1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Opsumit 2,5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 2,5 mg Macitentan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält ungefähr 25 mg Isomalt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

9 mm große, runde, weiße bis cremefarbene Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, in die auf einer Seite „2.5“ und auf der anderen Seite „Mn“ eingeprägt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Opsumit, als Monotherapie oder in Kombination, wird angewendet zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren bis unter 18 Jahren mit WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III (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

Kinder und Jugendliche (im Alter von ≥ 2 Jahren bis unter 18 Jahren)
Die empfohlene Tagesdosis von Opsumit beruht auf dem Körpergewicht (Tabelle 1). Opsumit sollte jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden.

Tabelle 1: Dosierungsplan auf der Basis des Körpergewichts

Körpergewicht (kg)	Tagesdosis	Empfohlene Anzahl an Tabletten zur Herstellung der Suspension zum Einnehmen
≥ 10 und < 20	5 mg	2 x 2,5 mg
≥ 20 und < 40	7,5 mg	3 x 2,5 mg
≥ 40	10 mg	4 x 2,5 mg*

*Opsumit ist auch als 10 mg Filmtablette erhältlich. Opsumit als 10 mg Filmtablette ist bioäquivalent zu vier 2,5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Daher kann bei Kindern und Jugendlichen, die mindestens 40 kg wiegen und mindestens 2 Jahre alt sind, eine Filmtablette als

direkter Ersatz angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Bitte beachten Sie die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Opsumit Filmtabletten.

Wenn bei dem Patienten eine Dosis Opsumit ausgelassen wurde, sollte dem Patienten diese Dosis sobald wie möglich und die nächste Dosis dann wieder zur normalen Zeit gegeben werden. Dem Patienten sollte nicht die doppelte Dosis auf einmal gegeben werden, falls eine Dosis ausgelassen wurde.

Besondere Patientengruppen

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

Leberfunktionsstörung
Basierend auf pharmakokinetischen (PK) Daten ist bei Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Es liegen jedoch keine klinischen Erfahrungen mit Macitentan bei PAH-Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung vor. Eine Therapie mit Opsumit darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder klinisch signifikanter Erhöhung der Leber-Aminotransferasewerte auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes (> 3 x ULN, *Upper Limit of Normal*) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) nicht begonnen werden.

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

Kinder und Jugendliche
Die Dosierung und Wirksamkeit von Macitentan bei Kindern unter 2 Jahren wurde nicht ausreichend untersucht. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Opsumit sollte einmal täglich mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Opsumit Tablette(n) zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen muss/müssen in Flüssigkeiten mit Raumtemperatur dispergiert werden und darf/dürfen nur als orale Suspension eingenommen werden. Die orale Suspension muss entweder unter Verwendung eines Löffels oder eines kleinen Glases zubereitet und eingenommen werden. Es ist darauf zu achten, dass die gesamte Arzneimitteldosis eingenommen wurde. Wird das Arzneimittel nicht sofort eingenommen, muss es entsorgt und eine neue Arzneimitteldosis zubereitet werden. Die Hände müssen vor und nach der Zubereitung des Arzneimittels gründlich gewaschen und abgetrocknet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Einnahme mit einem Löffel
Die verordnete Tagesdosis der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sollte in einen Löffel mit Trinkwasser, das Raumtemperatur hat, gegeben werden, sodass eine weiße, trübe Flüssigkeit entsteht. Die Flüssigkeit kann 1 bis 3 Minuten lang mit einer Messerspitze leicht gerührt werden, um das Auflösen zu beschleunigen. Das Arzneimittel ist dem Patienten entweder sofort zu geben oder es kann mit einer kleinen Portion Apfelmus oder Joghurt gemischt werden, um die Einnahme zu erleichtern. Um sicherzustellen, dass die ganze Arzneimitteldosis eingenommen wird, eine weitere kleine Menge Wasser, Apfelmus oder Joghurt in den Löffel geben und dem Patienten geben.

Alternativ kann die Suspension zum Einnehmen anstatt mit Trinkwasser auch mit Orangensaft, Apfelsaft oder Magermilch zubereitet werden.

