

**Betreft:** Risicominimalisatie-materialen  
betreffende macitentan voor voorschrijvers

dd - mm - jjjj

Geachte heer / mevrouw,

In overleg met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen willen wij u graag informeren over additionele risicominimalisatie-materialen voor macitentan, een endothelinereceptorantagonist. Deze materialen bevatten aanbevelingen om belangrijke risico's van dit geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

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

### Samenvatting

De additionele risicominimalisatie-materialen bevatten informatie over de volgende veiligheidsrisico's die samenhangen met het gebruik van macitentan:

- Anemie: behandeling met macitentan is in verband gebracht met een verlaging van het hemoglobinegehalte. Er zijn gevallen gemeld van anemie met noodzaak van bloedceltransfusie. Aanbevolen wordt het hemoglobinegehalte te meten vóór aanvang van de behandeling en afhankelijk van het klinische beeld de test tijdens de behandeling te herhalen.
- Hepatotoxiciteit: verhoogde leveraminotransferasen zijn in verband gebracht met PAH en met endothelinereceptorantagonisten. De leverfunctie dient gecontroleerd te worden vóór aanvang van de behandeling en maandelijks gedurende de behandeling.
- Teratogeniciteit: uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Macitentan is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap. Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken. Zwangerschapstesten worden aanbevolen vóór en maandelijks gedurende de behandeling. Het is van belang patiënten te vertellen dat zij bij een vermoeden van een zwangerschap onmiddellijk contact moeten opnemen met de arts.

**Patiënten dienen in staat te zijn zich te houden aan de vereisten voor het veilig gebruik van macitentan.**

Er is extra materiaal voor de patiënt. U wordt verzocht dit materiaal aan de patiënt mee te geven. Bijgevoegd vindt u de materialen.

U kunt extra materiaal opvragen bij Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV, via telefoon 0800-242 42 42 of per email: [janssen@jacnl.jnj.com](mailto:janssen@jacnl.jnj.com). Aanvullende informatie betreffende macitentan is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl).

Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op: [www.janssen.com/netherlands/onze-geneesmiddelen](http://www.janssen.com/netherlands/onze-geneesmiddelen).

**Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb**

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 via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

Met vriendelijke groet,  
Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV

**Naam**

Functie

**Bijlagen:**

- Samenvatting van de productkenmerken.
- Brochure voor voorschrijvers.
- Checklist voor prescriptie.
- Herinneringskaart voor patiënten.

**Risicominimalisatie-  
materiaal over  
de risico's van  
macitentan voor  
voorschrijvers.**

---

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van macitentan te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

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

## Samenvatting

---

Deze brochure bevat informatie over de volgende veiligheidsrisico's die samenhangen met het gebruik van macitentan:

- Anemie: behandeling met macitentan is in verband gebracht met een verlaging van het hemoglobinegehalte. Er zijn gevallen gemeld van anemie met noodzaak van bloedceltransfusie. Aanbevolen wordt het hemoglobinegehalte te meten vóór aanvang van de behandeling en afhankelijk van het klinische beeld de test tijdens de behandeling te herhalen.
- Hepatotoxiciteit: verhoogde leveraminotransferasen zijn in verband gebracht met PAH en met endothelinereceptorantagonisten. De leverfunctie dient gecontroleerd te worden vóór aanvang van de behandeling en maandelijks gedurende de behandeling.

- Teratogeniciteit: uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Macitentan is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap. Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken. Zwangerschapstesten worden aanbevolen vóór en maandelijks gedurende de behandeling. Het is van belang patiënten te vertellen dat zij bij een vermoeden van een zwangerschap onmiddellijk contact moeten opnemen met de arts.

Patiënten dienen in staat te zijn zich te houden aan de vereisten voor het veilig gebruik van macitentan.

Er is extra materiaal voor de patiënt. U wordt verzocht dit materiaal aan de patiënt mee te geven.

## Eisen aan patiënten

---

Patiënten die macitentan gebruiken dienen in staat te zijn zich te houden aan de vereisten voor het veilig gebruik van macitentan. Met name is het van belang dat:

- zwangere vrouwen macitentan niet mogen gebruiken;
- vrouwen die zwanger kunnen worden een betrouwbare anticonceptiemethode moeten gebruiken;
- het noodzakelijk is dat maandelijks zwangerschapstesten worden uitgevoerd;
- vrouwelijke patiënten bij een vermoeden van een zwangerschap onmiddellijk contact moeten opnemen met de arts.

## Risico's op anemie, hepatotoxiciteit, teratogeniciteit en de noodzaak voor betrouwbare anticonceptiemethoden

---

### - Anemie

Een verlaging van het hemoglobinegehalte is in verband gebracht met endothelinereceptorantagonisten (ERA's), waaronder macitentan (zie rubriek 4.8 van de SmPC). In placebo-gecontroleerde onderzoeken waren de macitentangerelateerde 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 macitentan wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige anemie.

### - Hepatotoxiciteit:

Verhoogde leveraminotransferasen (ASAT, ALAT) zijn in verband gebracht met PAH en

met ERA's. Behandeling met macitentan mag niet worden gestart bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis of verhoogde aminotransferasen ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) en wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Leverenzymen moeten worden gemeten vóór aanvang van de behandeling met macitentan. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van leverschade en maandelijks controle van ALAT en ASAT wordt aanbevolen. In geval van aanhoudende, onverklaarbare, klinisch significante 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 macitentan worden

# Risico's op anemie, hepatotoxiciteit, teratogeniciteit en de noodzaak voor betrouwbare anticonceptiemethoden

---

gestaakt. Hervatting van de behandeling met macitentan kan worden overwogen zodra de leverenzymen 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.

## - **Teratogeniciteit:**

Er is geen specifieke informatie of relevante klinische ervaring met betrekking tot het teratogene potentieel van macitentan bij de humane foetus. Uit onderzoek naar ontwikkelings- en reproductietoxiciteit bij konijnen en ratten is echter gebleken dat macitentan teratogeen is in alle doses die

bij deze diersoorten zijn getest. Bij beide diersoorten waren er cardiovasculaire afwijkingen en fusieafwijkingen van de onderkaakboog. Het risico voor de mens is nog onbekend, maar er moeten passende voorzorgsmaatregelen worden genomen voor vrouwen die zwanger kunnen worden.

Daarnaast is het van belang dat vrouwelijke patiënten bij een vermoeden van een zwangerschap onmiddellijk contact opnemen met de arts.

## - **Noodzaak voor betrouwbare anticonceptiemethoden:**

Macitentan is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen betrouwbare anticonceptiemethode toepassen. De behandeling met

macitentan 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. Vrouwen mogen, tot 1 maand na het stopzetten van macitentan, niet zwanger worden.

# De noodzaak tot het uitvoeren van controles op zwangerschap, hemoglobinegehalte en leverfunctie

---

## - **Zwangerschapstesten**

Maandelijks zwangerschapstests bij vrouwen die zwanger kunnen worden en met macitentan worden behandeld, worden aanbevolen om zwangerschap vroegtijdig te kunnen vaststellen. In het ideale geval dienen de tests en het voorschrijven en verstrekken van macitentan op dezelfde dag plaats te vinden. Vrouwen mogen, tot 1 maand na het stopzetten van macitentan, niet zwanger worden.

## - **Controle van het hemoglobinegehalte**

Starten met macitentan 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. Als uit de test een klinisch significante daling van het hemoglobinegehalte of de hematocriet blijkt, dienen andere oorzaken te worden uitgesloten.

## - **Controle van de leverfunctie**

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van leverschade en maandelijks controle van ALAT en ASAT wordt aanbevolen. In geval van aanhoudende, onverklaarbare, klinisch significante 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 macitentan worden

gestaakt. Hervatting van de behandeling met macitentan kan worden overwogen zodra de leverenzymen 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.

## Gecontroleerde distributie van macitentan

---

Macitentan wordt geleverd middels een systeem van gecontroleerde distributie. Dit houdt in dat een behandeling met macitentan alleen kan worden ingesteld en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van PAH. Ook dienen artsen die macitentan voorschrijven het risicominimalisatie-materiaal én de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) door te nemen.

## Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

---

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 via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).



# Aanvullende informatie

---

U kunt extra materiaal opvragen bij Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV, via telefoon 0800-242 42 42 of per email: [janssen@jacnl.jnj.com](mailto:janssen@jacnl.jnj.com). Aanvullende informatie betreffende macitentan is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl). Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op [www.janssen.com/netherlands/onze-geneesmiddelen](http://www.janssen.com/netherlands/onze-geneesmiddelen).

# Macitentan (10 mg) checklist voor prescriptie

Zie de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) voor de volledige voorschrijfinformatie.

Bij het gebruik van macitentan dient men waakzaam te zijn bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, een verlaging van het hemoglobine-gehalte en bij vrouwen die zwanger zijn, vanwege een mogelijk risico op hepatotoxiciteit, anemie en teratogeniciteit.

Datum eerste voorschrift	/ /	Naam		Initialen	
Huidige datum	/ /	Naam arts			
Geboortedatum patiënt	/ /	Geslacht patiënt		Handtekening	

Is de pulmonale arteriële hypertensie (PAH) van de patiënt geclassificeerd als WHO functionele klasse II of III?

JA (ga hieronder verder)  NEE

**SCHRIJF MACITENTAN NIET VOOR** als een van de volgende situaties op uw patiënt van toepassing is

Vrouw die zwanger kan worden en <b>GEEN</b> betrouwbare anti-conceptie toepast?	Overgevoeligheid voor <b>macitentan</b> of een van de hulpstoffen?	Zwangerschap?	Borstvoeding?	Patiënt met ernstige leverfunctiestoornis (met of zonder cirrose)	Uitgangswaarden van ASAT en/of ALAT > 3 × ULN	Ga hieronder verder als geen van deze situaties van toepassing is
<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE	

**Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Macitentan is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen betrouwbare anticonceptiemethode toepassen. Vrouwen mogen tot een maand na stopzetting van macitentan niet zwanger worden.**

Geef de patiënte advies over betrouwbare anticonceptie

Adviseer een patiënte die borstvoeding geeft, hiermee te stoppen

Datum laatste negatieve zwangerschapstest:

Gedaan

Gedaan

/ /

Kruis de toegepaste anticonceptiemethode aan voor vrouwen die zwanger kunnen worden\*:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Oraal anticonceptivum, gecombineerd of alleen progestageen   | <input type="checkbox"/> Intra-uterine device (IUD) of intra-uterien systeem (IUS)                        |
| <input type="checkbox"/> Injecteerbaar progestageen   | <input type="checkbox"/> Implantaten met levonorgestrel   |
| <input type="checkbox"/> Vaginale ring met oestrogeen   | <input type="checkbox"/> Percutane anticonceptiepleisters   |
| <input type="checkbox"/> Tubaligatie  | <input type="checkbox"/> Absolute en voortdurende onthouding  |
| <input type="checkbox"/> Dubbele barrièremethode: condoom en afsluitend kapje (pessarium of cervixkapje) plus vaginaal zaaddodend middel (schuim, gel, film, crème of zetpil) | <input type="checkbox"/> Sterilisatie van mannelijke partner (vasectomie met gedocumenteerde azoöspermie) |

\*Andere anticonceptiemethoden worden niet als betrouwbaar beschouwd. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen tijdens behandeling met macitentan een van de hierboven vermelde anticonceptiemethoden toe te passen.

Is de patiënt geïnformeerd over de risico's van zowel PAH als het geneesmiddel voor de foetus in geval van zwangerschap, met inbegrip van tijdens de behandeling toe te passen anticonceptiemethoden, de noodzaak van maandelijkse zwangerschapstests en, in geval van zwangerschap tijdens de behandeling, de noodzaak dat de patiënt onmiddellijk contact opneemt met haar arts?

Gedaan

Is de patiëntenkaart verstrekt?

Gedaan

Herinner vrouwen die zwanger kunnen worden eraan dat ze de patiëntenkaart altijd bij zich moeten hebben. Verstrek desgewenst een elektronische versie

Gedaan

**Verhoogde leveraminotransferasen (ASAT, ALAT) zijn in verband gebracht met PAH en met endothelinereceptorantagonisten (ERA's). Daarnaast is de behandeling met macitentan in verband gebracht met een verlaging van het hemoglobinegehalte. Volg daarom de checklist voor elke patiënt.**

**Leverfunctietests (LFT's)**

Datum laatste LFT's	/ /	Bilirubine	
ALAT		ASAT	

Is de patiënt geïnformeerd over het zeldzame maar mogelijk ernstige risico op hepatotoxiciteit (met inbegrip van de noodzaak van leverfunctietests vóór en regelmatig tijdens de behandeling, patiëntenvoorlichting over klachten en verschijnselen van leveraandoeningen en de noodzaak om contact op te nemen met de arts als deze zich tijdens de behandeling voordoen)?

Gedaan

**Hemoglobinegehalte**

Datum laatste Hb-test	/ /	Uitslag laatste Hb-test:		Eenheid	
-----------------------	-----	--------------------------	--	---------	--

Is de patiënt geïnformeerd over het risico op anemie (met inbegrip van de noodzaak van bloedonderzoek vóór en regelmatig tijdens de behandeling)?

Gedaan

**Het gebruik van macitentan moet worden gestaakt als zwangerschap of een ernstige leverbeschadiging wordt vermoed.**

**Het is belangrijk dat u zwangerschap of elke bijwerking tijdens de behandeling met Opsumit onmiddellijk meldt aan de arts die u het middel heeft voorgeschreven.**

Behandelcentrum: \_\_\_\_\_

Naam

voorschrijvend arts: \_\_\_\_\_

Telefoonnummer

voorschrijvend arts: \_\_\_\_\_

De aanbevolen dosering Opsumit is eenmaal daags één tablet van 10 mg. Slik de tablet in zijn geheel door met een glas water. De tablet niet doorbreken en niet op de tablet kauwen. U kunt Opsumit met of zonder voedsel innemen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen? Neem dan een dosis in zodra u er weer aan denkt en neem uw tabletten daarna in op de gebruikelijke tijdstippen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

**Lees de bijsluiter aandachtig door voor meer informatie over Opsumit. Heeft u nog vragen over uw behandeling? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.**

Janssen-Cilag International NV



**Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie**

**Deze kaart bevat belangrijke veiligheidsinformatie waarvan u op de hoogte moet zijn wanneer u wordt behandeld met Opsumit. Draag deze kaart altijd bij u en laat hem aan elke arts zien die betrokken is bij uw medische zorg.**

**Opsumit<sup>®</sup>** 10 mg  
**macitentan** filmomhulde tabletten

NL

### **Zwangerschap**

Opsumit kan de ontwikkeling van het ongeboren kind schaden. Daarom mag u Opsumit niet innemen als u zwanger bent en u mag ook niet zwanger worden zolang u Opsumit gebruikt. Bovendien kan een zwangerschap bij pulmonale arteriële hypertensie de symptomen van uw ziekte in sterke mate verergeren.

### **Anticonceptie**

U moet een betrouwbare vorm van anticonceptie (voorbehoedsmiddel) gebruiken zolang u Opsumit gebruikt. Bespreek iedere eventuele vraag met uw arts.

Er moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd voordat u begint met het innemen van Opsumit en elke maand tijdens de behandeling, zelfs als u denkt dat u niet zwanger bent.

Net als andere geneesmiddelen van dit type kan Opsumit bloedarmoede (een verminderd aantal rode bloedcellen) veroorzaken en invloed hebben op uw lever.

Uw arts zal bloedonderzoek laten uitvoeren voor u met uw behandeling met Opsumit begint en tijdens de behandeling om te controleren:

- of u bloedarmoede heeft (een verminderd aantal rode bloedcellen)
- of uw lever goed werkt.

Dit zijn tekenen dat uw lever mogelijk niet goed werkt:

- misselijkheid (neiging tot overgeven)
- braken (overgeven)
- koorts (temperatuurverhoging)
- maagpijn (buikpijn)
- geelzucht (gelige huid of gelig oogwit)
- donkergekleurde urine
- jeukende huid
- lusteloosheid of moeheid (ongewone vermoeidheid of uitputting)
- grieperig gevoel (pijn in spieren en gewrichten, gepaard gaand met koorts)

**Wanneer u een van deze tekenen bij uzelf bemerkt: vertel dit onmiddellijk aan uw arts.**