

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Opsumit 10 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg macitentan.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat ongeveer 37 mg lactose (als monohydraat) en ongeveer 0,06 mg sojaboonlecithine (E322).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet).

5,5 mm grote, ronde, biconvexe, witte tot gebroken witte filmomhulde tabletten, met “10” gegraveerd op beide zijden.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Opsumit, als monotherapie of in combinatie, is geïndiceerd voor de langdurige behandeling van volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) geclassificeerd als WHO functionele klasse (FC) II tot III.

Werkzaamheid is aangetoond in een PAH-populatie met idiopathische en erfelijke PAH, PAH gerelateerd aan bindweefselaandoeningen en PAH gerelateerd aan gecorrigeerde ongecompliceerde congenitale hartziekte (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling mag alleen worden ingesteld en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van PAH.

#### Dosering

De aanbevolen dosering is 10 mg eenmaal daags.

#### Speciale patiëntengroepen

##### Ouderen

Voor patiënten ouder dan 65 jaar is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2). Er is beperkte klinische ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van Opsumit in deze populatie (zie rubriek 4.4).

#### Leverfunctiestoornissen

Op grond van farmacokinetische gegevens is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte, matig ernstige of ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2). Er is echter geen klinische ervaring met het gebruik van macitentan bij PAH-patiënten met een matig ernstige of ernstige leverfunctiestoornis. Behandeling met Opsumit mag niet worden gestart bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, of klinisch significant verhoogde leveraminotransferasen (hoger dan driemaal de bovengrens van normaal ( $>3 \times \text{ULN}$ ); zie rubriek 4.3 en 4.4).

#### Nierfunctiestoornissen

Op grond van farmacokinetische gegevens is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Er is geen klinische ervaring met het gebruik van macitentan bij PAH-patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Het gebruik van Opsumit wordt niet aanbevolen bij patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van macitentan bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten kunnen niet worden gebroken en moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt. De tabletten kunnen worden ingenomen met of zonder voedsel.

Opsumit dient elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip te worden ingenomen. Als de patiënt een dosis mist, dient aan de patiënt te worden verteld dat de vergeten dosis zo snel mogelijk moet worden ingenomen en dat de volgende dosis vervolgens op het normale tijdstip moet worden ingenomen. De patiënt dient te worden verteld dat er niet een dubbele dosis mag worden ingenomen om een vergeten dosis in te halen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor soja of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Vrouwen die zwanger kunnen worden en geen betrouwbare anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.6).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (met of zonder cirrose) (zie rubriek 4.2).
- Uitgangswaarden van leveraminotransferasen (aspartaataminotransferase (ASAT) en/of alanineaminotransferase (ALAT)  $> 3 \times \text{ULN}$ ) (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De verhouding tussen voordelen en risico's van macitentan is niet vastgesteld bij patiënten met WHO functionele klasse I pulmonale arteriële hypertensie.

#### Leverfunctie

Verhoogde leveraminotransferasen (ASAT, ALAT) zijn in verband gebracht met PAH en met endothelinereceptorantagonisten (ERA's). Behandeling met Opsumit mag niet worden gestart bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis of verhoogde aminotransferasen ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) (zie rubriek 4.2 en 4.3) en wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis. Leverenzymen moeten worden gemeten vóór aanvang van de behandeling met Opsumit.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op verschijnselen van leverschade en maandelijkse controles van ALAT en ASAT wordt aanbevolen. In geval van aanhoudende, onverklaarbare, klinisch relevante

verhogingen van aminotransferasen of als verhogingen gepaard gaan met een stijging van bilirubine  $> 2 \times \text{ULN}$ , of in geval van klinische verschijnselen van leverbeschadiging (bijv. geelzucht), moet de behandeling met Opsumit worden gestaakt.

Hervatting van de behandeling met Opsumit kan worden overwogen zodra de leverenzymwaarden bij patiënten die niet eerder klinische verschijnselen van leverbeschadiging hebben gehad, binnen de normale waarden vallen. Het inwinnen van het advies van een hepatoloog wordt aanbevolen.

#### Hemoglobinegehalte

Een verlaging van het hemoglobinegehalte is in verband gebracht met endothelinereceptorantagonisten (ERA's), waaronder macitentan (zie rubriek 4.8). In placebogecontroleerde onderzoeken waren de macitentan-gerelateerde verlagingen van het hemoglobinegehalte niet progressief, stabiliseerden ze na de eerste 4-12 weken behandeling en bleven ze stabiel tijdens langdurige behandeling. Met macitentan en andere ERA's zijn gevallen gemeld van anemie met noodzaak van bloedceltransfusie. Starten met Opsumit wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige anemie. Aanbevolen wordt het hemoglobinegehalte te meten vóór aanvang van de behandeling en afhankelijk van het klinische beeld de test tijdens de behandeling te herhalen.