Einnahme aus einem Glas
Die verordnete Tagesdosis der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sollte in ein kleines Glas mit einer kleinen Menge (maximal 100 ml) Trinkwasser, das Raumtemperatur hat, gegeben werden, sodass eine weiße, trübe Flüssigkeit entsteht. Die Flüssigkeit kann 1 bis 2 Minuten lang vorsichtig mit einem Löffel umgerührt werden. Das Arzneimittel dem Patienten sofort geben. Eine weitere kleine Menge Wasser in das Glas geben und mit demselben Löffel umrühren, um etwaige Arzneimittelreste wieder zu suspendieren. Um sicherzustellen, dass die ganze Arzneimitteldosis eingenommen wird, dem Patienten den gesamten Inhalt des Glases geben.

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 Abschnitte 4.4 und 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 x ULN (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 x ULN) begonnen werden (siehe Abschnitte 4.2. und 4.3) und wird bei Patienten mit moderater 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 x ULN 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

Ein Abfall der Hämoglobinkonzentration wurde mit Endothelin Rezeptor Antagonisten (ERAs) einschließlich Macitentan 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 Blutzelltransfusion erforderten. Ein Behandlungsbeginn 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 Vasodilatatoren (hauptsächlich Prostazykline) bei Patienten mit einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung auftraten. Daher sollte, falls nach Anwendung von Macitentan bei Patienten mit PAH Symptome eines Lungenödems auftreten, die Möglichkeit einer assoziierten veno-okklusiven Erkrankung in Betracht gezogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen im gebärfähigen Alter darf Opsumit nur dann angewendet werden, wenn eine bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen, eine angemessene Beratung zur Empfängnisverhütung gegeben wurde und eine zuverlässige Empfängnisverhütung praktiziert wird (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Frauen sollten innerhalb von einem Monat nach Absetzen von 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 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 erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung mit moderaten dualen oder kombinierten CYP3A4- und CYP2C9-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Macitentan und moderaten dualen CYP3A4- und CYP2C9-Inhibitoren (z. B. Fluconazol und Amiodaron) sollte nur mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist ebenfalls geboten, wenn Macitentan gleichzeitig sowohl mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitor (z. B. Ciprofloxacin, Cyclosporin, Diltiazem, Erythromycin, Verapamil) als auch mit einem moderaten CYP2C9-Inhibitor (z. B. Miconazol, Piperin) angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung könnte ein höheres Risiko für eine 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 PAH-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 4.2 und 5.2).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Opsumit Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthalten Isomalt. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro-Studien

Das Cytochrom P450 CYP3A4 ist, mit geringer Beteiligung der Enzyme CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19, das hauptsächlich am Metabolismus von Macitentan und der Entstehung seines aktiven Metaboliten beteiligte Enzym (siehe Abschnitt 5.2). Macitentan und sein aktiver Metabolit entfalten keinen klinisch relevanten inhibitorischen oder induzierenden Effekt auf die Cytochrom P450-Enyzme.

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 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 (*bile salt export pump,* BSEP) und dem Natrium-abhängigen Taurocholat-Cotransporting-Polypeptid (NTCP).

In vivo–Studien

Starke CYP3A4-Induktoren
Die gleichzeitige Anwendung von 600 mg Rifampicin täglich, einem starken Induktor von CYP3A4, reduzierte die Steady-state-Exposition mit Macitentan um 79 %, beeinflusste jedoch nicht die Exposition mit dem aktiven Metaboliten. Eine reduzierte Wirksamkeit von Macitentan bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin sollte berücksichtigt werden. Die Kombination von Macitentan mit starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ketoconazol
Die gleichzeitige Anwendung 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 unter Verwendung Physiologie-basierter pharmakokinetischer (PBPK) Modelle. Die Ungenauigkeit 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 erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Fluconazol
Die gleichzeitige Anwendung von täglich 400 mg Fluconazol, einem moderaten dualen Inhibitor von CYP3A4 und CYP2C9, kann die Exposition mit Macitentan nach Berechnungen mit PBPK-Modellen um das 3,8-Fache erhöhen. Es trat jedoch keine klinisch relevante Veränderung der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten von Macitentan auf. Die Ungenauigkeit dieser Modelle sollte berücksichtigt werden. Die gleichzeitige Gabe von Macitentan und moderaten dualen Inhibitoren von CYP3A4 und CYP2C9 (z. B. Fluconazol und Amiodaron) sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Vorsicht ist ebenfalls geboten, wenn Macitentan gleichzeitig sowohl mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitor (z. B. Ciprofloxacin, Cyclosporin, Diltiazem, Erythromycin, Verapamil) als auch mit einem moderaten CYP2C9-Inhibitor (z. B. Miconazol, Piperin) angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Warfarin
Macitentan in multiplen Dosierungen von einmal täglich 10 mg hatte nach der Einmaldosis 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 Normalised Ratio* (INR) wurde durch Macitentan nicht beeinflusst. Die Pharmakokinetik von Macitentan und seinem aktiven Metaboliten wurde durch Warfarin nicht 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 erwachsenen PAH-Patienten wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Macitentan in Kombination mit Sildenafil nachgewiesen.

Cyclosporin A
Die gleichzeitige Anwendung 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.

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

Arzneimittel, die Substrat des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) sind
Die Anwendung von Macitentan 10 mg einmal täglich hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik eines Arzneimittels, das Substrat für das BCRP ist (Riociguat 1 mg; Rosuvastatin 10 mg).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte Opsumit nur dann angewendet werden, wenn eine bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen, eine angemessene Beratung zur Empfängnisverhütung gegeben wurde und eine zuverlässige Empfängnisverhütung praktiziert wird (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Frauen sollten innerhalb von einem Monat nach Absetzen von Opsumit nicht schwanger werden. Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Opsumit monatliche Schwangerschaftstests durchzuführen, um eine eingetretene Schwangerschaft frühzeitig zu erkennen.

Schwangerschaft

Es 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 noch nicht bekannt. Opsumit ist während der Schwangerschaft sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Nach Verabreichung von Macitentan wurde bei männlichen Tieren die Entwicklung einer tubulären Hodenatrophie beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Bei Patienten, die ERAs einnehmen, wurde eine Abnahme der Spermienzahl beobachtet. Macitentan kann, wie andere ERAs, die Spermatogenese bei Männern beeinträchtigen.

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

Macitentan hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zum Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings können Nebenwirkungen auftreten (z. B. Kopfschmerzen, Hypotonie) die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der SERAPHIN-Studie waren Nasopharyngitis (14 %), Kopfschmerzen (13,6 %) und Anämie (13,2 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Macitentan wurde in einer placebokontrollierten Langzeitstudie bei 742 erwachsenen und jugendlichen Patienten mit symptomatischer PAH untersucht (SERAPHIN-

Studie). 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 untenstehenden Tabelle. Nebenwirkungen nach Markteinführung sind ebenfalls enthalten.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Nasopharyngitis
	Sehr häufig	Bronchitis
	Häufig	Pharyngitis
	Häufig	Influenza
	Häufig	Harnwegsinfekt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie, Hämoglobinabfall[5]
	Häufig	Leukopenie[6]
	Häufig	Thrombozytopenie[7]
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödem, Juckreiz, Hautausschlag)[1]
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie[2], Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Nasale Kongestion[1]
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Aminotransferase-Erhöhung[4]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Verstärkte Uterusblutung[8]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ödeme, Flüssigkeitsretention[3]

[1] abgeleitet aus Sammelanalysen placebokontrollierter Studien.

[8] Umfasst die bevorzugten Begriffe starke Menstruationsblutung, abnormale Uterusblutung, Zwischenblutung, Uterus-/Vaginalblutungen, Polymenorrhoe und unregelmäßige Menstruation. Die Häufigkeit basiert auf der Exposition bei Frauen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

[2] Das Auftreten einer Hypotonie wird mit der Verwendung von ERAs einschließlich Macitentan assoziiert. In der SERAPHIN-Studie, 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.

[3] Ödeme/Flüssigkeitsretention wurden mit der Verwendung von ERAs einschließlich Macitentan assoziiert. In der SERAPHIN-Studie, 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 erwachsenen 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 erwachsenen 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

[4] Leber-Aminotransferasewerte

Die Inzidenz von Aminotransferase-Erhöhungen (ALT/AST) > 3 × ULN betrug in der SERAPHIN-Studie, einer Doppelblindstudie mit erwachsenen PAH-Patienten, 3,4 % unter Macitentan 10 mg und 4,5 % unter Placebo. Eine Erhöhung auf > 5 × ULN trat bei 2,5 % der Patienten unter Macitentan 10 mg versus 2 % der Placebo-Patienten auf.

[5] Hämoglobin

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

[6] Leukozyten

In der SERAPHIN-Studie, einer Doppelblindstudie mit erwachsenen 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.

[7] Thrombozyten

In der SERAPHIN-Studie, einer Doppelblindstudie mit erwachsenen PAH-Patienten war die Gabe von Macitentan 10 mg mit einem Abfall der mittleren Thrombozytenzahl von 17×10^9/l versus einem mittleren Abfall von 11×10^9/l in der Placebo-Gruppe assoziiert.

Langzeitsicherheit

Von den 742 Patienten, die an der zulassungsrelevanten Doppelblindstudie SERAPHIN teilnahmen, traten 550 Patienten in eine offene (*open-label*, OL) Langzeit-Erweiterungsstudie ein. (Die OL-Kohorte umfasste 182 Patienten, die weiterhin Macitentan 10 mg erhielten, und 368 Patienten, die Placebo oder Macitentan 3 mg erhielten und dann auf Macitentan 10 mg umgestellt wurden).

Die Langzeitnachbeobachtung dieser 550 Patienten über eine mediane Expositionsdauer von 3,3 Jahren und einer maximale Expositionsdauer von 10,9 Jahren ergab ein Sicherheitsprofil, das dem oben beschriebenen während der Doppelblindphase von SERAPHIN entsprach.

Kinder und Jugendliche (im Alter von ≥ 2 Jahren bis unter 18 Jahren)

Die Sicherheit von Macitentan wurde in der TOMORROW-Studie, einer Phase-III-Studie bei Kindern und Jugendlichen mit PAH, untersucht. Insgesamt wurden 72 Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis unter 18 Jahren randomisiert und erhielten Opsumit. Das mittlere Alter bei Einschluss in die Studie betrug 10,5 Jahre (Bereich 2,1 Jahre bis 17,9 Jahre). Die mediane Behandlungsdauer in der randomisierten Studie betrug im Opsumit-Arm 168,4 Wochen (Bereich 12,9 Wochen bis 312,4 Wochen).

Insgesamt stimmte das Sicherheitsprofil in dieser pädiatrischen Population mit dem in der erwachsenen Population beobachteten Sicherheitsprofil überein. Zusätzlich zu den vorstehend tabellarisch aufgeführten Nebenwirkungen wurden die folgenden pädiatrischen Nebenwirkungen gemeldet: Infektion der oberen Atemwege (31,9 %), Rhinitis (8,3 %) und Gastroenteritis (11,1 %).

Kinder (im Alter von ≥ 1 Monat bis unter 2 Jahren)

Weitere 11 Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis unter 2 Jahren wurden ohne Randomisierung eingeschlossen, um Opsumit zu erhalten, 9 Patienten aus dem offenen Arm der TOMORROW-Studie und 2 japanische Patienten aus der Studie PAH3001. Bei Einschluss lag das Alter der Patienten aus der TOMORROW-Studie zwischen 1,2 und 1,9 Jahren und die mediane Behandlungsdauer betrug 37,1 Wochen (Bereich 7,0 bis 72,9 Wochen). Bei Einschluss waren die beiden Patienten aus der Studie PAH3001 21 bzw. 22 Monate alt.

Insgesamt stimmte das Sicherheitsprofil in dieser pädiatrischen Population mit dem in der erwachsenen Population und dem bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 2 bis unter 18 Jahren beobachteten Sicherheitsprofil überein. Es liegen jedoch nur sehr begrenzte klinische Sicherheitsdaten vor, sodass keine eindeutige Schlussfolgerung zur Sicherheit bei Kindern unter 2 Jahren getroffen werden kann.

Die Sicherheit von Macitentan bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

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

4.9 Überdosierung

Macitentan wurde gesunden erwachsenen Probanden als Einzeldosis von bis zu 600 mg gegeben. 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: Antihypertensiva, Antihypertensiva zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie. ATC-Code: C02KX04

Wirkmechanismus

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

Macitentan ist ein oral aktiver, hochwirksamer Endothelin-Rezeptor-Antagonist, der sowohl auf den ET_A- als auch auf den ET_B-Rezeptor wirkt und der *in vitro* fast 100-mal selektiver für den ET_A- als für den ET_B-Rezeptor ist. 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-III-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 eingeschlossenen 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 (*6-minute walk distance,* 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 Studien-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 %]).

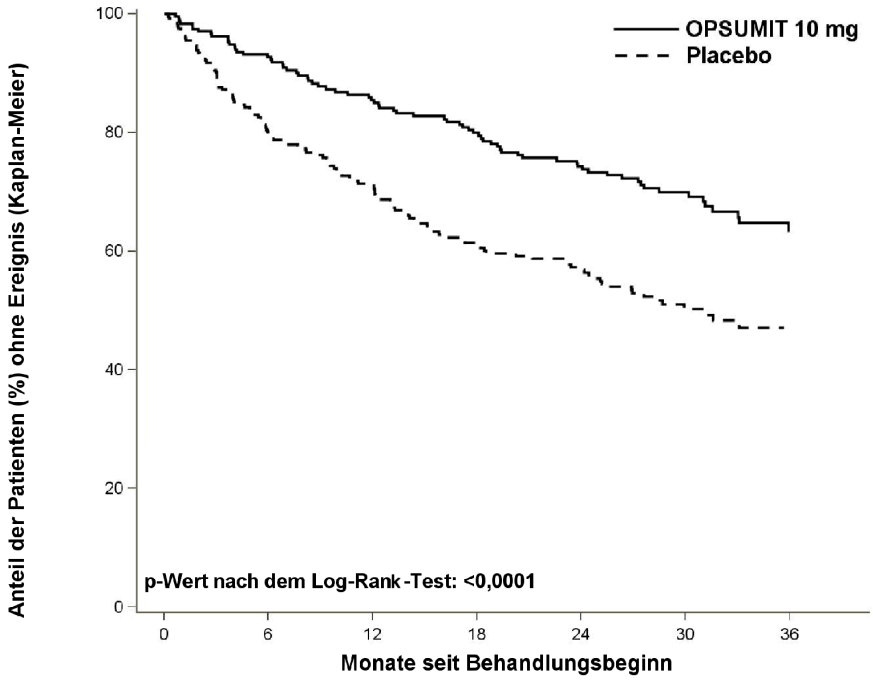
Ergebnis-Endpunkte

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 2). 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 2: 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-reduk-tion	Relative Risiko-reduktion (97,5 % KI)	HR [a] (97,5 % KI)	Logrank p-Wert
Morbiditäts-/ Mortalitäts-ereignis [b]	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Tod [c] **N (%)**	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Verschlechterung der PAH N (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27%, 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Beginn i.v./s.c. Prostanoid-therapie N (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

[a] = basierend auf Cox's Proportional Hazards Modell
[b] = Prozentualer Anteil der Patienten mit einem Ereignis nach 36 Monaten = 100 × (1 – KM-Schätzung)
[c] = Tod aller Ursachen bis zum 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^2 (97,5 % KI 0,28 bis 0,93 l/min/m^2) im Vergleich zu Placebo.

Langzeitdaten bei PAH

Bei der Langzeitnachbeobachtung von 242 Patienten, die in der Doppelblindphase (DB) der SERAPHIN-Studie mit Macitentan 10 mg behandelt wurden und von denen 182 unter Macitentan in die offene (OL) Erweiterungsstudie (SERAPHIN OL) (DB/OL-Kohorte) eintraten, betrugen die Kaplan-Meier-Schätzungen der Überlebensrate nach 1, 2, 5, 7 und 9 Jahren 95 %, 89 %, 73 %, 63 % bzw. 53 %. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 5,9 Jahre.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen basiert hauptsächlich auf einer Extrapolationsmethode auf der Grundlage einer Exposition, die dem wirksamen Dosisbereich für Erwachsene entspricht, da die Krankheit bei Kindern und Erwachsenen ähnlich ist, sowie auf unterstützenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus der unten beschriebenen Phase-III-Studie TOMORROW.

Eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie mit einer offenen einarmigen Verlängerungsphase (TOMORROW) wurde durchgeführt, um die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Macitentan bei Kindern und Jugendlichen mit symptomatischer PAH zu beurteilen.

Der primäre Endpunkt war die Charakterisierung der Pharmakokinetik (siehe Abschnitt 5.2).

Der wichtigste sekundäre kombinierte Endpunkt war die vom Ausschuss für klinische Ereignisse (*Clinical Events Committee*, CEC) bestätigte Zeit bis zur Krankheitsprogression zwischen der Randomisierung und der Visite am Ende des Kernzeitraums (EOCP, *end of the core period*), definiert als Todesfälle (alle Ursachen) oder Vorhofseptostomie oder Potts-Shunt oder Eintragung in die Lungentransplantationsliste oder Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Verschlechterung der PAH oder klinische Verschlechterung der PAH. Klinische Verschlechterung der PAH war definiert als: Notwendigkeit oder Einleitung einer neuen PAH-spezifischen Therapie oder intravenöser Diuretika oder kontinuierlicher Sauerstoffanwendung UND mindestens eines der Folgenden: Verschlechterung der WHO-FC oder neues Auftreten oder Verschlechterung von Synkopen oder neues Auftreten oder Verschlechterung von mindestens 2 PAH-Symptomen oder neues Auftreten oder Verschlechterung von Anzeichen einer Rechtsherzinsuffizienz, die nicht auf orale Diuretika ansprechen.

Zu den weiteren sekundären Endpunkten zählten die Zeit bis zur ersten durch den CEC bestätigten Krankenhauseinweisung aufgrund der PAH, die Zeit bis zum durch den CEC bestätigten Tod aufgrund der PAH, jeweils zwischen Randomisierung und EOCP, die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache zwischen Randomisierung und EOCP, die Veränderung der WHO-FC und die Daten zum N-terminalen pro B-Typ natriuretischen Peptid (NT proBNP).

Kinder und Jugendliche (im Alter von ≥ 2 Jahren bis unter 18 Jahren)

Insgesamt 148 Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 18 Jahren wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder Macitentan oder die Standardbehandlung (*Standard of Care*, SoC). Die SoC umfasste eine unspezifische PAH-Behandlung und/oder bis zu 2 PAH-spezifische Arzneimittel (einschließlich eines weiteren ERA) und schloss Macitentan und i.v./s.c. Prostanoide aus. Das Durchschnittsalter betrug 9,8 Jahre (Bereich 2,1 Jahre bis 17,9 Jahre), wobei 35 (23,6 %) im Alter von

≥ 2 bis < 6 Jahren, 61 (41,2 %) im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren und 52 (35,1 %) im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren waren. Die meisten Patienten waren weiß (51,4 %) und weiblich (59,5 %). Die Patienten gehörten entweder der WHO-FC I (25,0 %), der WHO-FC II (56,1 %) oder der WHO-FC III (18,9 %) an.

Idiopathische PAH war die häufigste Ätiologie in der Studienpopulation (48,0 %), gefolgt von PAH in Verbindung mit einem korrigierten angeborenen Herzfehler (28,4 %), PAH mit gleichzeitig auftretendem angeborenem Herzfehler (17,6 %), vererbbarer PAH (4,1 %) und PAH in Verbindung mit einer Bindegewebserkrankung (2,0 %). Gleichzeitig auftretende angeborene Herzfehler umfassten nur typischerweise kleine gleichzeitig vorhandene Defekte wie prätrikuspidale oder posttrikuspidale Shunts, Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt und einen offenen Ductus arteriosus, von denen keiner als ursächlich für den Grad der PAH betrachtet wurde.

Die mittlere Behandlungsdauer in der randomisierten Studie betrug 183,4 Wochen im Macitentan-Arm und 130,6 Wochen im SoC-Arm.

Im Macitentan-Arm (21 Ereignisse/73 Patienten, 29 %) wurden weniger Ereignisse in Bezug auf den wichtigsten sekundären Endpunkt, die CEC-bestätigte Krankheitsprogression, beobachtet als im SoC-Arm (24 Ereignisse/75 Patienten, 32 %). Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 3 %. Die Hazard Ratio betrug 0,828 (95 % KI 0,460; 1,492; 2-seitiger stratifizierter p-Wert = 0,567). Der numerische Trend zum Benefit war hauptsächlich auf die klinische Verschlechterung der PAH zurückzuführen.

Andere sekundäre Wirksamkeitsanalysen

In beiden Gruppen ergab sich die gleiche Anzahl von Ereignissen in Bezug auf die erste bestätigte Hospitalisierung wegen PAH (Macitentan 11 vs. SoC 11; adjustierte HR = 0,912, 95 % KI = [0,393; 2,118]). In Bezug auf die Zeit bis zum CEC-bestätigten Tod aufgrund von PAH und Tod jeglicher Ursache traten im Macitentan-Arm insgesamt 7 Todesfälle (6 davon aufgrund von PAH per CEC) verglichen mit 6 Todesfällen (4 davon aufgrund von PAH per CEC) im SoC-Arm auf.

Im Macitentan-Arm wurde ein numerisch höherer Anteil von Patienten mit WHO-FC I oder II gemeldet als im SoC-Arm: in Woche 12 (88,7 % im Macitentan-Arm gegenüber 81,7 % im SoC-Arm) und in Woche 24 (90,0 % im Macitentan-Arm gegenüber 82,5 % im SoC-Arm).

Die Behandlung mit Macitentan reduzierte tendenziell den prozentualen NT-proBNP-Wert (pmol/l) versus Baseline in Woche 12 im Vergleich zum SoC-Arm (Verhältnis der geometrischen Mittelwerte: 0,72; 95 % KI: 0,49 bis 1,05), aber die Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant (2-seitiger p-Wert = 0,086). Der nicht signifikante Trend war in Woche 24 weniger ausgeprägt (Verhältnis der geometrischen Mittelwerte: 0,97; 95 % KI: 0,66 bis 1,43; 2-seitiger p-Wert = 0,884).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis unter 18 Jahren waren vergleichbar mit denen bei erwachsenen Patienten.

Kinder (im Alter von ≥ 1 Monat bis unter 2 Jahren)

Weitere 11 Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis unter 2 Jahren wurden ohne Randomisierung eingeschlossen, um Macitentan zu erhalten: 9 Patienten aus dem offenen Arm der TOMORROW-Studie und 2 japanische Patienten aus der Studie PAH3001. PAH3001 war eine multizentrische, offene, einarmige Phase-III-Studie bei japanischen Kindern und Jugendlichen (im Alter zwischen ≥ 3 Monaten und < 15 Jahren) mit PAH zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Macitentan.

Zur Baseline erhielten 6 Patienten aus der TOMORROW-Studie eine PDE5i-Therapie. Bei Einschluss in der Studie waren die Patienten zwischen 1,2 und 1,9 Jahre alt. Die Patienten waren entweder in WHO-FC II (4) oder in WHO-FC I (5). PAH assoziiert mit einem angeborenen Herzfehler war die häufigste Ätiologie (5 Patienten), gefolgt von idiopathischer PAH (4 Patienten). Die anfängliche Tagesdosis betrug 2,5 mg Macitentan, bis die Patienten das Alter von 2 Jahren erreichten. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37,3 Wochen war bei keinem der Patienten ein CEC-bestätigtes Krankheitsprogressionsereignis, ein CEC-bestätigter Krankenhausaufenthalt wegen PAH, CEC-bestätigter Tod aufgrund von PAH oder Tod jeglicher Ursache eingetreten. NT-proBNP war in Woche 12 um 42,9 % (n = 6), in Woche 24 um 53,2 % (n = 5) und in Woche 36 um 26,1 % (n = 6) reduziert.

Zur Baseline erhielt 1 japanischer Patient aus der Studie PAH3001 eine PDE5i-Therapie. Beide japanischen Patienten waren männlich und bei Einschluss in die Studie 21 bzw. 22 Monate alt. Beide Patienten waren in Panama-FC I und II und die führende Ätiologie war eine postoperative PAH. In Woche 24 wurde eine Reduzierung der NT-proBNP-Baseline-Werte um -3,894 pmol/l und -16,402 pmol/l beobachtet.

Ein Abgleich der Exposition mit der bei erwachsenen Patienten wurde in dieser Altersgruppe nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Macitentan und seines aktiven Metaboliten wurde hauptsächlich an gesunden erwachsenen Probanden untersucht. Die Verfügbarkeit von Macitentan bei erwachsenen Patienten mit PAH war etwa 1,2-fach höher als bei gesunden 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 (Filmtabletten und Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) werden etwa 8–9 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 erwachsenen 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 (Vss/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. Bei diesen Stoffwechselwegen spielt CYP2C9 eine vorrangige Rolle mit geringer Beteiligung von CYP2C8, CYP2C19 und CYP3A4.

Elimination

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

Vergleich zwischen Filmtabletten und Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

In einer Studie mit 28 gesunden Probanden wurde die Bioäquivalenz von Macitentan 10 mg als Filmtablette und als 4 x 2,5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen festgestellt.

Besondere Patientengruppen

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

Nierenfunktionsstörung

Bei erwachsenen 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).

Leberfunktionsstörung

Die Exposition mit Macitentan bzw. seines aktiven Metaboliten wurde bei erwachsenen Patienten mit leichter, moderater 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).

Kinder und Jugendliche (im Alter von ≥ 1 Monat bis unter 18 Jahren)

Die Pharmakokinetik von Macitentan und seinem aktiven Metaboliten Aprocitentan wurde bei 47 Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 2 Jahren und bei 11 Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis unter 2 Jahren untersucht.
Gewichtsbasierte Macitentan-Dosierungspläne ergaben bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren beobachtete/simulierte Expositionen, die mit den Expositionen bei erwachsenen PAH-Patienten und gesunden Probanden, die einmal täglich 10 mg erhielten, vergleichbar waren.
In der Altersgruppe von ≥ 1 Monat bis unter 2 Jahren wurden keine Macitentan-Expositionen erreicht, die mit denen von erwachsenen PAH-Patienten mit einmal täglicher Gabe von 10 mg vergleichbar waren (siehe Abschnitt 4.2).

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 Sicherheitsspielraums wird dieser Befund als für Menschen nicht relevant angesehen.

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

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

Macitentan zeigte in Standardserien von *in vitro*- und *in vivo*-Assays keine Genotoxizität. Unter *in vivo*-Bedingungen war Macitentan nach Einmalgabe in einer Exposition, die bis zum 24-Fachen der humantherapeutischen Exposition lag, nicht phototoxisch.
Eine zweijährige Kanzerogenitätsstudie im Ratten- und Mausmodell zeigte bei einer Exposition, die 18- bis 116-fach über der humantherapeutischen Exposition lag, kein karzinogenes Potenzial.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E421)
Isomalt (E953)
Croscarmellose-Natrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Alu/Alu perforierten Einzeldosen-Blisterpackungen aus Aluminium-Kaltformfolie mit integriertem Trockenmittel und einer durchdrückbaren Aluminium-Deckfolie.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Suspension zum Einnehmen wird zubereitet, indem die Tablette(n) zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in etwas Flüssigkeit, die Raumtemperatur hat, auf einen Löffel oder in ein kleines Glas gegeben wird/werden, um ein flüssiges Arzneimittel herzustellen. Wenn die Tablette vollständig dispergiert ist, dem Patienten die entstandene Flüssigkeit geben (siehe Abschnitt 4.2).

Vor und nach der Zubereitung des Arzneimittels die Hände gründlich waschen und abtrocknen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/893/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Dezember 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. August 2018

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig