.

16. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, a condizione che il paziente sia già trattato con un antagonista del recettore dell'endotelina preferibilmente selezionato tra bosentan e ambrisentan.

17. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 16, in cui macitentan è combinato con un inibitore di PDE5 e/o un analogo della prostaciclina selezionato tra epoprostenolo, treprostinil, iloprost, e beraprost, e/o un agonista del recettore della prostaciclina e/o uno stimolante di guanilato ciclastasi solubile.

18. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo la rivendicazione 17, in cui l'inibitore di PDE5 è selezionato tra sildenafil, tadalafil, vardenafil, e udenafil; l'agonista del recettore della prostaciclina è selezionato tra selexipag e ralinepag; e lo stimolante di guanilato ciclastasi solubile è selezionato tra riociguat e vericiguat.

19. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo la rivendicazione 17 o 18, in cui macitentan è combinato con tadalafil e/o selexipag o ralinepag, preferibilmente con tadalafil e/o selexipag.

20. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo la rivendicazione 19, in cui tadalafil, se applicabile, ha una dose da 20 a 40 mg al giorno, preferibilmente 40 mg al giorno, selexipag, se applicabile, ha una dose da 0,2 a 1,6 mg due volte al giorno e ralinepag, se applicabile, ha una dose da 0,05 a 1,45 mg al giorno.

21. Macitentan per l'uso nel trattamento e/o prevenzione di IAP secondo una

qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 20, in cui il trattamento e/o prevenzione significa la riduzione del rischio di morbilità e/o mortalità di IAP.

22. Composizione farmaceutica per l'uso nel trattamento di IAP comprendente macitentan e almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile, contenente macitentan in una quantità di 75 mg.

23. Macitentan per l'uso nel trattamento di IAP secondo la rivendicazione 1, in cui il macitentan è somministrato sotto forma di una composizione farmaceutica, che contiene macitentan in quantità di 37,5 mg o 75 mg.

24. La composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 22 o il macitentan per l'uso secondo la rivendicazione 23, in cui la composizione farmaceutica comprende

(i) macitentan in una quantità totale dal 10 al 50% in peso sulla base del peso totale della composizione farmaceutica,

(ii) un riempitivo, consistente in lattosio monoidrato con cellulosa microcristallina, in una quantità totale dal 10 all'85% in peso sulla base del peso totale della composizione farmaceutica,

(iii) un disgregante, consistente in amido glicolato di sodio o una combinazione di amido glicolato di sodio e polivinilpirrolidone, in una quantità totale dall'1 al 10% in peso sulla base del peso totale della composizione farmaceutica,

(iv) un tensioattivo, consistente in un polisorbato, in una quantità totale dallo 0,1 all'1% in peso sulla base del peso totale della composizione farmaceutica, e

(v) un lubrificante, consistente in stearato di magnesio, in una quantità totale dallo 0,05 al 5% in peso sulla base del peso totale della composizione

farmaceutica.

25. La composizione farmaceutica per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 22 o 24, o il macitentan per l'uso secondo la rivendicazione 23, in cui la composizione farmaceutica è sotto forma di una capsula o una pastiglia.

Cambiamento di emoglobina il Giorno 11 (media aritmetica +- ES)

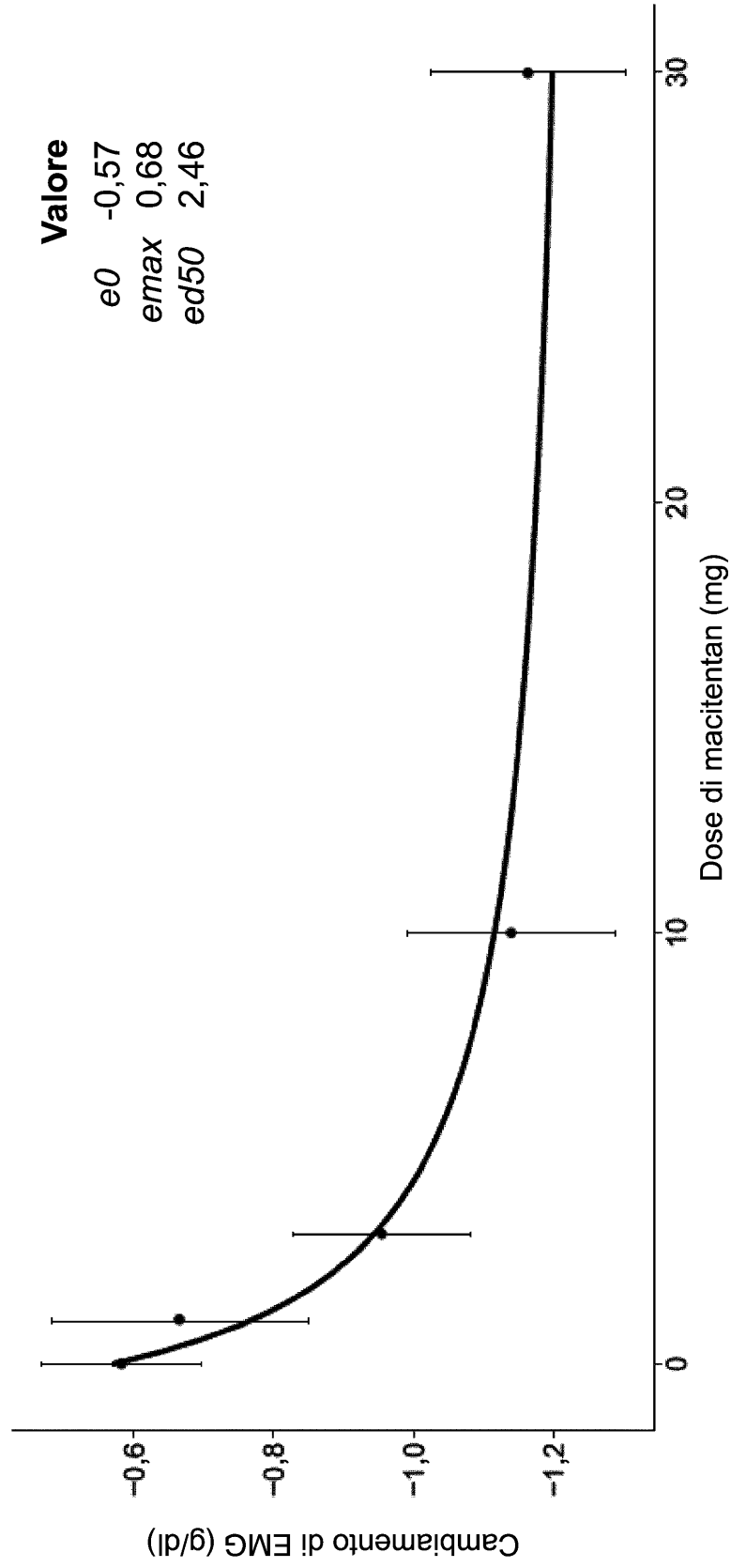


Figura 1