#### Pulmonale veno-occlusieve aandoeningen

Er zijn gevallen gemeld van longoedeem bij gebruik van vaatverwijders (met name prostacyclinen) bij patiënten met pulmonale veno-occlusieve aandoeningen. Daarom dient de mogelijkheid van een veno-occlusieve aandoening in aanmerking te worden genomen wanneer symptomen van longoedeem optreden bij patiënten met PAH die worden behandeld met macitentan.

#### Gebruik bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd

De behandeling met Opsumit mag bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd alleen worden gestart wanneer is vastgesteld dat er geen sprake is van zwangerschap, er adequate voorlichting is gegeven over betrouwbare anticonceptiemethoden en een betrouwbare anticonceptiemethode wordt toegepast (zie rubriek 4.3 en 4.6). Vrouwen mogen, tot 1 maand na het stopzetten van Opsumit, niet zwanger worden. Maandelijkse zwangerschapstesten worden aanbevolen tijdens de behandeling met Opsumit om zwangerschap vroegtijdig te kunnen vaststellen.

#### Gelijktijdig gebruik met krachtige CYP3A4-inductoren

Gelijktijdig gebruik met krachtige CYP3A4-inductoren kan de werkzaamheid van macitentan verminderen. De combinatie van macitentan en krachtige CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, sint-janskruid, carbamazepine en fenytoïne) moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

#### Gelijktijdig gebruik met krachtige CYP3A4-remmers

Voorzichtigheid is geboden wanneer macitentan gelijktijdig wordt toegediend met krachtige CYP3A4-remmers (bijv. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromycine, telitromycine, nefazodon, ritonavir en saquinavir) (zie rubriek 4.5).

#### Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis kan tijdens behandeling met macitentan sprake zijn van een verhoogd risico op hypotensie en anemie. Daarom moet de controle van bloeddruk en hemoglobinegehalte worden overgewogen. Er is geen klinische ervaring met het gebruik van macitentan bij patiënten met PAH en een ernstige nierfunctiestoornis. Bij deze populatie is voorzichtigheid geboden. Er is geen ervaring met het gebruik van macitentan bij patiënten die dialyse ondergaan; daarom wordt het gebruik van Opsumit niet aanbevolen bij deze populatie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

## Ouderen

Er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van macitentan bij patiënten ouder dan 75 jaar, daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van Opsumit in deze populatie (zie rubriek 4.2).

## Hulpstoffen

Opsumit bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Opsumit bevat sojaboonlecithine. Als een patiënt overgevoelig is voor soja mag Opsumit niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### In-vitro-onderzoeken

De cytochroom-P450 enzymen CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19 spelen een rol bij het metabolisme van macitentan en de vorming van zijn metabolieten (zie rubriek 5.2). Macitentan en zijn actieve metaboliet hebben geen klinisch relevante remmende of inducerende effecten op cytochroom-P450-enzymen.

Macitentan en zijn actieve metaboliet zijn geen remmers van hepatische of renale opnametransporteiwitten in klinisch relevante concentraties, inclusief de organische aniontransporterende polypeptiden (OATP1B1 en OATP1B3). Macitentan en zijn actieve metaboliet zijn geen relevante substraten van OATP1B1 en OATP1B3, maar dringen via passieve diffusie in de lever door.

Macitentan en zijn actieve metaboliet zijn geen remmers van hepatische of renale effluxpompen in klinisch relevante concentraties, inclusief het multidrug-resistentie-eiwit (P-gp, MDR-1) en *multidrug and toxin extrusion*-transporteiwitten (MATE1 en MATE2-K). Macitentan remt het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) in klinisch relevante concentraties in de darm. Macitentan is geen substraat voor P-gp/MDR-1.

In klinisch relevante concentraties vertonen macitentan en zijn actieve metaboliet geen interactie met eiwitten die een rol spelen bij het transport van galzouten in de lever, d.w.z. de galzoutexportpomp (BSEP) en het natrium-afhankelijke taurocholaat-cotransporterende polypeptide (NTCP).

### In-vivo-onderzoeken

*Krachtige CYP3A4-inductoren:* gelijktijdige behandeling met 600 mg rifampicine per dag, een krachtige CYP3A4-inductor, verminderde de *steady-state*-blootstelling aan macitentan met 79%, maar had geen invloed op de blootstelling aan de actieve metaboliet. Er moet rekening worden gehouden met een verminderde werkzaamheid van macitentan indien gebruikt naast een krachtige CYP3A4-inductor zoals rifampicine. De combinatie van macitentan en krachtige CYP3A4-inductoren moet worden vermeden (zie rubriek 4.4).

*Ketoconazol:* bij gebruik naast eenmaal daags 400 mg ketoconazol, een krachtige CYP3A4-remmer, nam de blootstelling aan macitentan met ongeveer een factor 2 toe. De verwachte toename volgens op fysiologie gebaseerde farmacokinetische (PBPK-)modellering was ongeveer een factor 3 indien gebruikt naast tweemaal daags 200 mg ketoconazol. De onzekerheden van een dergelijke modellering moeten in acht worden genomen. Blootstelling aan de actieve metaboliet van macitentan werd met 26% verminderd. Voorzichtigheid is geboden wanneer macitentan gelijktijdig wordt toegediend met krachtige CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.4).

*Warfarine*: macitentan toegediend als meerdere doses van 10 mg eenmaal daags had geen effect op de blootstelling aan S-warfarine (CYP2C9-substraat) of R-warfarine (CYP3A4-substraat) na een eenmalige dosis van 25 mg warfarine. Het farmacodynamische effect van warfarine op de internationale genormaliseerde ratio (INR) werd niet beïnvloed door macitentan. De farmacokinetiek van macitentan en zijn actieve metaboliet werd door warfarine niet beïnvloed.

*Sildenafil*: bij *steady-state* nam de blootstelling aan 20 mg sildenafil driemaal daags met 15% toe bij gelijktijdige toediening van 10 mg macitentan eenmaal daags. Sildenafil, een CYP3A4-substraat, had geen invloed op de farmacokinetiek van macitentan, terwijl er sprake was van een vermindering met 15% van de blootstelling aan de actieve metaboliet van macitentan. Deze veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd. In een placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met PAH werden de werkzaamheid en veiligheid van macitentan in combinatie met sildenafil aangetoond.

*Ciclosporine A*: gelijktijdige behandeling met 100 mg ciclosporine A tweemaal daags, een gecombineerde CYP3A4- en OATP-remmer, had geen klinisch relevante invloed op de *steady-state* blootstelling aan macitentan en zijn actieve metaboliet.

*Hormonale anticonceptiva*: 10 mg macitentan eenmaal daags had geen invloed op de farmacokinetiek van een oraal anticonceptivum (1 mg norethisteron en 35 µg ethinylestradiol).

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Toepassing bij vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

De behandeling met Opsumit dient bij vrouwen die zwanger kunnen worden, alleen gestart te worden wanneer is vastgesteld dat er geen sprake is van zwangerschap, adequate voorlichting is gegeven over anticonceptiemethoden en een betrouwbare anticonceptiemethode wordt toegepast (zie rubriek 4.3 en 4.4). Vrouwen mogen tot een maand na stopzetting van Opsumit niet zwanger worden. Het wordt aanbevolen om tijdens de behandeling met Opsumit maandelijks zwangerschapstesten uit te voeren om zwangerschap vroegtijdig te kunnen vaststellen.

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van macitentan bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is nog onbekend. Opsumit is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen betrouwbare anticonceptiemethode toepassen (zie rubriek 4.3).

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of macitentan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij ratten worden macitentan en zijn metabolieten tijdens de lactatie in de melk uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Een risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Opsumit is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

#### Vruchtbaarheid bij de man

Het optreden van atrofie van de zaadbuisjes bij mannelijke dieren werd waargenomen na behandeling met macitentan (zie rubriek 5.3). De relevantie van deze bevinding voor de mens is onbekend, maar een verslechtering van de spermatogenese kan niet worden uitgesloten.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Macitentan heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er kunnen echter bijwerkingen optreden (zoals hoofdpijn, hypotensie) die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden (zie rubriek 4.8).

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn nasofaryngitis (14%), hoofdpijn (13,6%) en anemie (13,2%, zie rubriek 4.4). De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig ernstig.

### Tabel met bijwerkingen

De veiligheid van macitentan is beoordeeld in een langdurig placebogecontroleerd onderzoek bij 742 patiënten met symptomatische PAH. De gemiddelde behandelingsduur bedroeg 103,9 weken in de groep met 10 mg macitentan en 85,3 weken in de placebogroep. De macitentan-gerelateerde bijwerkingen die afkomstig zijn uit dit klinische onderzoek zijn hieronder in tabelvorm weergegeven.

De frequentiegroepen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Nasofaryngitis
	Zeer vaak	Bronchitis
	Vaak	Faryngitis
	Vaak	Influenza
	Vaak	Urineweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Anemie, hemoglobinedaling <sup>5</sup>
	Vaak	Leukopenie <sup>6</sup>
	Vaak	Thrombocytopenie <sup>7</sup>
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Aminotransferasestijgingen <sup>4</sup>
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties (bijv. angio-oedeem, pruritus, rash) <sup>1</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie <sup>2</sup>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Neusverstopping <sup>1</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Oedeem, vochtretentie <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gegevens afkomstig uit samengevoegde placebogecontroleerde studies.

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

<sup>2</sup>Hypotensie is in verband gebracht met het gebruik van ERA's, waaronder macitentan. In een langetermijn, dubbelblind onderzoek bij patiënten met PAH werd hypotensie gemeld bij respectievelijk 7,0% en 4,4% van de met 10 mg macitentan en placebo behandelde patiënten. Dit komt overeen met 3,5 voorvallen/100 patiëntjaren met 10 mg macitentan tegenover 2,7 voorvallen/100 patiëntjaren met placebo.

<sup>3</sup>Oedeem/vochtretentie is in verband gebracht met het gebruik van ERA's, waaronder macitentan. In een langetermijn, dubbelblind onderzoek bij patiënten met PAH bedroeg de incidentie van oedeem-bijwerkingen in de behandelgroepen met 10 mg macitentan en placebo respectievelijk 21,9% en 20,5%. In een dubbelblind onderzoek bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose was de incidentie van perifeer oedeem-bijwerkingen in de macitentan- en placebogroepen respectievelijk 11,8% en 6,8%. In twee dubbelblinde klinische onderzoeken bij patiënten met digitale ulcera geassocieerd met systemische sclerose varieerde de incidentie van perifeer oedeem-bijwerkingen van 13,4% tot 16,1% in de groepen met 10 mg macitentan en van 6,2% tot 4,5% in de placebogroepen.

## ***Laboratoriumafwijkingen***

### <sup>4</sup>Leveraminotransferasen

De incidentie van verhoogde aminotransferasen (ALAT/ASAT)  $> 3 \times$  ULN bedroeg 3,4% met 10 mg macitentan en 4,5% met placebo in een dubbelblind onderzoek bij patiënten met PAH. Verhogingen  $> 5 \times$  ULN deden zich voor bij 2,5% van de patiënten met 10 mg macitentan versus 2% van de patiënten met placebo.

### <sup>5</sup>Hemoglobine

In een dubbelblind onderzoek bij patiënten met PAH ging 10 mg macitentan gepaard met een gemiddelde daling van het hemoglobinegehalte met 1 g/dl ten opzichte van placebo. Een daling van het hemoglobinegehalte tot minder dan 6,2 mmol/l (10 g/dl) ten opzichte van de uitgangssituatie werd gemeld bij 8,7% van de patiënten behandeld met 10 mg macitentan en bij 3,4% van de met placebo behandelde patiënten.

### <sup>6</sup>Witte bloedcellen

In een dubbelblind onderzoek bij patiënten met PAH ging 10 mg macitentan gepaard met een daling van de gemiddelde leukocytentelling met  $0,7 \times 10^9/l$  ten opzichte van de uitgangssituatie versus geen verandering bij met placebo behandelde patiënten.

### <sup>7</sup>Trombocyten

In een dubbelblind onderzoek bij patiënten met PAH ging 10 mg macitentan gepaard met een daling van de gemiddelde trombocytentelling met  $17 \times 10^9/l$  versus een gemiddelde daling met  $11 \times 10^9/l$  bij met placebo behandelde patiënten.

## Pediatrische patiënten

De veiligheid van macitentan bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is nog niet vastgesteld.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden (zie gegevens hieronder).



## **Nederland**

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb  
Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **België/Belgique/Belgien**

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
EUROSTATION II  
Victor Hortaplein, 40/ 40  
B-1060 Brussel  
Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)  
e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

### **4.9 Overdosering**

Macitentan is toegediend als een enkelvoudige dosis van maximaal 600 mg bij gezonde proefpersonen. Bijwerkingen als hoofdpijn, misselijkheid en braken werden waargenomen. In het geval van een overdosering moeten indien nodig ondersteunende standaardmaatregelen worden genomen. Vanwege de hoge mate van eiwitbinding van macitentan is het onwaarschijnlijk dat dialyse effectief is.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antihypertensiva, antihypertensiva voor pulmonale arteriële hypertensie, ATC-code: C02KX04.

#### Werkingsmechanisme

Endotheline (ET)-1 en zijn receptoren (ET<sub>A</sub> en ET<sub>B</sub>) mediëren allerlei verschillende effecten als vasoconstrictie, fibrose, proliferatie, hypertrofie en ontsteking. Bij aandoeningen als PAH, wordt het lokale ET-systeem opgereguleerd en speelt het een rol bij vasculaire hypertrofie en orgaanbeschadiging.

Macitentan is een oraal werkzame krachtige endothelinereceptorantagonist, actief voor zowel ET<sub>A</sub>- als ET<sub>B</sub>-receptoren en *in vitro* ongeveer 100 maal selectiever voor ET<sub>A</sub> in vergelijking met ET<sub>B</sub>. Macitentan vertoont een hoge affiniteit en langdurige bezetting van de ET-receptoren in humane gladde spiercellen van de longarterie. Dit voorkomt endotheline-gemedieerde activering van tweede boodschappersystemen die leidt tot vasoconstrictie en proliferatie van de gladde spiercellen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Werkzaamheid bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie*

Een multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd, gebeurtenisgestuurd fase 3-uitkomstenonderzoek met parallelle groepen (AC-055-302/SERAPHIN) werd uitgevoerd bij 742 patiënten met symptomatische PAH; deze patiënten werden gerandomiseerd naar drie behandelgroepen (placebo [n = 250], 3 mg [n = 250] of 10 mg [n = 242] macitentan eenmaal daags) om het langetermijneffect op morbiditeit en mortaliteit te onderzoeken.

In de uitgangssituatie werd het merendeel van de deelnemende patiënten (64%) behandeld met een stabiele dosis van een specifieke behandeling tegen PAH, hetzij orale fosfodiësteraseremmers (61%) en/of inhalatie/orale prostanoiden (6%).

Het primaire eindpunt was de tijd tot het eerste optreden van een voorval van morbiditeit of mortaliteit tot aan het eind van de dubbelblinde behandeling, gedefinieerd als overlijden, atriale septostomie, longtransplantatie, instelling van intraveneuze (i.v.) of subcutane (s.c.) prostanoïden, of een andere verergering van PAH. Andere verergering van PAH werd gedefinieerd als de aanwezigheid van elk van de drie volgende omstandigheden: een aanhoudende afname van de bij de 6-minutenlooptest (6MWT) afgelegde afstand met ten minste 15% ten opzichte van de uitgangssituatie, verergering van PAH-verschijnselen (verergering van WHO functionele klasse of rechtszijdig hartfalen) en de noodzaak van een nieuwe behandeling voor PAH. Alle voorvallen werden bevestigd door een onafhankelijke beoordelingscommissie die was geblindeerd voor de toegewezen behandeling.

Van alle patiënten werden de vitale functies tot aan het einde van het onderzoek (EOS, *end-of-study*) gevolgd. EOS werd vastgesteld wanneer het vooraf gedefinieerde aantal primaire eindpuntvoorvallen werd bereikt. In de periode tussen einde van de behandeling (EOT, *end-of-treatment*) en EOS konden de patiënten *open-label* 10 mg macitentan krijgen of een alternatieve PAH-behandeling. De totale mediane dubbelblinde behandelingsduur bedroeg 115 weken (tot maximaal 188 weken behandeling met macitentan).

De gemiddelde leeftijd van alle patiënten was 46 jaar (spreiding 12-85 jaar, met inbegrip van 20 patiënten jonger dan 18 jaar, 706 patiënten tussen 18 en 74 jaar, en 16 patiënten van 75 jaar en ouder) waarbij de meeste proefpersonen blank (55%) en vrouw waren (77%). Ongeveer 52%, 46% en 2% van de patiënten had PAH geclassificeerd als respectievelijk WHO FC II, III en IV.

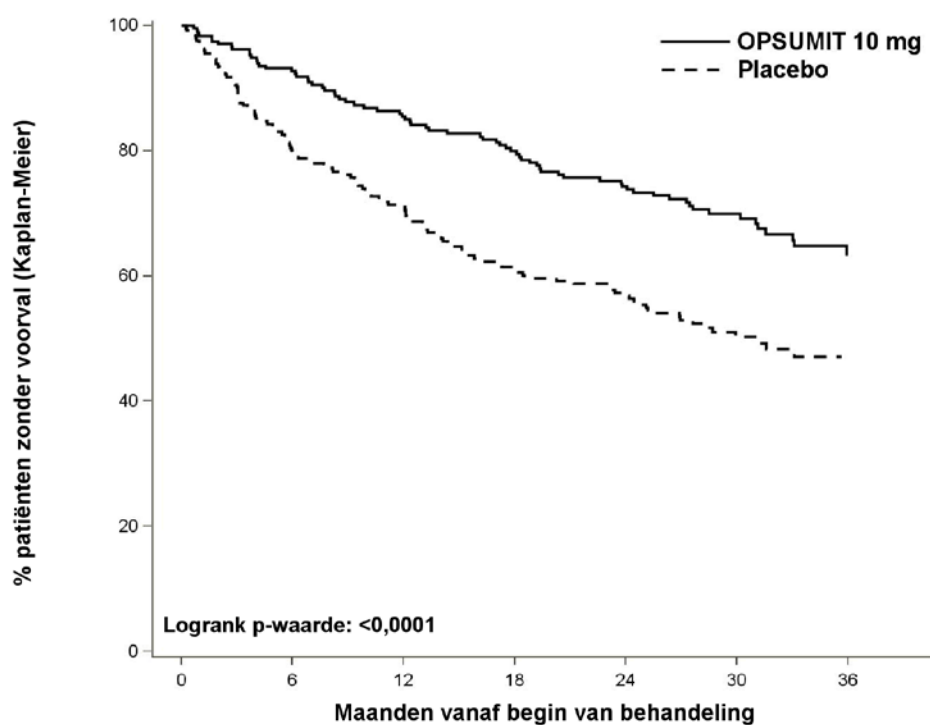
Idiopathische of erfelijke PAH was de meest voorkomende etiologie binnen de onderzoekspopulatie (57%), gevolgd door PAH als gevolg van bindweefselaandoeningen (31%), PAH gerelateerd aan gecorrigeerde ongecompliceerde congenitale hartziekte (8%) en PAH met andere etiologie (geneesmiddelen en toxinen [3%] en HIV [1%]).

#### Uitkomst eindpunten

Behandeling met 10 mg macitentan leidde tot 45% risicoverlaging (*hazard ratio* [HR] 0,55; 97,5%: betrouwbaarheidsinterval 0,39 tot 0,76; logrank  $p < 0,0001$ ) van het samengestelde eindpunt van morbiditeit en mortaliteit tot EOT vergeleken met placebo [Afbeelding 1 en Tabel 1]. Het behandelingseffect werd vroeg vastgesteld en hield aan.

De werkzaamheid van 10 mg macitentan ten aanzien van het primaire eindpunt was consistent in alle subgroepen voor leeftijd, geslacht, etnische oorsprong, geografisch gebied, etiologie, zowel als monotherapie als in combinatie met een andere PAH-behandeling en voor WHO FC (I/II en III/IV).

**Afbeelding 1 Kaplan-Meier-schattingen van eerste morbiditeit-mortaliteitsvoorval in SERAPHIN**



Aantal risicopatiënten		0	6	12	18	24	30	36
OPSUMIT 10 mg	242	208	187	171	155	91	41	
Placebo	250	188	160	135	122	64	23	

**Tabel 1 Samenvatting van uitkomstvoorvallen**

Eindpunten & statistieken	Patiënten met voorvallen		Vergelijking van behandelingen: 10 mg macitentan vs. placebo			
	Placebo (N = 250)	macitentan 10 mg (N = 242)	Absolute risicoreductie	Relatieve risicoreductie (97,5% betrouwbaarheids-interval)	HR <sup>a</sup> (97,5% betrouwbaarheids-interval)	Logrank p-waarde
Morbiditeit-mortaliteits-voorval <sup>b</sup>	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Overlijden <sup>c</sup> (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Verergering van PAH n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%, 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Instelling van i.v./s.c. prostanoidbehandeling n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

<sup>a</sup> = Op grond van het Cox-proportioneel-risicomodel

<sup>b</sup> = % patiënten met een voorval na 36 maanden = 100 × (1 - Kaplan-Meierschatting)

<sup>c</sup> = alle oorzaken van overlijden tot EOT ongeacht voorafgaande verergering

Het aantal sterfgevallen ongeacht de oorzaak tot EOS met 10 mg macitentan bedroeg 35 versus 44 met placebo (HR 0,77; 97,5%-betrouwbaarheidsinterval: 0,46 tot 1,28).

Het risico van PAH-gerelateerd overlijden of ziekenhuisopname in verband met PAH tot EOT was 50% lager (HR 0,50; 97,5%-betrouwbaarheidsinterval: 0,34 tot 0,75; logrank  $p < 0,0001$ ) bij patiënten die 10 mg macitentan kregen (50 voorvallen) vergeleken met placebo (84 voorvallen). Na 36 maanden waren 44,6% van de patiënten behandeld met placebo en 29,4% van de patiënten behandeld met 10 mg macitentan (absolute risicoreductie = 15,2%) in het ziekenhuis opgenomen voor PAH, of overleden als gevolg van een PAH-gerelateerde oorzaak.

### Symptomatische eindpunten

Inspanningscapaciteit werd beoordeeld als secundair eindpunt. Behandeling met 10 mg macitentan leidde in maand 6 tot een placebocorrigeerde gemiddelde toename van de 6MWT met 22 meter (97,5%-betrouwbaarheidsinterval: 3 tot 41;  $p = 0,0078$ ). Beoordeling van de 6MWT naar functionele klasse leidde in maand 6 bij patiënten met FC III/IV tot een placebocorrigeerde gemiddelde toename met 37 meter (97,5%-betrouwbaarheidsinterval: 5 tot 69) ten opzichte van de Ausgangssituatie en bij patiënten met FC I/II tot een toename met 12 meter (97,5%-betrouwbaarheidsinterval: -8 tot 33). De toename in 6MWT die werd bereikt met macitentan bleef gedurende het gehele onderzoek gehandhaafd.

Behandeling met 10 mg macitentan leidde in maand 6 tot 74% meer kans op een verbetering van WHO FC ten opzichte van placebo (risicoverhouding 1,74; 97,5%-betrouwbaarheidsinterval: 1,10 tot 2,74;  $p = 0,0063$ ).

Macitentan 10 mg verbeterde de kwaliteit van leven zoals beoordeeld aan de hand van de SF-36-vragenlijst.

### Hemodynamische eindpunten

Hemodynamische parameters na 6 maanden behandeling werden beoordeeld in een subgroep van patiënten (placebo [ $n = 67$ ], 10 mg macitentan [ $n = 57$ ]). Patiënten behandeld met 10 mg macitentan bereikten vergeleken met placebo een mediane afname van de pulmonale vaatweerstand met 36,5% (97,5%-betrouwbaarheidsinterval: 21,7 tot 49,2%) en een toename van de hartindex met 0,58 l/min/m<sup>2</sup> (97,5%-betrouwbaarheidsinterval: 0,28 tot 0,93 l/min/m<sup>2</sup>).

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met macitentan in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij PAH (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van macitentan en zijn actieve metaboliet zijn voornamelijk beschreven bij gezonde proefpersonen. De blootstelling aan macitentan bij patiënten met PAH was ongeveer 1,2 maal zo hoog als bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten was de blootstelling aan de actieve metaboliet, die ongeveer 5 keer minder werkzaam is dan macitentan, ongeveer 1,3 maal zo hoog als bij gezonde proefpersonen. De farmacokinetiek van macitentan bij PAH-patiënten werd niet beïnvloed door de ernst van de ziekte.

Na herhaalde toediening is de farmacokinetiek van macitentan dosisevenredig tot en met 30 mg.

## Absorptie

Maximale plasmaconcentraties van macitentan worden ongeveer 8 uur na toediening bereikt. Daarna dalen de plasmaconcentraties van macitentan en zijn actieve metaboliet langzaam, met een schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 16 uur en 48 uur.

Bij gezonde proefpersonen wordt de blootstelling aan macitentan en zijn actieve metaboliet niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel. Daarom mag macitentan met of zonder voedsel worden ingenomen.

## Distributie

Macitentan en zijn actieve metaboliet binden sterk aan plasma-eiwitten (> 99%), voornamelijk aan albumine en in mindere mate aan alfa-1-zuur-glycoproteïne. Macitentan en zijn actieve metaboliet ACT-132577 worden goed gedistribueerd in weefsels zoals blijkt uit een schijnbaar verdelingsvolume (V<sub>ss</sub>/F) van ongeveer 50 l en 40 l voor respectievelijk macitentan en ACT-132577.

## Biotransformatie

Macitentan kent vier primaire metabole routes. Oxidatieve depropylering van het sulfamide levert een farmacologisch actieve metaboliet op. Deze reactie is afhankelijk van het cytochroom-P450-systeem, voornamelijk CYP3A4 (ongeveer 99%) met geringe bijdragen van CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19. De actieve metaboliet circuleert in humaan plasma en kan bijdragen aan het farmacologische effect. Andere metabole routes leveren producten op zonder farmacologische werking. Een aantal leden van de CYP2C-familie, te weten CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19, evenals CYP3A4 spelen een rol bij de vorming van deze metabolieten.

## Eliminatie

Macitentan wordt pas na uitgebreide omzetting geëlimineerd. Urine is de voornaamste uitscheidingroute, verantwoordelijk voor circa 50% van de dosis.

## Speciale patiëntengroepen

Leeftijd, geslacht of etnische oorsprong hebben geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van macitentan en zijn actieve metaboliet.

## Nierfunctiestoornissen

Blootstelling aan macitentan en zijn actieve metaboliet was bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis respectievelijk 1,3 en 1,6 maal zo hoog. Deze toename wordt niet als klinisch relevant beschouwd (zie rubriek 4.2 en 4.4).

## Leverfunctiestoornissen

Blootstelling aan macitentan was 21%, 34% en 6% lager en blootstelling aan de actieve metaboliet 20%, 25% en 25% lager bij proefpersonen met respectievelijk een lichte, matig ernstige of ernstige leverfunctiestoornis. Deze afname wordt niet als klinisch relevant beschouwd (zie rubriek 4.2 en 4.4).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Bij honden verlaagde macitentan de bloeddruk bij blootstellingen die overeenkwamen met de therapeutische blootstelling bij de mens. Verdikking van de intima van de kransslagaders werd na 4 tot 39 weken behandeling waargenomen bij 17 maal de blootstelling bij de mens. Vanwege de soortspecifieke gevoeligheid en de veiligheidsmarge wordt deze bevinding als niet relevant voor de mens beschouwd.

Na behandeling met macitentan werden bij muizen, ratten en honden een stijging van het gewicht van de lever en hepatocellulaire hypertrofie waargenomen. Deze veranderingen waren grotendeels omkeerbaar en werden beschouwd als niet-nadelige aanpassingen van de lever aan een verhoogde metabole vraag.

In het carcinogeniteitsonderzoek bij de muis induceerde macitentan bij alle doses minimale tot geringe mucosahyperplasie en ontstekingsinfiltratie in de submucosa van de neusholte. Er werden geen bevindingen met betrekking tot de neusholte gevonden in het 3 maanden durende toxiciteitsonderzoek bij de muis of in onderzoeken met ratten en honden.

Macitentan was niet genotoxisch in een standaardreeks van *in-vitro*- en *in-vivo*-bepalingen. Macitentan was niet fototoxisch *in vivo* na een eenmalige dosis bij blootstellingen tot 24 maal de blootstelling bij de mens. Carcinogeniteitsonderzoeken met een duur van 2 jaar lieten bij ratten en muizen geen carcinogeen potentieel zien bij blootstellingen van respectievelijk 18 tot 116 maal de blootstelling bij de mens.

Dilatatie van de zaadbuisjes werd waargenomen in langdurige toxiciteitsonderzoeken bij mannelijke ratten en honden met veiligheidsmarges van respectievelijk 11,6 en 5,8. De dilatatie van de buisjes was volledig omkeerbaar. Na 2 jaar behandeling werd bij ratten atrofie van de zaadbuisjes waargenomen bij een 4 maal zo hoge blootstelling als bij de mens. Hypospermatogenese werd waargenomen in een levenslang carcinogeniteitsonderzoek bij ratten en in de repeat-dose toxiciteitsonderzoeken bij honden bij blootstellingen met veiligheidsmarges van respectievelijk 9,7 bij ratten en 23 bij honden. De veiligheidsmarges voor fertiliteit waren 18 voor mannetjes en 44 voor vrouwtjesratten. Na behandeling tot 2 jaar waren er bij de muis geen bevindingen met betrekking tot de testes. Het effect van macitentan op de mannelijke vruchtbaarheid bij de mens is onbekend (zie rubriek 4.6).

Macitentan was teratogeen bij konijnen en ratten in alle geteste doses. Bij beide diersoorten waren er cardiovasculaire afwijkingen en fusieafwijkingen van de onderkaakboog.

Toediening van macitentan aan vrouwtjesratten vanaf de late zwangerschap tot en met de lactatie bij maternale blootstellingen van 5 maal die bij de mens, veroorzaakte een verminderde overleving van de jongen en een verstoring van de reproductiviteit van de nakomelingen, die tijdens het latere intra-uteriene leven en via de melk tijdens de lactatieperiode aan macitentan waren blootgesteld.

Behandeling van juveniele ratten van postnatale dag 4 tot dag 114 veroorzaakte een verminderde toename van het lichaamsgewicht resulterend in secundaire effecten op de ontwikkeling (lichte vertraging van het indalen van de testes, omkeerbare afname van de pijpbeenlengte, verlengde oestriscyclus). Licht verhoogd pre- en postimplantatieverlies, kleiner gemiddeld aantal jongen en verlaagd testis- en epididymisgewicht werden waargenomen bij blootstellingen overeenkomend met 7 maal die bij de mens. Atrofie van de zaadbuisjes en minimale effecten op voortplantingsvariabelen en spermamorfologie werden geregistreerd bij blootstellingen overeenkomend met 3,8 maal die bij de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose (E460i)

Natriumzetmeelglycolaat type A

Povidon K-30

Magnesiumstearaat (E572)

Polysorbaat 80 (E433)

#### Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E1203)

Titaandioxide (E171)

Talk (E553b)

Sojaboonlecithine (E322)

Xanthaangom (E415)

#### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

#### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Witte, ondoorzichtige blisterverpakkingen van PVC/PE/PVdC/aluminium in doosjes met 15 of 30 filmomhulde tabletten.

Witte flessen van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met kindveilige sluiting en silicagel droogmiddel. Doosjes bevatten 1 fles met 30 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
België

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

EU/1/13/893/003

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 december 2013

Datum van laatste verlenging: 23 augustus 2018

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

november 2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.