

Actelion

Opsumit® 10 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Opsumit® 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Macitentan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält ungefähr 37 mg Lactose (als Monohydrat) und ungefähr 0,06 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E322).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

5,5 mm große, runde, bikonvexe, weiße bis cremefarbene Filmtabletten, auf die auf einer Seite "10" eingepreßt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Opsumit, als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III.

Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit PAH nachgewiesen, einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegeweberkrankungen sowie PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung der PAH erfahren ist.

Dosierung

Opsumit wird oral in einer Dosierung von einmal täglich 10 mg zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Die Filmtabletten können nicht geteilt werden und werden im Ganzen mit Wasser eingenommen.

Opsumit sollte jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden. Falls der Patient eine Dosis Opsumit vergessen hat, sollte der Patient angewiesen werden, die Dosis sobald wie möglich einzunehmen und die nächste Dosis dann wieder zur normalen Zeit. Der Patient sollte angewiesen werden, nicht die doppelte Dosis auf einmal einzunehmen, falls er eine Dosis vergessen hat.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Für Patienten über 75 Jahre liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Daher sollte Opsumit bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Basierend auf pharmakokinetischen (PK) Daten ist bei Patienten mit leichten, mittleren oder schweren Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Es liegen jedoch keine klinischen Erfahrungen mit Macitentan bei PAH-Patienten mit mittleren oder schweren Leberfunktionsstörungen vor. Eine Therapie mit Opsumit darf nicht begonnen werden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder klinisch signifikanter Erhöhung der Leber-Aminotransferasewerte auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes ($> 3 \times \text{ONW}$) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Basierend auf PK-Daten ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Macitentan bei PAH-Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor. Die Anwendung von Opsumit wird bei Dialyse-Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Macitentan bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (mit oder ohne Zirrhose) (siehe Abschnitt 4.2)
- Vor Behandlungsbeginn bestehende Erhöhung der Leber-Aminotransferasewerte (Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) $> 3 \times \text{ONW}$ (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Nutzen-/Risikoverhältnis von Macitentan wurde nicht bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-Funktionsklasse I untersucht.

Leberfunktion

Ein Anstieg der Leber-Aminotransferasewerte (AST, ALT) wurde mit einer PAH und Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERAs) assoziiert. Eine Therapie mit Opsumit darf nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder erhöhten Aminotransferasewerten ($> 3 \times \text{ONW}$) begonnen werden (siehe Abschnitte 4.2. und 4.3) und wird bei Patienten mit mittlerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Kontrollen der Leberenzyme sollten vor Behandlungsbeginn mit Opsumit durchgeführt werden.

Bei den Patienten sollte auf Anzeichen einer Leberschädigung geachtet werden, und es wird eine monatliche Kontrolle von ALT und AST empfohlen. Wenn anhaltende, nicht geklärte, klinisch relevante Anstiege der Aminotransferase-Werte auftreten oder die Anstiege mit einer Erhöhung des Bilirubin-Wertes $> 2 \times \text{ONW}$ oder von klinischen Symptomen einer Leberschädigung (z. B. Gelbsucht) begleitet werden, sollte die Behandlung mit Opsumit abgebrochen werden.

Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Opsumit kann bei denjenigen Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen die Leber-Aminotransferasewerte in den Normbereich zurückgegangen sind und keine klinischen Symptome einer Leberschädigung aufgetreten waren. Es wird empfohlen, einen Hepatologen hinzuzuziehen.

Hämoglobinkonzentrationen

Wie auch bei der Behandlung mit anderen ERAs, war die Behandlung mit Macitentan mit einem Abfall der Hämoglobinkonzentration assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). In plazebokontrollierten Studien waren die mit Macitentan in Zusammenhang stehenden erniedrigten Hämoglobinkonzentrationen nicht progredient, stabilisierten sich innerhalb der ersten 4 bis 12 Wochen nach Behandlungsbeginn und blieben während der Langzeitbehandlung stabil. Unter Macitentan und anderen ERAs wurden Fälle von Anämie berichtet, die eine Bluttransfusion erforderten. Eine Behandlung mit Opsumit wird bei Patienten mit schwerer Anämie nicht empfohlen. Es wird empfohlen, die Hämoglobinkonzentration vor Behandlungsbeginn zu überprüfen und dies während der Therapie je nach klinischer Indikation zu wiederholen.

Pulmonale veno-okklusive Krankheit

Es gibt Fallberichte über Lungenödeme, die nach Anwendung von Vasodilanzien (hauptsächlich Prostazykline) bei Patienten mit einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung auftraten. Daher sollte, falls nach Anwendung von Macitentan bei Patienten mit PAH Symptome eines Lungenödems auftreten, die Möglichkeit einer assoziierten veno-okklusiven Erkrankung in Betracht gezogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen im gebärfähigen Alter darf Opsumit nur dann angewendet werden, wenn eine bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen und eine angemessene Beratung über die Verhütung durchgeführt wurde sowie eine zuverlässige Empfängnisverhütung praktiziert wird (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Frauen sollten einen Monat nach Beendigung der Therapie mit Opsumit nicht schwanger werden. Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Opsumit monatliche Schwangerschaftstests durchzuführen, um eine eingetretene Schwangerschaft frühzeitig zu erkennen.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren

Bei gleichzeitiger Einnahme von starken CYP3A4-Induktoren kann die Wirksamkeit von Macitentan reduziert sein. Die Kombination von Macitentan mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut,

Opsumit® 10 mg Filmtabletten

Actelion

Carbamazepin und Phenytoin) sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Macitentan und starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Saquinavir) sollte nur mit Vorsicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen könnte ein höheres Risiko für eine arterielle Hypotonie und Anämie während der Behandlung mit Macitentan bestehen. Daher sollte ein Monitoring des Blutdrucks sowie der Hämoglobinkonzentration erwogen werden. Es liegen keine klinischen Erfahrungen zum Einsatz von Macitentan bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor. Daher ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Es liegen keine Erfahrungen mit Macitentan bei Dialyse-Patienten vor, daher wird Opsumit bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten

Für Patienten über 75 Jahre liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen mit Macitentan vor, so dass Opsumit bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden sollte (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Opsumit-Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

Opsumit-Filmtabletten enthalten Lecithin aus Soja. Opsumit darf nicht angewendet werden, wenn der Patient überempfindlich gegen Soja ist (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro-Studien

Die Cytochrom P450-Enzyme CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 sind in die Metabolisierung von Macitentan sowie die Bildung seiner Metabolite involviert (siehe Abschnitt 5.2). Macitentan und sein aktiver Metabolit entfalten keinen klinisch relevanten inhibitorischen oder induzierenden Effekt auf die Cytochrom P450-Enzyme.

Macitentan und sein aktiver Metabolit sind in klinisch relevanten Konzentrationen keine Inhibitoren der hepatischen oder renalen Wiederaufnahme-Transporter, einschließlich der Organischen Anion-Transporter-Polypeptide OATP1B1 und OATP1B3. Macitentan und sein aktiver Metabolit sind keine relevanten Substrate von OATP1B1 und OATP1B3, sondern gelangen in die Leber über passive Diffusion.

Macitentan und sein aktiver Metabolit sind in klinisch relevanten Konzentrationen keine Inhibitoren hepatischer oder renaler Efflux-Pumpen, einschließlich des Multidrug-Resistance-Proteins (P-gp, MDR-1) sowie den Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transportern MATE1 und MATE2-K. Macitentan hemmt

das Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP) in klinisch relevanten intestinalen Konzentrationen. Macitentan ist kein Substrat von P-gp/MDR-1.

Macitentan und sein aktiver Metabolit interagieren in klinisch relevanten Konzentrationen nicht mit Proteinen des hepatischen Gallensalztransports wie der Gallensalzexport-Pumpe (BSEP) und dem Natrium-abhängigen Taurocholat-Cotransporting-Polypeptid (NTCP).

In vivo-Studien

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Warfarin: Macitentan in multiplen Dosierungen von einmal täglich 10 mg hatte nach der Einmalgabe von 25 mg Warfarin keinen Einfluss auf die Exposition mit S-Warfarin (CYP2C9-Substrat) oder R-Warfarin (CYP3A4-Substrat). Der pharmakodynamische Effekt von Warfarin auf die International Normalized Ratio (INR) wurde durch Macitentan nicht beeinflusst. Die Pharmakokinetik von Macitentan und seines aktiven Metaboliten wurde nicht durch Warfarin beeinträchtigt.

Sildenafil: Die Exposition mit dreimal täglich 20 mg Sildenafil im Steady state wurde während der gleichzeitigen Anwendung von Macitentan einmal täglich 10 mg um 15 % erhöht. Sildenafil, ein CYP3A4-Substrat, beeinflusste nicht die Pharmakokinetik von Macitentan, während es zu einer Reduktion der Exposition mit dem aktiven Macitentan-Metaboliten um 15 % kam. Diese Veränderungen werden als nicht klinisch relevant angesehen. In einer plazebokontrollierten Studie mit PAH-Patienten wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Macitentan in Kombination mit Sildenafil nachgewiesen.

Ketoconazol: Die gleichzeitige Verabreichung von einmal täglich 400 mg Ketoconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, erhöhte die Exposition mit Macitentan auf ungefähr das Doppelte. Der prognostizierte Anstieg betrug ungefähr das Dreifache in Anwesenheit von Ketoconazol 200 mg zweimal täglich verabreicht unter Verwendung Physiologie-basierter pharmakokinetischen (PBPK) Modellen. Die Unzuverlässigkeit dieser Modelle sollte berücksichtigt werden. Die Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Macitentan wurde um 26 % reduziert. Die gleichzeitige Gabe von Macitentan und starken CYP3A4-Inhibitoren sollte nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Cyclosporin A: Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 100 mg Cyclosporin A, einem kombinierten CYP3A4- und OATP-Inhibitor, veränderte die Steady-state-Exposition mit Macitentan und seinem aktiven Metaboliten in klinisch nicht relevantem Ausmaß.

Starke CYP3A4-Induktoren: Die gleichzeitige Verabreichung von 600 mg Rifampicin, einem starken Induktor von CYP3A4, reduzierte die Steady-state-Exposition mit Macitentan um 79 %, beeinflusste jedoch nicht die Exposition mit dem aktiven Metaboliten. Zu berücksichtigen ist die reduzierte Wirksamkeit von Macitentan bei gleichzeitiger Verabreichung von starken CYP3A4-

Induktoren wie Rifampicin. Die Kombination von Macitentan mit starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hormonale Kontrazeptiva: Die Verabreichung von Macitentan 10 mg einmal täglich hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik eines oralen Kontrazeptivums (Norethisteron 1 mg und Ethinylestradiol 35 µg).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Macitentan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist weiterhin nicht bekannt. Opsumit ist während der Schwangerschaft sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte Opsumit nur dann angewendet werden, wenn eine bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen und eine angemessene Beratung über die Verhütung gewährleistet wurde sowie eine zuverlässige Empfängnisverhütung praktiziert wird (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Frauen sollten einen Monat nach Beendigung der Therapie mit Opsumit nicht schwanger werden. Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Opsumit monatliche Schwangerschaftstests durchzuführen, um eine eingetretene Schwangerschaft frühzeitig zu erkennen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Macitentan in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten werden Macitentan und seine Metabolite während der Laktation in die Milch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Opsumit ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Männliche Fertilität

Unter Therapie mit Macitentan wurde bei männlichen Ratten die Entwicklung einer tubulären Hodenatrophie beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz dieser Beobachtung für die Anwendung bei Menschen ist nicht bekannt, jedoch kann eine Verschlechterung der Spermatogenese nicht ausgeschlossen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Macitentan kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Der klinische Status des Patienten sowie das Nebenwirkungsprofil von Macitentan (wie Kopfschmerzen, arterielle Hypotonie) sollten bei der Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen	Sehr häufig	Nasopharyngitis
	Sehr häufig	Bronchitis
	Häufig	Pharyngitis
	Häufig	Influenza
	Häufig	Harnwegsinfekt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Angioödem, Juckreiz, Hautausschlag)*
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Nasale Kongestion*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Oedeme, Flüssigkeitsretention***

* abgeleitet aus Sammelanalysen plazebokontrollierter Studien.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Nasopharyngitis (14,0%), Kopfschmerzen (13,6%) und Anämie (13,2%) (siehe Abschnitt 4.4). Die Mehrheit der Nebenwirkungen war leicht bis mittleren Schweregrades.

Tabellarische Liste von Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Macitentan wurde in einer plazebokontrollierten Langzeitstudie bei 742 Patienten mit symptomatischer PAH untersucht. Die mittlere Therapiedauer betrug 103,9 Wochen in der Macitentan 10 mg-Gruppe und 85,3 Wochen in der Plazebo-Gruppe. Mit Macitentan assoziierte Nebenwirkungen, die in dieser klinischen Studie beobachtet wurden, finden sich in der oben stehenden Tabelle.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

** Das Auftreten einer Hypotonie wird mit der Verwendung von ERAs assoziiert. In einer doppelblinden Langzeitstudie bei Patienten mit PAH trat unter Behandlung mit Macitentan 10 mg bei 7,0% der Patienten versus 4,4% der Plazebo-Patienten eine Hypotonie auf. Dies entspricht 3,5 Ereignissen/100 Patientenjahre unter Macitentan 10 mg, verglichen mit 2,7 Ereignissen/100 Patientenjahre unter Plazebo.

*** Ödeme/Flüssigkeitsretention wurden mit der Gabe von ERAs assoziiert. In einer doppelblinden Langzeitstudie bei Patienten mit PAH lag die Inzidenz von Ödemen als unerwünschtes Ereignis bei 21,9% unter 10 mg Macitentan, verglichen mit 20,5% unter Plazebo. In einer doppelblinden Studie bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose betrug die Inzidenz von peripheren Ödemen als unerwünschtes Ereignis in der Macitentan-behandelten Gruppe 11,8% und in der Plazebo-behandelten Gruppe 6,8%. In zwei doppelblinden klinischen Studien bei Patienten mit digitalen Ulzerationen bei systemischer Sklerose lag die Inzidenz peripherer Ödeme als unerwünschtes Ereignis zwischen

13,4% und 16,1% in den mit 10 mg Macitentan-behandelten Gruppen und zwischen 4,5% und 6,2% in den Plazebo-Gruppen.

Laborwertveränderungen

Leber-Aminotransferasewerte

Die Inzidenz von Aminotransferase-Erhöhen (ALT/AST) $> 3 \times \text{ONW}$ betrug in einer Doppelblindstudie mit PAH-Patienten 3,4% unter Macitentan 10 mg und 4,5% unter Plazebo. Eine Erhöhung auf $> 5 \times \text{ONW}$ trat bei 2,5% der Patienten unter Macitentan 10 mg versus 2% der Plazebo-Patienten auf.

Hämoglobin

In einer Doppelblindstudie mit PAH-Patienten war die Gabe von Macitentan 10 mg mit einem mittleren Abfall der Hämoglobin (Hb)-Konzentration versus Plazebo von 1 g/dl assoziiert. Ein Abfall der Hb-Werte versus Ausgangswert unter 10 g/dl wurde bei 8,7% der Patienten unter Macitentan 10 mg und 3,4% der Plazebo-Patienten berichtet.

Leukozyten

In einer Doppelblindstudie mit PAH-Patienten war die Gabe von Macitentan 10 mg mit einem Abfall der mittleren Leukozytenzahl versus Ausgangswert von $0,7 \times 10^9/\text{l}$ assoziiert, unter Plazebo wurden keine Veränderungen beobachtet.

Thrombozyten

In einer Doppelblindstudie mit PAH-Patienten war die Gabe von Macitentan 10 mg mit einem Abfall der mittleren Thrombozytenzahl von $17 \times 10^9/\text{l}$ versus eines Abfalls von $11 \times 10^9/\text{l}$ in der Plazebo-Gruppe assoziiert.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Macitentan bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das unten aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
AT-1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

België/Belgique/Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
Abteilung Vigilanz
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/40
B-1060 BRUSSEL

4.9 Überdosierung

Macitentan wurde gesunden Probanden als Einzeldosis von bis zu 600 mg verabreicht. Als Nebenwirkungen traten Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auf. Bei einer Überdosierung sollten nach Bedarf Standard-Supportivmaßnahmen durchgeführt werden. Aufgrund der hohen Proteinbindung von Macitentan ist eine Dialyse wahrscheinlich nicht wirksam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antihypertonika, ATC-Code: C02KX04

Wirkmechanismus

Endothelin (ET)-1 und seine Rezeptoren (ET_A und ET_B) vermitteln eine Vielzahl von Effekten wie Vasokonstriktion, Fibrose, Proliferation, Hypertrophie und Inflammation. Bei Erkrankungen wie der PAH ist das lokale ET-System hochreguliert und bei der vaskulären Hypertrophie und Organschädigung involviert.

Macitentan ist ein oral aktiver, hochwirksamer Endothelin-Rezeptor-Antagonist, der sowohl auf den ET_A - als auch auf den ET_B -Rezeptor wirkt und der *in vitro* fast 100 Mal selektiver für den ET_A - als für den ET_B -Rezeptor. Macitentan zeigt in humanen pulmonalen glatten Gefäßmuskeln eine hohe Affinität für die ET-Rezeptoren und eine anhaltende Rezeptorbindung. Damit wird eine Endothelin-vermittelte Aktivierung des Second-Messenger-Systems verhindert, die zu einer Vasokonstriktion und Proliferation der glatten Gefäßmuskeln führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wirksamkeit bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie

Eine multizentrische, doppelblinde, plazebokontrollierte und Ereignis gesteuerte Phase

Opsumit® 10 mg Filmtabletten

Actelion

3-Langzeit-Studie (AC-055-302/ SERAPHIN) im Parallelgruppendesign wurde bei 742 Patienten mit symptomatischer PAH durchgeführt, um den Langzeiteffekt auf die Morbidität und Mortalität zu untersuchen. Die Studienteilnehmer wurden in drei Behandlungsgruppen randomisiert (Plazebo [n = 250], 3 mg [n = 250] oder 10 mg [n = 242] Macitentan einmal täglich).

Die Mehrzahl der aufgenommenen Patienten (64 %) wurde zuvor mit einer stabilen Dosis einer spezifischen PAH-Therapie mit oralen Phosphodiesterase-Inhibitoren (61 %) und/oder inhalativen/oralen Prostanoiden (6 %) behandelt.

Der primäre Endpunkt war definiert als die Zeit bis zum Auftreten des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase, definiert als Tod oder atriale Septostomie oder Lungentransplantation oder Beginn einer intravenösen (i.v.) oder subkutanen (s.c.) Prostanoid-Therapie oder eine andere Verschlechterung der PAH. Eine andere Verschlechterung der PAH wurde definiert als Vorhandensein aller drei der folgenden Kriterien: Anhaltende Reduktion der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWD) um mindestens 15 % vom Ausgangswert, Verschlechterung der PAH-Symptomatik (Verschlechterung der WHO-Funktionsklasse oder Rechtsherzinsuffizienz) und Notwendigkeit einer neuen PAH-Therapie. Alle Ereignisse wurden von einem unabhängigen und verblindeten Bewertungskomitee bestätigt.

Alle Patienten wurden bis zum Studienende (EOS [end of study]) bezüglich ihres Vitalstatus weiter beobachtet. Als Studienende galt das Erreichen einer vordefinierten Anzahl von primären Endpunktereignissen. Im Zeitraum zwischen dem Therapieende (EOT [end of treatment]) und dem EOS konnten die Patienten unverblindet Macitentan 10 mg oder eine alternative PAH-Therapie erhalten. Die gesamte mediane Dauer der Doppelblindbehandlung betrug 115 Wochen (bis zu einem Maximum von 188 Wochen unter Macitentan).

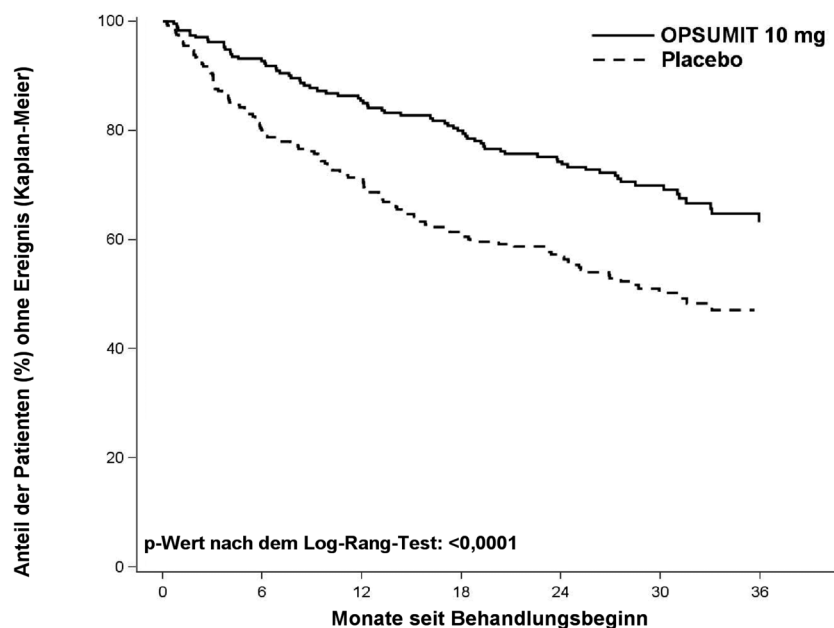
Das mittlere Alter aller Patienten lag bei 46 Jahren (Bereich 12–85 Jahre, einschließlich 20 Patienten unter 18 Jahren, 706 Patienten zwischen 18–74 Jahren und 16 Patienten 75 Jahre und älter), die Mehrheit der Studienteilnehmer waren Kaukasier (55 %) und weiblich (77 %). Annähernd 52 %, 46 % und 2 % der Patienten befanden sich jeweils in den WHO-Funktionsklassen II, III und IV.

Die idiopathische oder erbliche PAH war in der SERAPHIN-Population die häufigste PAH-Ätiologie (57 %), gefolgt von einer PAH in Assoziation mit Bindegewbserkrankungen (31 %), PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern (8 %) sowie einer PAH in Assoziation mit anderen Ätiologien (Arzneimittel und Toxine [3 %] und HIV [1 %]).

Morbiditäts-Mortalitäts Endpunkte

Die Behandlung mit Macitentan 10 mg resultierte in einer 45 %-igen Risikoreduktion des zusammengesetzten Morbiditäts- und Mortalitätsendpunktes bis zum EOT im Vergleich zu Plazebo (Hazard Ratio [HR] 0,55;

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Schätzungen für das erste Morbiditäts-Mortalitätsereignis in der SERAPHIN-Studie



Zahl der gefährdeten Patienten

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

Tabelle 1: Zusammenfassung der Langzeit-Ergebnisse

Endpunkte und Statistik	Patienten mit Ereignis		Therapievergleich: Macitentan 10 mg vs. Plazebo			
	Plazebo (n = 250)	Macitentan 10 mg (n = 242)	Absolute Risiko-reduktion	Relative Risiko-reduktion (97,5 % KI)	HR ^a (97,5 % KI)	Logrank p-Wert
Morbiditäts-/Mortalitätsereignis^b	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Tod^c n (%)	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (–42 %; 71 %)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Verschlechterung der PAH n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27 %; 65 %)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Beginn i.v./s.c. Prostanoidtherapie n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

^a = basierend auf Cox's Proportional Hazards Modell

^b = Prozentualer Anteil der Patienten mit einem Ereignis nach 36 Monaten = 100 × (1 – KM-Schätzung)

^c = Tod aller Ursachen bis zur EOT, unabhängig von einer vorherigen Verschlechterung

97,5 % Konfidenzintervall [KI] 0,39 bis 0,76; Logrank p < 0,0001) (Abbildung 1 und Tabelle 1). Der Behandlungseffekt trat bereits frühzeitig ein und war anhaltend.

Die Wirksamkeit von Macitentan 10 mg auf den primären Endpunkt war konsistent über alle Subgruppen nachzuweisen (Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, geographische Region, PAH-Ätiologie, Monotherapie oder in Kombination mit einer anderen PAH-Therapie, WHO-Funktionsklassen I/II oder III/IV).

Die Anzahl der Todesfälle jeglicher Ursachen bis zum Studienende (EOS) betrug unter

Macitentan 10 mg 35 versus 44 unter Plazebo (HR 0,77; 97,5 % KI 0,46 bis 1,28).

Das Risiko für einen PAH-assoziierten Todesfall oder Hospitalisierung aufgrund der PAH bis zum Therapieende wurde unter Macitentan 10 mg um 50 % (50 Ereignisse) versus Plazebo reduziert (84 Ereignisse) (HR 0,50; 97,5 % KI 0,34 bis 0,75; Logrank p < 0,0001). Nach 36 Monaten wurden 44,6 % der Patienten unter Plazebo und 29,4 % unter Macitentan 10 mg (Absolute Risikoreduktion = 15,2 %) aufgrund einer PAH hospitalisiert oder verstarben an einer PAH-assoziierten Ursache.

Actelion

Opsumit® 10 mg Filmtabletten

Symptomatische Endpunkte

Als ein sekundärer Endpunkt wurde die körperliche Leistungsfähigkeit evaluiert. Die Behandlung mit Macitentan 10 mg führte zu einer plazebokorrigierten mittleren Steigerung der 6-Minuten-Gehstrecke nach 6 Monaten um 22 Meter (97,5 % KI 3 bis 41; $p = 0,0078$). Die Beurteilung der 6-Minuten-Gehstrecke anhand der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) resultierte in einer plazebokorrigierten mittleren Steigerung versus Ausgangswert nach 6 Monaten bei Patienten der WHO-FC III/IV um 37 Meter (97,5 % KI 5 bis 69) und in den WHO-FC I/II um 12 Meter (97,5 % KI –8 bis 33).

Die unter Macitentan erreichte Steigerung der 6-Minuten-Gehstrecke blieb über die gesamte Studiendauer erhalten.

Die Behandlung mit Macitentan 10 mg führte nach 6 Monaten zu einer um 74 % höheren Chance für eine Verbesserung der WHO-Funktionsklasse, verglichen mit Placebo (Risiko-Quotient 1,74; 97,5 % KI 1,10 bis 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg verbesserte die Lebensqualität, evaluiert mittels des SF-36-Fragebogens.

Hämodynamische Endpunkte

Bei einer Subgruppe von Patienten wurden nach sechsmonatiger Behandlung hämodynamische Parameter evaluiert (Placebo: $n = 67$, Macitentan 10 mg: $n = 57$). Patienten der Macitentan 10 mg-Gruppe erzielten eine mittlere Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstands von 36,5 % (97,5 % KI 21,7 bis 49,2 %) sowie einen Anstieg des Herzindex von 0,58 l/min/m² (97,5 % KI 0,28 bis 0,93 l/min/m²) im Vergleich zu Placebo.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Macitentan eine Rückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen Subgruppen der pädiatrischen PAH-Population gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Macitentan und seines aktiven Metaboliten wurde hauptsächlich an gesunden Probanden untersucht. Die Verfügbarkeit von Macitentan bei Patienten mit PAH war etwa 1,2-fach höher als bei gesunden erwachsenen Probanden. Die Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten, der eine etwa 5-fach niedrigere Wirksamkeit aufweist im Vergleich zu Macitentan, war bei Patienten etwa 1,3-fach höher als bei gesunden Probanden. Die Pharmakokinetik von Macitentan wird bei Patienten mit PAH nicht von dem Schweregrad der Erkrankung beeinflusst.

Nach wiederholter Gabe zeigt Macitentan bis einschließlich 30 mg eine dosis-proportionale Pharmakokinetik.

Resorption

Die maximalen Plasmakonzentrationen von Macitentan werden etwa 8 Stunden nach der Einnahme erreicht. Anschließend nehmen die Plasmakonzentrationen von Maci-

tentan und seines aktiven Metaboliten langsam ab, die Eliminations-Halbwertszeiten liegen bei etwa 16 Stunden bzw. 48 Stunden.

Bei gesunden Probanden wird die Verfügbarkeit von Macitentan und seines aktiven Metaboliten durch Nahrungsmittel nicht beeinträchtigt. Macitentan kann daher zu oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Macitentan und sein aktiver Metabolit werden stark an Plasmaproteine gebunden (> 99 %), hauptsächlich an Albumin und in einem geringeren Ausmaß an saures Alpha 1-Glykoprotein. Macitentan und sein aktiver Metabolit ACT-132577 verteilen sich gut ins Gewebe, entsprechend ihrem Verteilungsvolumen (V_{ss}/F) von etwa 50 Litern (Macitentan) und 40 Litern (ACT-132577).

Biotransformation

Macitentan weist vier primäre Stoffwechselwege auf. Durch die oxidative Depropylierung des Sulfamids wird ein pharmakologisch aktiver Metabolit gebildet. Diese Reaktion ist abhängig vom Cytochrom P450-System, vor allem von CYP3A4 (ca. 99 %) mit einem geringeren Anteil von CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19. Der aktive Metabolit zirkuliert im humanen Plasma und kann zum pharmakologischen Effekt beitragen. Über andere Stoffwechselwege entstandene Substanzen zeigen keine pharmakologische Aktivität. Verschiedene Mitglieder der CYP2C-Familie, und zwar CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 sowie CYP3A4, sind in die Bildung dieser Metabolite involviert.

Elimination

Macitentan wird erst nach umfassender Metabolisierung ausgeschieden. Der Hauptausscheidungsweg ist über den Urin, etwa 50 % der verabreichten Dosis finden sich im Urin.

Pharmakokinetik bei besonderen Populationen

Lebensalter, Geschlecht oder ethnische Zugehörigkeit haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Macitentan und seines aktiven Metaboliten.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung zeigte sich ein Anstieg der Exposition mit Macitentan und seinem aktiven Metaboliten um das 1,3- bzw. 1,6-fache. Dieser Anstieg wird als klinisch nicht relevant angesehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörungen

Die Exposition mit Macitentan bzw. seines aktiven Metaboliten wurde bei Patienten mit leichter, mittlerer und schwerer Leberfunktionsstörung um 21 %, 34 % und 6 % bzw. um 20 %, 25 % und 25 % reduziert. Diese Reduktion wird als klinisch nicht relevant angesehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Hunden führte die Gabe von Macitentan in vergleichbarer humantherapeutischer Exposition zu einem Blutdruckabfall. Nach 4 bis 39 Wochen Behandlung wurde bei

einer Exposition, die 17-fach über der humantherapeutischen Exposition lag, eine Intima-Verdickung der Koronarien beobachtet. Aufgrund der spezie-spezifischen Sensitivität und des Sicherheitsspielraums wird dieser Befund als für Menschen nicht relevant angesehen.

Bei Mäusen, Ratten und Hunden wurde nach Behandlung mit Macitentan ein Anstieg des Lebergewichts sowie eine hepatozelluläre Hypertrophie beobachtet. Diese Veränderungen waren überwiegend reversibel und wurden als unschädliche Anpassungsvorgänge der Leber als Reaktion auf einen erhöhten Stoffwechselbedarf angesehen.

Macitentan induzierte in der Kanzerogenitätsstudie bei Mäusen in allen Dosierungen eine minimale bis leichte mukosale Hyperplasie sowie eine entzündliche Infiltration der Submukosa in der Nasenhöhle. In der Toxizitätsstudie im Mausmodell über drei Monate oder in Studien mit Ratten und Hunden waren keine Befunde in der Nasenhöhle nachzuweisen.

Macitentan zeigte in Standardserien von *in vitro*- und *in vivo*-Assays keine Genotoxizität. Unter *in vivo*-Bedingungen war Macitentan nach Einmalgabe in einer Exposition, die bis zum 24-fachen der humantherapeutischen Exposition lag, nicht phototoxisch.

Eine zweijährige Kanzerogenitätsstudie im Ratten- und Mausmodell zeigte bei einer Exposition, die 18- bis 116-fach über der humantherapeutischen Exposition lag, kein karzinogenes Potenzial.

In Langzeit-Toxizitätsstudien mit männlichen Ratten und Hunden wurde eine testikuläre tubuläre Dilatation mit Sicherheitsabständen von 11,6 und 5,8 beobachtet. Die tubuläre Dilatation war vollständig reversibel. Nach zweijähriger Behandlung wurde bei Ratten bei einer Exposition, die über dem 4-fachen der humantherapeutischen Exposition lag, eine tubuläre Hodenatrophie nachgewiesen. In lebenslangen Karzinogenitätsstudien bei Ratten und Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung bei Hunden wurde eine Hypospermatogenese bei einer Exposition beobachtet, die einen Sicherheitsabstand von 9,7 bei Ratten und 23 bei Hunden gewährleisteten. Die Sicherheitsabstände für die Fertilität waren 18 für männliche und 44 für weibliche Ratten. Bei Mäusen zeigten sich unter Therapie mit Macitentan bis zu zwei Jahren keine Hodenveränderungen. Der Einfluss von Macitentan auf die männliche Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.6).

Macitentan hat sich bei Kaninchen und Ratten in allen Dosierungen als teratogen erwiesen. Bei beiden Spezies zeigten sich kardiovaskuläre Veränderungen sowie Abnormalitäten in der Fusion des Mandibularbogens.

Die Gabe von Macitentan führte bei weiblichen Ratten von der späten Trächtigkeit bis zur Laktation bei maternaler Exposition, die über dem 5-fachen der humantherapeutischen Exposition lag, zu einem reduzierten Überleben der Jungen sowie einer Beeinträchtigung der reproduktiven Kapazität der Nachkommen, die während der späten intrauterinen Phase sowie während

Opsumit® 10 mg Filmtabletten

Actelion

des Säugens Macitentan ausgesetzt waren.

Die Behandlung juveniler Ratten vom 4. bis 114. postnatalen Tag reduzierte die Gewichtszunahme, was zu sekundären Effekten auf die Entwicklung führte (leichte Verzögerung des Hodenabstiegs, reversible Reduktion der Röhrenknochenlänge, verlängerter Sexualzyklus). Ein leichter Prä- und Post-Implantationsverlust, eine reduzierte mittlere Anzahl von Jungen sowie eine Gewichtsabnahme von Hoden und Nebenhoden wurden bei Expositionen beobachtet, die über dem 7-fachen der humantherapeutischen Exposition lagen. Eine tubuläre Hodenatrophie sowie minimale Effekte auf Reproduktionsparameter und Spermatophologie wurden bei Expositionen nachgewiesen, die über dem 3,8-fachen der humantherapeutischen Exposition lagen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460i)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Povidon
Magnesiumstearat (E572)
Polysorbat 80 (E433)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)
Entölte Phospholipide aus
Sojabohnen (E322)
Xanthangummi (E415)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß, lichtdichte PVC/PE/PVdC/PVC/PE/PVdC-Aluminiumfolie-Blisterspackungen in Umkartons, die 15 oder 30 Filmtabletten enthalten.

Weiß, hochdichte Polyethylen-Flaschen mit Silicagel-Trockenmittel in Umkartons, die 30 Filmtabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

EU/1/13/893/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt