

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ 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 beiden Seiten "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 Bindegewebserkrankungen 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).

## Leberfunktionsstörung

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).

## Nierenfunktionsstörung

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 Aminotransferasewerte auftreten oder die Anstiege mit einer Erhöhung des Bilirubinwertes  $> 2 \times$  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 placebokontrollierten 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 Prostatyline) 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, 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).

### Nierenfunktionsstörung

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 placebokontrollierten 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.

#### 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 leichten bis mittleren Schweregrades.

##### Tabellarische Liste von Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Macitentan wurde in einer placebokontrollierten 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 Placebo-Gruppe. Mit Macitentan assoziierte Nebenwirkungen, die in dieser klinischen Studie beobachtet wurden, finden sich in der unten stehenden Tabelle.

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	Sehr häufig	Ödeme,

Verabreichungsort		Flüssigkeitsretention***
-------------------	--	--------------------------

\* abgeleitet aus Sammelanalysen placebokontrollierter Studien.

### 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 Placebo-Patienten eine Hypotonie auf. Dies entspricht 3,5 Ereignissen/100 Patientenjahre unter Macitentan 10 mg, verglichen mit 2,7 Ereignissen/100 Patientenjahre unter Placebo.

\*\*\* 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 Placebo. 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 Placebo-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 Placebo-Gruppen.

### *Laborwertveränderungen*

#### Leber-Aminotransferasewerte

Die Inzidenz von Aminotransferase-Erhöhen ( $ALT/AST > 3 \times ONW$ ) betrug in einer Doppelblindstudie mit PAH-Patienten 3,4% unter Macitentan 10 mg und 4,5% unter Placebo. Eine Erhöhung auf  $> 5 \times ONW$  trat bei 2,5% der Patienten unter Macitentan 10 mg versus 2% der Placebo-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 Placebo von 1g/dl assoziiert. Ein Abfall der Hb-Werte versus Ausgangswert unter 10g/dl wurde bei 8,7% der Patienten unter Macitentan 10 mg und 3,4% der Placebo-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  $0,7 \times 10^9/l$  assoziiert, unter Placebo 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  $17 \times 10^9/l$  versus eines Abfalls von  $11 \times 10^9/l$  in der Placebo-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-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 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<sub>A</sub> und ET<sub>B</sub>) 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<sub>A</sub>- als auch auf den ET<sub>B</sub>-Rezeptor wirkt und der *in vitro* fast 100 Mal selektiver für den ET<sub>A</sub>- als für den ET<sub>B</sub>-Rezeptor. Macitentan zeigt in humanen pulmonalen glatten Gefäßmuskelzellen 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 Gefäßmuskelzellen führt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### *Wirksamkeit bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie*

Eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte und Ereignis-gesteuerte Phase 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 (Placebo [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.

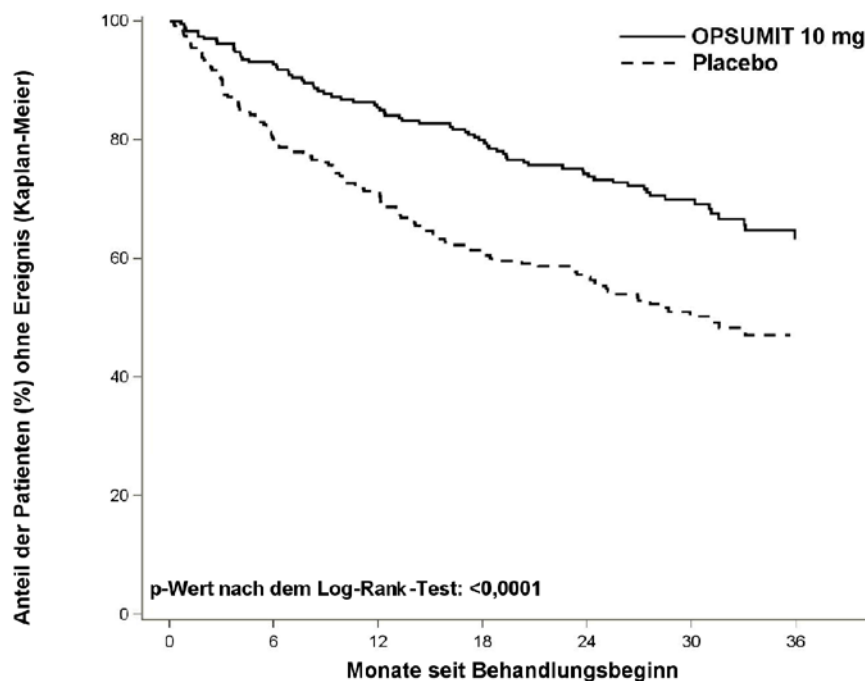
Die idiopathische oder erbliche PAH war in der SERAPHIN-Population die häufigste PAH-Ätiologie (57%), gefolgt von einer PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen (31%), PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern (8%) sowie einer PAH in Assoziation mit anderen Ätiologien (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 Placebo (Hazard Ratio [HR] 0,55; 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).

**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
Placebo	250	188	160	135	122	64	23

**Tabelle 1: Zusammenfassung der Langzeit-Ergebnisse**

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

<sup>a</sup> = basierend auf Cox's Proportional Hazards Modell  
<sup>b</sup> = Prozentualer Anteil der Patienten mit einem Ereignis nach 36 Monaten = 100 × (1 – KM-Schätzung)  
<sup>c</sup> = Tod aller Ursachen bis zur EOT, unabhängig von einer vorherigen Verschlechterung

Die Anzahl der Todesfälle jeglicher Ursachen bis zum Studienende (EOS) betrug unter Macitentan 10 mg 35 versus 44 unter Placebo (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 Placebo 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 Placebo und 29,4% unter Macitentan 10 mg (Absolute Risikoreduktion = 15,2%) aufgrund einer PAH hospitalisiert oder verstarben an einer PAH-assoziierten Ursache.

### Symptomatische Endpunkte

Als ein sekundärer Endpunkt wurde die körperliche Leistungsfähigkeit evaluiert. Die Behandlung mit Macitentan 10 mg führte zu einer placebokorrigierten 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 placebokorrigierten 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/m<sup>2</sup> (97,5% KI 0,28 bis 0,93 l/min/m<sup>2</sup>) 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 Macitentan 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<sub>ss</sub>/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 seines 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 spezies-spezifischen Sensitivität und des Sicherheitspielraums 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 des Säugens Macitentan ausgesetzt waren.

Die Behandlung juveniler Raten 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 Spermamorphologie 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**

5 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Weißer, lichtdichter PVC/PE/PVdC/PVC/PE/PVDC-Aluminiumfolie-Blisterpackungen in Umkartons, die 15 oder 30 Filmtabletten enthalten.

Weißer, hochdichter 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 13<sup>th</sup> 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**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**



## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Actelion Manufacturing GmbH  
Emil-Barell-Strasse 7  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV  
Bedrijvenlaan 1  
2800 Mechelen  
Belgien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### **• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### **• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird mit den zuständigen nationalen

Behörden die Einzelheiten eines Verordner-Kits und eines kontrollierten Distributionssystems abstimmen und wird diese vor Inverkehrbringen des Arzneimittels in diesem Mitgliedstaat auf nationaler Ebene implementieren, um sicherzustellen, dass alle Ärzte, die beabsichtigen, Opsumit zu verschreiben und/oder abzugeben, vor der ersten Verschreibung ein Verschreiber-Kit mit folgendem Inhalt erhalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation von Opsumit);
- Verschreibungs-Checklisten;
- Informationsbroschüre zu Opsumit für Ärzte (HCP-Broschüre);
- Patienten-Erinnerungskarten

Die Verschreibungs-Checkliste soll die verschreibenden Ärzte an die Kontraindikationen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sowie die folgenden Schlüsselemente erinnern:

- Die Patienten mit geeigneten Informationen zur Sicherheit des Medikaments zu versorgen;
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter sicherzustellen, dass sie nicht schwanger sind und eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, bevor sie Opsumit anwenden;
- Den Patienten die Patientenkarte auszuhändigen;
- Die Notwendigkeit, einen Schwangerschaftstest vor Beginn der Therapie sowie danach in monatlichen Abständen durchzuführen und die Hämoglobin-Konzentration sowie Leberfunktion zu kontrollieren.

Die Informationsbroschüre zu Opsumit für Ärzte (HCP-Broschüre) soll die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Dass Patienten in die Lage versetzt werden, die Anforderungen an die sichere Anwendung von Opsumit zu erfüllen;
- Das Risiko einer Anämie, Hepatotoxizität und Teratogenität sowie die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütung;
- Die Notwendigkeit, vor der Therapie sowie
  - monatliche Schwangerschaftstest;
  - regelmäßige Kontrollen des Hämoglobin-Wertes;
  - regelmäßige Kontrollen der Leberfunktionswerte durchzuführen;
- Wie wichtig es ist, die Patienten darüber zu informieren, dass sie sofort jede mögliche Schwangerschaft unter Einnahme von Opsumit melden.

Die Patient-Erinnerungskarte für Patienten, denen Opsumit verschrieben wurde, sollte die folgenden Schlüsselinformationen darüber enthalten:

- Dass Opsumit im Tierversuch teratogen ist;
- Dass schwangere Frauen Opsumit nicht einnehmen dürfen;
- Dass Frauen im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden müssen;
- Dass monatliche Schwangerschaftstests notwendig sind;
- Dass regelmäßige Blutuntersuchungen notwendig sind, weil Opsumit einen Abfall des Hämoglobins verursachen kann;
- Dass eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktionswerte notwendig ist, weil Opsumit potenziell hepatotoxisch sein kann.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON/ BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Opsumit 10 mg Filmtabletten

Macitentan

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 10 mg Macitentan

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Jede Filmtablette enthält auch Lactose und Lecithin (Soja) (E322). Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

15 Filmtabletten

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Opsumit 10 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Opsumit 10 mg Tabletten

Macitentan

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Actelion

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON/ FLASCHEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Opsumit 10 mg Filmtabletten

Macitentan

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 10 mg Macitentan

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Jede Filmtablette enthält auch Lactose und Lecithin (Soja) (E322). Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/893/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Opsumit 10 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF FLASCHEN**

**FLASCHEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Opsumit 10 mg Filmtabletten

Macitentan

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 10 mg Macitentan

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Jede Filmtablette enthält auch Lactose.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/893/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Opsumit 10 mg

## Patientenkarte

### Seite 1 (vorne)

Für die Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie

Diese Karte enthält wichtige Sicherheitsinformationen, die Ihnen bekannt sein müssen, wenn Sie eine Behandlung mit Opsumit erhalten. Tragen Sie diese Karte stets bei sich und zeigen Sie sie jedem Arzt, der an Ihrer medizinischen Versorgung beteiligt ist.

**Opsumit® 10 mg**  
Macitentan  
Filmtabletten

DE

### Seite 2

**Es ist wichtig, dass Sie Ihren verschreibenden Arzt sofort über eine Schwangerschaft oder über Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Opsumit auftreten, informieren.**

Behandlungszentrum: \_\_\_\_\_

Name des verordnenden Arztes: \_\_\_\_\_

Telefonnummer des verordnenden Arztes: \_\_\_\_\_

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Für Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe die Packungsbeilage.

### Seite 3 (innen links)

#### Schwangerschaft

Opsumit kann sich auf die Entwicklung des Fötus schädlich auswirken. Daher dürfen Sie Opsumit nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, und Sie dürfen während der Einnahme von Opsumit auch nicht schwanger werden. Außerdem können sich, wenn Sie an einer pulmonal arteriellen Hypertonie leiden, die Krankheitssymptome allein durch eine Schwangerschaft erheblich verschlimmern.

#### Empfängnisverhütung

Verwenden Sie eine sichere Methode der Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption), solange Sie Opsumit einnehmen. Bitte wenden Sie sich mit allen Fragen an Ihren Arzt.

### Seite 4 (innen Mitte)

Vor Beginn der Opsumit-Therapie und monatlich während der Behandlung sollte bei Ihnen ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, auch wenn Sie glauben, dass Sie nicht schwanger sind.

Wie andere Medikamente dieser Klasse kann Opsumit eine Anämie (verminderte Anzahl roter Blutkörperchen) verursachen und einen Einfluss auf die Leber haben. Ihr Arzt wird daher vor Beginn und während der Behandlung mit Opsumit Bluttests durchführen, um zu untersuchen

- ob Sie an einer Anämie (verminderte Anzahl roter Blutkörperchen) leiden
- ob Ihre Leber richtig arbeitet

### Seite 5 (innen rechts)

Anzeichen, die für eine Leberfunktionsstörung sprechen können:

- Übelkeit (Brechreiz)
- Erbrechen
- Fieber (erhöhte Körpertemperatur)
- Bauchschmerzen
- Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder Bindehaut im Auge)
- Dunkelärbung des Urins
- Hautjucken
- Teilnahmslosigkeit oder Abgeschlagenheit (ungewöhnliche Müdigkeit oder Erschöpfung)
- grippeartige Beschwerden (Gelenk- und Muskelschmerzen mit Fieber)

**Wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.**

### Seite 6 (Rückseite)

Die empfohlene Dosis Opsumit beträgt einmal täglich eine 10 mg Tablette. Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit einem Glas Wasser; die Tablette darf nicht gekaut oder geteilt werden. Sie können Opsumit zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Falls Sie die Einnahme von Opsumit vergessen haben, nehmen Sie die Ihnen verordnete Dosis, sobald Sie daran denken und nehmen Sie dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

**Für weitere Informationen über Opsumit lesen Sie bitte aufmerksam die Packungsbeilage. Wenn Sie weitere Fragen zu Ihrer Behandlung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.**

©2013 Actelion Pharmaceuticals Ltd  
Opsumit ist ein eingetragenes Warenzeichen von Actelion Pharmaceuticals Ltd

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Opsumit 10 mg Filmtabletten Macitentan

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Für Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

#### **Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Opsumit und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Opsumit beachten?
3. Wie ist Opsumit einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Opsumit aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Opsumit und wofür wird es angewendet?**

Opsumit enthält den Wirkstoff Macitentan, der zur Arzneimittelgruppe der "Endothelin-Rezeptor-Antagonisten" gehört.

Opsumit wird für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei Erwachsenen eingesetzt: es kann alleine oder zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen die PAH verwendet werden. Bei der PAH ist der Blutdruck in den Blutgefäßen, durch die das Blut vom Herzen in die Lungen fließt (Pulmonalarterien), erhöht. Bei Personen mit PAH verengen sich diese Arterien, so dass das Herz schwerer arbeiten muss, um das Blut hindurch zu pumpen. Die Betroffenen leiden deshalb an Müdigkeit, Schwindel und Atemnot.

Opsumit erweitert die Pulmonalarterien und macht es dem Herzen damit leichter, Blut durch diese Gefäße zu pumpen. Dies senkt den Blutdruck, lindert die Symptome und verbessert den Verlauf der Erkrankung.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Opsumit beachten?**

##### **Opsumit darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Macitentan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, oder wenn Sie schwanger werden könnten, weil Sie keine sichere Methode zur Verhütung einer Schwangerschaft (Kontrazeption) anwenden. Bitte lesen Sie dazu die Informationen unter "Schwangerschaft".

- wenn Sie stillen. Lesen Sie bitte die Information im Abschnitt „Stillzeit“
- wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden oder Ihre Leberenzyme im Blut sehr hoch sind. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, der entscheiden wird, ob dieses Medikament für Sie geeignet ist.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

#### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Opsumit ist erforderlich:**

wenn Sie an einer Anämie (verminderte Anzahl roter Blutkörperchen) leiden.

#### **Blutuntersuchungen, die von Ihrem Arzt angeordnet werden können:**

Ihr Arzt wird Ihnen vor Beginn der Behandlung mit Opsumit und während der Behandlung Blut abnehmen, um zu untersuchen

- ob Sie an einer Anämie (verminderte Anzahl roter Blutkörperchen) leiden.
- ob Ihre Leber richtig arbeitet.

Folgende Anzeichen können darauf hinweisen, dass Ihre Leber nicht richtig arbeitet:

- Übelkeit (Nausea)
- Erbrechen
- Fieber
- Bauchschmerzen
- Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Ikterus)
- Dunkelfärbung des Urins
- Hautjucken
- ungewöhnliche Müdigkeit oder Erschöpfung (Lethargie oder Fatigue)
- grippeartige Beschwerden (Gelenk- und Muskelschmerzen mit Fieber)

Wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt, **informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.**

Wenn Sie Nierenprobleme haben, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Behandlung mit Opsumit beginnen. Macitentan kann bei Patienten mit Nierenproblemen zu einer verstärkten Blutdrucksenkung und zu einer Abnahme des Hämoglobinwertes führen.

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel darf Kindern unter 18 Jahren nicht gegeben werden.

### **Ältere Patienten**

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Opsumit bei Patienten über 75 Jahre vor. Opsumit sollte in dieser Altersgruppe mit Vorsicht angewendet werden.

### **Einnahme von Opsumit zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Opsumit kann die Wirkung anderer Medikamente beeinflussen.

Wenn Sie Opsumit zusammen mit anderen Medikamenten einnehmen, einschließlich der in der unten stehenden Liste aufgeführten Medikamente, können die Wirkungen von Opsumit oder der anderen Medikamente verändert werden. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Rifampicin, Clarithromycin, Telithromycin (Antibiotika, die zur Behandlung von Infektionen eingesetzt werden),
- Phenytoin (ein Medikament zur Behandlung von Krämpfen/Epilepsie),
- Carbamazepin (ein Medikament zur Behandlung von Depressionen und Epilepsie),
- Johanniskraut (ein pflanzliches Medikament zur Behandlung von Depressionen),
- Ritonavir, Saquinavir (Medikamente zur Behandlung von HIV-Infektion),
- Nefazodon (ein Medikament zur Behandlung von Depressionen),

- Ketoconazol (außer Shampoo), Itraconazol, Voriconazol (Medikamente zur Behandlung von Pilzinfektionen)

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

### **Schwangerschaft**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Opsumit kann sich auf ungeborene Kinder schädlich auswirken, die vor, während oder bald nach der Behandlung gezeugt wurden.

- Wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten, müssen Sie während der Einnahme von Opsumit eine zuverlässige Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.
- Nehmen Sie Opsumit nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen.
- Wenn Sie während der Behandlung mit Opsumit schwanger werden oder vermuten, dass Sie schwanger sein könnten, suchen Sie bitte sofort Ihren Arzt auf.

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, wird Ihr Arzt Sie bitten einen Schwangerschaftstest durchführen zu lassen, bevor Sie mit der Einnahme von Opsumit beginnen sowie regelmäßig (einmal monatlich) während der Behandlung mit Opsumit.

### **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Opsumit in die Muttermilch übergeht. Sie dürfen nicht stillen, während Sie Opsumit einnehmen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Opsumit kann Nebenwirkungen wie z. B. Kopfschmerzen hervorrufen (siehe Liste in Abschnitt 4), und auch die Symptome Ihrer Erkrankung können Ihre Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs herabsetzen.

### **Wichtige Informationen über Inhaltsstoffe von Opsumit**

Opsumit Tabletten enthalten geringe Mengen eines Zuckers, der Lactose genannt wird. Wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber Lactose oder anderer Zucker leiden, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung, bevor Sie mit der Einnahme von Opsumit beginnen.

Opsumit Tabletten enthalten Sojalecithin. Wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Soja sind, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht anwenden (siehe Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Opsumit beachten?“)

## **3. Wie ist Opsumit einzunehmen?**

Opsumit sollte nur von einem Arzt verordnet werden, der in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren ist.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der Anweisung des Arztes ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis Opsumit beträgt eine 10 mg Tablette einmal täglich. Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit einem Glas Wasser; die Tablette darf nicht gekaut oder geteilt werden. Sie können Opsumit zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Die Tablette sollte vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden.



**Wenn Sie eine größere Menge von Opsumit eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie einnehmen sollten, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

**Wenn Sie die Einnahme von Opsumit vergessen haben**

Wenn Sie versehentlich die Einnahme Ihrer täglichen Dosis vergessen haben, nehmen Sie bitte die nächste Dosis wie verordnet. Nehmen Sie keine doppelte Dosis ein, um die vergessene Tablette nachzuholen.

**Wenn Sie die Einnahme von Opsumit abbrechen**

Opsumit ist ein Arzneimittel, das Sie langfristig anwenden müssen, um Ihre PAH kontrollieren zu können. Sie dürfen die Einnahme von Opsumit nicht absetzen, bevor Sie dies mit Ihrem Arzt abgesprochen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) oder Abnahme des Hämoglobinwertes
- Kopfschmerzen
- Bronchitis (Entzündung der oberen Atemwege)
- Nasopharyngitis (Entzündung des Nasen-Rachen-Raumes)
- Ödeme (Schwellung), insbesondere an den Knöcheln und Füßen

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Pharyngitis (Entzündung des Rachens)
- Influenza (Grippaler Infekt/Grippe)
- Harnwegsinfektionen (Blasenentzündung)
- Hypotonie (niedriger Blutdruck)
- Verstopfte Nase (nasale Kongestion)

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Überempfindlichkeitsreaktionen (Schwellungen im Bereich der Augen, Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen, Juckreiz und/oder Hautausschlag)

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### 5. Wie ist Opsumit aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Opsumit nach dem auf dem Umkarton nach "Verwendbar bis" und auf der Blisterpackung nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht über das Abwasser oder im Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Opsumit enthält**

Der Wirkstoff ist: Macitentan. Jede Tablette enthält 10 mg Macitentan.

Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose, mikrokristalline Cellulose (E460i), Povidon, Natriumstärkeglykolat Typ A, Magnesiumstearat (E572), Polysorbat 80 (E433), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Sojalecithin (E322) und Xanthan (E415).

### **Wie Opsumit aussieht und Inhalt der Packung**

Opsumit 10 mg Tabletten sind weiße bis cremefarbene, bikonvexe, runde Filmtabletten mit "10" auf beiden Seiten.

Opsumit ist erhältlich als 10 mg Filmtabletten in Blisterpackungen zu 15 oder 30 Tabletten, oder in Flaschen mit 30 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Actelion Registration Ltd  
Chiswick Tower 13th Floor  
389 Chiswick High Road  
London W4 4AL  
Vereinigtes Königreich  
Tel: +44 20 8987 3320

### **Hersteller**

Actelion Manufacturing GmbH  
Emil-Barell-Strasse 7  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV  
Bedrijvenlaan 1  
2800 Mechelen  
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien**

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

### **Lietuva**

UAB ALGOL PHARMA  
Tel.: +370 37 40 86 81

**България**

Аквахим АД  
Тел.: +359 2 807 50 00

**Česká republika**

Actelion Pharmaceuticals CZ, s.r.o.  
Tel: +420 221 968 006

**Danmark**

Actelion Danmark,  
Filial af Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,  
Sverige  
Tlf: +45 3694 45 95

**Deutschland**

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH  
Tel.: +49 761 45 64 0

**Eesti**

Algol Pharma OÜ  
Tel: +372 605 6014

**Ελλάδα**

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 675 25 00

**España**

Actelion Pharmaceuticals España S.L.  
Tel: +34 93 366 4399

**France**

Actelion Pharmaceuticals France SAS  
Tél: +33 (0)1 58 62 32 32

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 2303 446

**Ireland**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +44208 987 3333

**Ísland**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB  
Sími: +46 (0)8 544 982 50

**Italia**

Actelion Pharmaceuticals Italia S.r.l.  
Tel: +39 0542 64 87 40

**Κύπρος**

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 675 25 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

**Magyarország**

Actelion Pharmaceuticals Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 413 3270

**Malta**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +44 208 987 3333

**Nederland**

Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.  
Tel: +31 (0)348 435950

**Norge**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,  
Filial Norge  
Tlf: +47 22480370

**Österreich**

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH  
Tel: +43 1 505 4527

**Polska**

Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (22) 262 31 00

**Portugal**

Actelion Pharmaceuticals Portugal Lda.  
Tel: +351 21 358 6120

**România**

Geneva Romfarm International SRL  
Tel: + 40 (021) 231 3561

**Slovenija**

Medis d.o.o.  
Tel: +386-(0)1 589 69 00

**Slovenská republika**

Actelion Pharmaceuticals SK, s.r.o.  
Tel: +420 221 968 006

**Suomi/Finland**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,  
Filial Finland  
Puh/Tel: +358 9 2510 7720

**Sverige**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB  
Tel: +46 8 544 982 50

**Latvija**

Algol Pharma SIA  
Tel: +371 67 61 9365

**United Kingdom**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +44 208 987 3333

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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