

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Macitentan AccordPharma 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg matsitentaani (*macitentanum*).

Taedaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 38,4 mg laktoosmonohüdraati ja 0,06 mg letsitiini [soja] (E322).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Valged või valkjad ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „NL“ ja teine külj on sile. Tableti läbimõõt on ligikaudu 5,5 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Macitentan AccordPharma monoterapiana või kombinatsioonis on näidustatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni pikaajaliseks raviks WHO II või III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

Lapsed

Macitentan AccordPharma monoterapiana või kombinatsioonis on näidustatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni pikaajaliseks raviks WHO II või III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel alla 18-aastastel noorukitel ja lastel kehakaaluga ≥ 40 kg (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi võib alustada ja peab jälgima ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis kogenud arst.

Annustamine

Täiskasvanud ja alla 18-aastased noorukid ja lapsed kehakaaluga vähemalt 40 kg
Soovitav annus on 10 mg üks kord ööpäevas. Macitentan AccordPharma't tuleb võtta iga päev ligikaudu samal ajal.

Kui patsiendil jääb Macitentan AccordPharma annus võtmata, tuleb patsiendile öelda, et ta võtaks selle sisse niipea kui võimalik ning jätkaks siis järgmise annusega tavapärasel ettenähtud ajal. Patsiendile tuleb öelda, et ta ei võtaks korraga kahte annust, kui üks annus jäi vahele.

10 mg õhukese polümeerikattega tablette on soovitatav kasutada ainult lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg. Lastel kehakaaluga alla 40 kg tuleb kasutada muid ravimeid.

Patsientide erirühmad

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Matsitentaani kasutamise kliinilised kogemused pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel, kellel on mõõdukas või raske maksakahjustus, siiski puuduvad. Ravi matsitentaaniga ei tohi alustada raske maksakahjustusega või kliiniliselt olulise maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisega patsientidel (rohkem kui 3 korda üle normi ülemise piiri ($> 3 \times$ üle normi ülemise piiri); vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Neerukahjustus

Farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada. Matsitentaani kasutamise kliinilised kogemused pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel, kellel on raske neerukahjustus, puuduvad. Matsitentaani kasutamine dialüüsi saavatel patsientidel ei ole soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Matsitentaani annustamine ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tabletid ei ole osadeks murtavad ning tuleb alla neelata tervelt, koos veega. Neid võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, soja või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Rasestumisvõimelised naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Imetamine (vt lõik 4.6).
- Raske maksakahjustusega (tsirroosiga või ilma) patsiendid (vt lõik 4.2).
- Maksa aminotransferaaside (aspartaadi aminotransferaas (ASAT) ja/võialaniini aminotransferaas (ALAT) ravieelsed väärtused $> 3 \times$ üle normi ülemise piiri) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

WHO standardite alusel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni I funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel ei ole matsitentaani kasu/riski suhet kindlaks tehtud.

Maksafunktsioon

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga ja endoteliini retseptori antagonistide (ERA) kasutamisega on seostatud maksa aminotransferaaside (ASAT, ALAT) aktiivsuse tõusu. Ravi matsitentaaniga ei tohi alustada patsientidel, kellel on raske maksakahjustus või suurenenud aminotransferaaside aktiivsus ($> 3 \times$ üle normi ülemise piiri) (vt lõigud 4.2 ja 4.3), ning ei ole soovitatav mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Enne ravi alustamist matsitentaaniga tuleb teha maksaensüümide analüüsid.

Patsiente tuleb jälgida maksakahjustuse nähtude suhtes ja soovitatav on jälgida igakuiselt ALAT-i ja ASAT-i aktiivsust. Seletamatute, kliiniliselt oluliste aminotransferaaside aktiivsuse püsivate tõusude

korral või kui nende tõusudega kaasnevad bilirubiinitaseme tõus $> 2 \times$ üle normi ülemise piiri või maksakahjustuse kliinilised sümptomid (nt kollatõbi), tuleb ravi matsitentaaniga lõpetada.

Matsitentaaniga ravi uuesti alustamist võib kaaluda pärast maksaensüümide aktiivsuse normaliseerumist patsientidel, kellel ei ole tekkinud maksakahjustuse kliinilisi sümptomeid. Soovitav on pidada nõu hepatoloogiga.

Hemoglobiini kontsentratsioon

Endoteliini retseptori antagonistide (ERA), sh matsitentaaniga on seostatud hemoglobiini kontsentratsioonide vähenemist (vt lõik 4.8). Platseebokontrolliga uuringutes ei olnud matsitentaaniga seotud hemoglobiini kontsentratsiooni langused progresseeruvad, vaid stabiliseerusid pärast esimest 4...12 ravinädalat ja püsisid pikaajalise ravi jooksul stabiilsed. Matsitentaani ja teiste ERA-de kasutamisel esines vererakkude ülekannet vajava aneemia juhtumeid. Raske aneemiaga patsientidel ei ole ravi alustamine matsitentaaniga soovitatav. Enne ravi alustamist on soovitatav mõõta hemoglobiini kontsentratsioone ja korrata analüüse vastavalt kliinilisele näidustusele.

Pulmonaalne venooklusiivne haigus

Vasodilataatorite (põhiliselt prostatsükliinide) kasutamisel pulmonaalse venooklusiivse haigusega patsientidel on esinenud kopsuturse juhtumeid. Seega, kui pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel ilmnevad matsitentaani manustamisel kopsuturse nähud, tuleb kaaluda pulmonaalse venooklusiivse haiguse võimalikkust.

Kasutamine rasestumisvõimelistel naistel

Rasestumisvõimelistel naistel võib ravi matsitentaaniga alustada vaid sel juhul, kui on kinnitatud raseduse puudumine, patsienti on nõustatud sobivate rasestumisvastaste vahendite suhtes ning ta kasutab efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.3 ja 4.6). Naised ei tohi rasestuda 1 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist matsitentaaniga. Ravi ajal matsitentaaniga on soovitatav teha igakuiseid rasedusteste, mis võimaldavad rasedust varakult avastada.

Kasutamine samaaegselt tugevate CYP3A4 indutseerijatega

Tugevate CYP3A4 indutseerijate samaaegne kasutamine võib vähendada matsitentaani efektiivsust. Matsitentaani kasutamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin, naistepuna, karbamasepiin ja fenütoiin) tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Kasutamine samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega

Matsitentaani manustamisel samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon, ritonaviir ja sakvinaaviir) tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.5).

Kasutamine samaaegselt mõõdukate topelt või kombineeritud CYP3A4 ja CYP2C9 inhibiitoritega

Matsitentaani manustamisel samaaegselt mõõdukate CYP3A4 ja CYP2C9 topeltinhibiitoritega (nt flukonasool ja amiodaroon) tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.5).

Samuti tuleb rakendada ettevaatust matsitentaani samaaegsel manustamisel nii mõõduka CYP3A4 inhibiitoriga (nt tsiprofloksatsiin, tsüklosporiin, diltiaseem, erütromütsiin, verapamiil) kui ka mõõduka CYP2C9 inhibiitoriga (nt mikonasool, piperiin) (vt lõik 4.5).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel võib ravi ajal matsitentaaniga suurened hüpotensiooni ja aneemia tekkimise risk. Seetõttu tuleb kaaluda vererõhu ja hemoglobiinitaseme jälgimist. Matsitentaani

kasutamise kliinilised kogemused raske neerukahjustusega patsientidel, kellel on pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, puuduvad. Selle populatsiooni puhul tuleb olla ettevaatlik. Matsitentaani kasutamise kogemused dialüüsi saavatel patsientidel puuduvad, seetõttu ei ole matsitentaani soovitatav sellel populatsioonil kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Macitentan AccordPharma sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Macitentan AccordPharma sisaldab letsitiini [soja]. Kui patsient on allergiline sojale, ei tohi seda ravimit kasutada (vt lõik 4.3).

Teised abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringud

Tsütokroom P450 CYP3A4 on peamine ensüüm, mis osaleb matsitentaani metabolismis ja selle aktiivse põhimetaboliidi aprotisentaani moodustumises, vähesel määral osalevad ka ensüümid CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 (vt lõik 5.2). Matsitentaanil ja selle aktiivsel metaboliidil puudub kliiniliselt oluline inhibeeriv või indutseeriv mõju tsütokroom P450 ensüümidele.

Matsitentaan ja selle aktiivne metaboliit ei inhibeeri kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures maksa ega neerude sissevoolu transportereid, sealhulgas orgaanilisi anioone transportivaid polüpeptiide (*organic anion transporting polypeptides*, OATP1B1 ja OATP1B3). Matsitentaan ja selle aktiivne metaboliit ei ole OATP1B1 ja OATP1B3 olulised substraadid, vaid sisenevad maksa passiivse difusiooni teel.

Matsitentaan ja selle aktiivne metaboliit ei inhibeeri kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures maksa ega neerude väljavoolu pumpasid, sealhulgas multiravimresistentsust vahendavat valku (P-gp, *multi-drug resistance protein*, MDR-1) ja multiravim- ja toksiiniekstrusiooni transportereid (*multidrug and toxin extrusion transporters*, MATE1 ja MATE2-K). Matsitentaan ei ole P-gp/MDR-1 substraat.

Matsitentaan ja selle aktiivne metaboliit ei oma kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides koostoimet valkudega, mis osalevad maksa sapisoolade transpordis, st sapisoolade väljavoolu pumba (*bile salt export pump*, BSEP) ja naatriumist sõltuvat taurokolaati kaastransportiva polüpeptiidiga (*sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide*, NTCP).

In vivo uuringud

Tugevad CYP3A4 indutseerivad ained

Samaaegne ravi rifampitsiini kui tugeva CYP3A4 indutseeriva ainega annuses 600 mg ööpäevas vähendas matsitentaani ekspositsiooni tasakaalukontsentratsioonil 79% võrra, kuid ei mõjutanud selle aktiivse metaboliidi kontsentratsiooni. Tuleb võtta arvesse matsitentaani efektiivsuse vähenemist tugeva CYP3A4 indutseeriva aine nagu rifampitsiini samaaegsel kasutamisel. Matsitentaani samaaegset kasutamist tugevatoimeliste CYP3A4 indutseerivate ainetega tuleb vältida (vt lõik 4.4).

Ketokonasool

Ketokonasooli kui tugeva CYP3A4 inhibiitori manustamisel annuses 400 mg üks kord ööpäevas suurenes matsitentaani plasmakontsentratsioon ligikaudu kahekordselt. Füsioloogial põhinevat farmakokineetilist modelleerimist kasutades oli prognoositav suurenemine 200 mg ketokonasooli

kasutamisel kaks korda ööpäevas ligikaudu kolmekordne. Tuleb võtta arvesse sellise modelleerimisega seotud ebamäärasust. Matsitentaani aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vähenes 26%. Matsitentaani manustamisel samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.4).

Flukonasool

Füsioloogial põhinevat farmakokineetilist modelleerimist kasutades võib mõõduka CYP3A4 ja CYP2C9 topeltinhibiitori flukonasooli 400 mg ööpäevaste annuste manustamisel matsitentaani kontsentratsioon suureneda ligikaudu 3,8 korda. Samas puudusid kliiniliselt olulised muutused matsitentaani aktiivse metaboliidi ekspositsioonides. Tuleb arvestada teatud ebaselgusega sellise modelleerimise korral. Matsitentaani manustamisel samaaegselt mõõdukate CYP3A4 ja CYP2C9 topeltinhibiitoritega (nt flukonasool ja amiodaroon) tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.4).

Samuti tuleb rakendada ettevaatust matsitentaani samaaegsel manustamisel nii mõõduka CYP3A4 inhibiitoriga (nt tsiprofloksatsiin, tsüklosporiin, diltiaseem, erütromütsiin, verapamiil) kui ka mõõduka CYP2C9 inhibiitoriga (nt mikonasool, piperiin) (vt lõik 4.4).

Varfariin

Matsitentaani 10 mg annuste korduv manustamine üks kord ööpäevas pärast 25 mg varfariini ühekordset annust ei mõjutanud S-varfariini (CYP2C9 substraat) ega R-varfariini (CYP3A4 substraat) kontsentratsiooni. Matsitentaan ei mõjutanud varfariini farmakodünaamilist toimet rahvusvahelisele normaliseeritud suhtarvule (*International Normalised Ratio*, INR). Varfariin ei mõjutanud matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi farmakokineetikat.

Sildenafil

Matsitentaani samaaegsel manustamisel annuses 10 mg üks kord ööpäevas suurenes sildenafili kontsentratsioon tasakaalukontsentratsiooni juures 20 mg kolm korda ööpäevas manustamisel 15%. Sildenafil kui CYP3A4 substraat ei mõjutanud matsitentaani farmakokineetikat, kuid matsitentaani aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vähenes 15%. Need muutused ei ole kliiniliselt olulised. Platseebokontrolliga uuringus pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel tõestati matsitentaani efektiivsust ja ohutust kasutamisel koos sildenafiliga.

Tsüklosporiin A

Samaaegne ravi tsüklosporiin A kui ühtaegu CYP3A4 ja OATP inhibiitoriga annuses 100 mg kaks korda ööpäevas ei mõjutanud matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi tasakaalukontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Matsitentaani kasutamine annuses 10 mg üks kord ööpäevas ei mõjutanud suukaudse rasestumisvastase vahendi (noretisteroon 1 mg ja etüünlöstradiool 35 µg) farmakokineetikat.

Rinnavähi resistentsusvalgu (breast cancer resistance protein, BCRP) substraadist ravimid

Matsitentaani kasutamine annuses 10 mg üks kord ööpäevas ei mõjutanud BCRP substraadist ravimite (1 mg riotsiguaati; 10 mg rosuvastatiini) farmakokineetikat.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kasutamine rasestumisvõimelistel naistel/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelistel naistel võib ravi matsitentaaniga alustada vaid sel juhul, kui on kinnitatud raseduse puudumine, patsienti on nõustatud sobivate rasestumisvastaste vahendite suhtes ning ta kasutab efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Naised ei tohi rasestuda

1 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist matsitentaaniga. Ravi ajal matsitentaaniga on soovitatav teha igakuiseid rasedusteste, mis võimaldavad rasedust varakult avastada.

Rasedus

Matsitentaani kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Matsitentaan on vastunäidustatud raseduse ajal ja fertiilses eas naistele, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas matsitentaan eritub rinnapiima. Rottidel erituvad matsitentaan ja selle metaboliidid laktatsiooni ajal piima (vt lõik 5.3). Riski imetatavatele imikutele ei saa välistada. Matsitentaan on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Meeste fertiilsus

Pärast isasloomade ravi matsitentaaniga täheldati munandite tuubulite atroofia tekkimist (vt lõik 5.3). ERA-sid võtvatel patsientidel on täheldatud spermatooside hulga vähenemist. Sarnaselt teistele ERA-dele võib matsitentaanil olla kahjulik mõju meeste spermatogeneesile.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Matsitentaan mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Samas võivad tekkida kõrvaltoimed (nt peavalu, hüpotensioon), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed uuringus SERAPHIN olid nasofarüingiit (14%), peavalu (13,6%) ja aneemia (13,2%, vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Matsitentaani ohutust hinnati pikaajalises platseebokontrolliga uuringus (uuring SERAPHIN) 742 täiskasvanud patsiendil ja noorukil, kellel oli sümptomaatiline pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon. Ravi keskmine kestus oli matsitentaani 10 mg rühmas 103,9 nädalat ja platseeborühmas 85,3 nädalat. Selles kliinilises uuringus matsitentaani kasutamisel esinenud kõrvaltoimed on esitatud alltoodud tabelis. Tabel sisaldab ka turuletulekujärgseid kõrvaltoimeid.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Nasofarüingiit
	Väga sage	Bronhiit
	Sage	Farüingiit
	Sage	Gripp
	Sage	Kuseteede infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia, hemoglobiinitaseme langus ⁵
	Sage	Leukopeenia ⁶
	Sage	Trombotsütopeenia ⁷
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkusreaktsioonid (nt angioödeem, kihelus, lööve) ¹
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon ² , õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Ninakinnisus ¹
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Aminotransferaasi aktiivsuse tõus ⁴
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Suurenenud emakaveritsus ⁸
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Turse, vedelikupeetus ³

¹ Platseebokontrolliga uuringute koondandmete põhjal.

⁸ Hõlmab eelistermineid tugev menstruaalveritsus, ebanormaalne emakaveritsus, menstruaaltsükliväline veritsus, emaka/tupe veritsus, polümenorröa ja ebaregulaarne menstruatsioon. Esinemissagedus põhineb ravimit kasutanud naiste andmetel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

² ERA-de, sh matsitentaani kasutamisega on seostatud hüpotensiooni. Pikaajalises topeltpimedas uuringus SERAPHIN esines pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel hüpotensiooni 7,0% ja 4,4% patsientidest, kes kasutasid vastavalt 10 mg matsitentaani ja platseebot. See vastas 3,5 juhule 100 patsiendiaasta kohta 10 mg matsitentaani rühmas võrreldes 2,7 juhuga 100 patsiendiaasta kohta platseeborühmas.

³ ERA-de, sh matsitentaani kasutamisega on seostatud tursete/veepeetuse tekkimist. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientide pikaajalises topeltpimedas uuringus SERAPHIN esines turset kõrvaltoimena 10 mg matsitentaani ja platseeboga ravirühmades vastavalt 21,9% ja 20,5%. Idiopaatilise kopsufibroosiga täiskasvanud patsientide topeltpimedas uuringus esines perifeerset turset kõrvaltoimena matsitentaani ja platseebo ravirühmades vastavalt 11,8% ja 6,8%. Kahes topeltpimedas kliinilises uuringus süsteemse skleroosiga seotud sõrme- ja varbahaavanditega täiskasvanud patsientidel esines perifeerset turset kõrvaltoimena 10 mg matsitentaani rühmades 13,4% kuni 16,1% ja platseeborühmades 6,2% kuni 4,5%.

Laboratoorsed kõrvalekalded

⁴ Maksa aminotransferaasid

Topeltpimedas uuringus SERAPHIN oli pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel $> 3 \times$ üle normi ülemise piiri tõusnud aminotransferaaside (ALAT/ASAT) esinemissagedus 10 mg matsitentaani rühmas 3,4% ja platseeborühmas 4,5%. Tõuse $> 5 \times$ üle normi ülemise piiri esines 2,5% patsientidel 10 mg matsitentaani rühmas võrreldes 2%-ga platseeborühma patsientidel.

⁵ Hemoglobiin

Topeltpimedas uuringus SERAPHIN seostati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel 10 mg matsitentaani kasutamist hemoglobiinitaseme keskmise langusega 1 g/dl võrreldes platseeboga. Hemoglobiini kontsentratsiooni langusest alla 10 g/dl võrreldes ravieelse tasemega teatati 8,7% patsientidest, keda raviti 10 mg matsitentaaniga, ja 3,4% platseeboga ravitud patsientidest.

⁶ Vere valgelibled

Topeltpimedas uuringus SERAPHIN seostati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel 10 mg matsitentaani kasutamist leukotsüütide keskmise arvu vähenemisega $0,7 \times 10^9/l$ ravieelsest tasemest võrreldes selle mittemuutumisega platseeboga ravitud patsientidel.

⁷ Trombotsüüdid

Topeltpimedas uuringus SERAPHIN seostati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel 10 mg matsitentaani kasutamist trombotsüütide keskmise arvu vähenemisega $17 \times 10^9/l$ võrreldes keskmise vähenemisega $11 \times 10^9/l$ platseeboga ravitud patsientidel.

Pikaajaline ohutus

Keskkes topeltpimedas uuringus SERAPHIN osalenud 742 patsiendist 550 jätkasid pikaajalises avatud jätku-uuringus. (Avatud kohordis oli 182 patsienti, kes jätkasid matsitentaani annusega 10 mg, ning 368 patsienti, kes said platseebot või 3 mg matsitentaani ja viidi üle 10 mg matsitentaanile.)

Nende 550 patsiendi pikaajaline jälgimine ekspositsiooni mediaaniga 3,3 aastat ja maksimaalse ekspositsiooniga 10,9 aastat näitas, et ohutusprofiil oli kooskõlas eespool kirjeldatud uuringu SERAPHIN topeltpimedas faasis täheldatuga.

Lapsed ja noorukid (vanuses ≥ 2 aastat kuni vähem kui 18 aastat)

Matsitentaani ohutust hinnati III faasi uuringus TOMORROW pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lastel. Kokku 72 patsienti vanuses ≥ 2 aastat kuni vähem kui 18 aastat randomiseeriti saama matsitentaani. Keskmise vanus uuringusse kaasamise ajal oli 10,5 aastat (vahemik 2,1...17,9 aastat). Ravi kestuse mediaan randomiseeritud uuringu matsitentaani harus oli 168,4 nädalat (vahemik 12,9...312,4 nädalat).

Selle laste- ja noorukiterühma ohutusprofiil oli üldiselt kooskõlas täiskasvanutel täheldatuga. Lisaks eesolevas tabelis kirjeldatud kõrvaltoimetele teatati lastel ja noorukitel järgmistest kõrvaltoimetest: ülemiste hingamisteede infektsioon (31,9%), riniit (8,3%) ja gastroenteriit (11,1%).

Veel 5 Jaapani patsienti (vanuses ≥ 2 aastat kuni vähem kui 18 aastat) said ravi matsitentaaniga avatud III faasi uuringus PAH3001. Vanuse mediaan uuringusse kaasamisel oli 9 aastat (vahemikus 2...13 aastat). Matsitentaaniga ravi kestuse mediaan oli selles uuringus 51,1 nädalat (vahemikus 50,1...52,6 nädalat). Selle laste- ja noorukiterühma ohutusprofiil oli üldiselt kooskõlas sellega, mida täheldati uuringus TOMORROW.

Lapsed (vanuses ≥ 1 kuu kuni vähem kui 2 aastat)

Uuringusse kaasati veel 11 patsienti vanuses ≥ 1 kuu kuni vähem kui 2 aastat, kes said matsitentaani randomiseerimata: 9 patsienti uuringu TOMORROW avatud harust ja 2 Jaapani patsienti uuringust PAH3001. Uuringus TOMORROW oli patsientide vanus kaasamise ajal vahemikus 1,2 aastat kuni 1,9 aastat ning ravi kestuse mediaan oli 37,1 nädalat (vahemik 7,0...72,9 nädalat). Uuringus PAH3001 osalenud 2 patsiendi vanused kaasamise ajal olid 21 kuud ja 22 kuud ning ravi kestus oli vastavalt 52,7 nädalat ja 51,6 nädalat.

Selle lasterühma ohutusprofiil oli üldiselt kooskõlas täiskasvanutel ja ≥ 2 -aastastel kuni alla 18-aastastel lastel ja noorukitel täheldatuga, kuid olemasolevad kliinilised andmed on väga piiratud ega võimalda teha kindlaid järeldusi ravimi ohutuse kohta alla 2-aastaste laste populatsioonis.

Matsitentaani ohutus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud (vt lõik 4.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Matsitentaani manustati tervetele täiskasvanud uuritavatele ühekordse annusena kuni 600 mg. Kõrvaltoimetenähtetena täheldati peavalu, iiveldust ja oksendamist. Üleannustamise korral tuleb rakendada vastavalt vajadusele tavapäraseid toetavaid ravivõtteid. Kuna matsitentaan seondub tugevasti valkudega, ei ole dialüüs tõenäoliselt efektiivne.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpertensioonivastased ained, kopsu arteriaalse hüpertensiooni vastased ained, ATC-kood: C02KX04.

Toimemehhanism

Endoteliin (ET)-1 ja selle retseptorid (ET_A ja ET_B) vahendavad mitmesuguseid toimeid, näiteks vasokonstriksiooni, fibroosi, proliferatsiooni, hüpertroofiat ja põletikku. Selliste haigusseisundite puhul nagu pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon on paikne ET-süsteem üles reguleeritud ja osaleb vaskulaarses hüpertroofias ja elundite kahjustustes.

Matsitentaan on suukaudsel manustamisel aktiivne tugevatoimeline endoteliini retseptori antagonist, mis on aktiivne nii ET_A kui ka ET_B retseptori suhtes ja ligikaudu 100 korda selektiivsem ET_A kui ET_B suhtes *in vitro*. Matsitentaanil on suur afiinsus ja see püsib kaua inimese kopsuarterite silelihasrakkude ET-retseptorites. See takistab teiseste sõnumikandesüsteemide aktiveerimist endoteliini vahendusel, mille tulemuseks on vasokonstriksioon ja silelihasrakkude proliferatsioon.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Efektiivsus pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel

Mitmekeskuselises topeltpimedas platseebokontrolliga paralleelrühmadega juhupõhises III faasi ravitulemuste uuringus (AC-055-302/SERAPHIN) osales 742 sümptomaatilise pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsienti, kes randomiseeriti kolme ravirühma (platseebo [N = 250], 3 mg [N = 250] või 10 mg [N = 242] matsitentaani üks kord ööpäevas) hindamaks ravi pikaajalist mõju haigestumisele või suremusele.

Ravieelselt kasutas enamik kaasatud patsientidest (64%) stabiilses annuses spetsiaalset pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimit – suukaudseid fosfodiesteraasi inhibiitoreid (61%) ja/või inhaleeritavaid/suukaudseid prostanoidide (6%).

Esmase tulemusnäitaja oli aeg esmakordse haigestumise või surmajuhuni, mis lõpetas topeltpimedas ravi ja mida määratleti surma või kodade septostoomia või kopsu siirdamise või intravenoosse (i.v.) või subkutaanse (s.c.) prostanoidravi alustamisena või mõne muu pulmonaalse arteriaalse

hüpertensiooni süvenemisenä. Muu pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni süvenemise määratlemiseks on vajalik kõigi kolme järgmise komponendi olemasolu: 6 minuti käimistesti vahemaa püsiv lühenemine vähemalt 15% ravi algusega võrreldes; pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni sümptomite süvenemine (WHO funktsionaalse klassi halvenemine või parempoolse südamepuudulikkuse süvenemine); ja uue pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi vajadus. Kõiki juhte kinnitas sõltumatu hindamiskomitee, kes oli määratud ravi suhtes pimendatud.

Kõikide patsientide elulemust jälgiti uuringu lõpuni. Uuring tunnistati lõppenuks esmaste tulemusnäitajate juhtude eelnevalt määratud arvu saavutamisel. Ravi lõpu ja uuringu lõpetamise vahelisel perioodil võisid patsiendid saada avatult matsitentaani 10 mg või alternatiivset pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi. Topeltpimeda ravi üldine mediaanne kestus oli 115 nädalat (kuni maksimaalselt 188 nädalat matsitentaani kasutamist).

Kõikide patsientide keskmine vanus oli 46 aastat (vanusevahemik 12...85 aastat, sealhulgas 20 patsienti alla 18-aastased, 706 patsienti vanuses 18...74 aastat ning 16 patsienti vanuses 75 aastat ja vanemad) ja enamik uuritavatest olid europiidsest rassist (55%) ja naised (77%). WHO II, III ja IV funktsionaalsesse klassi kuulus vastavalt ligikaudu 52%, 46% ja 2% patsientidest.

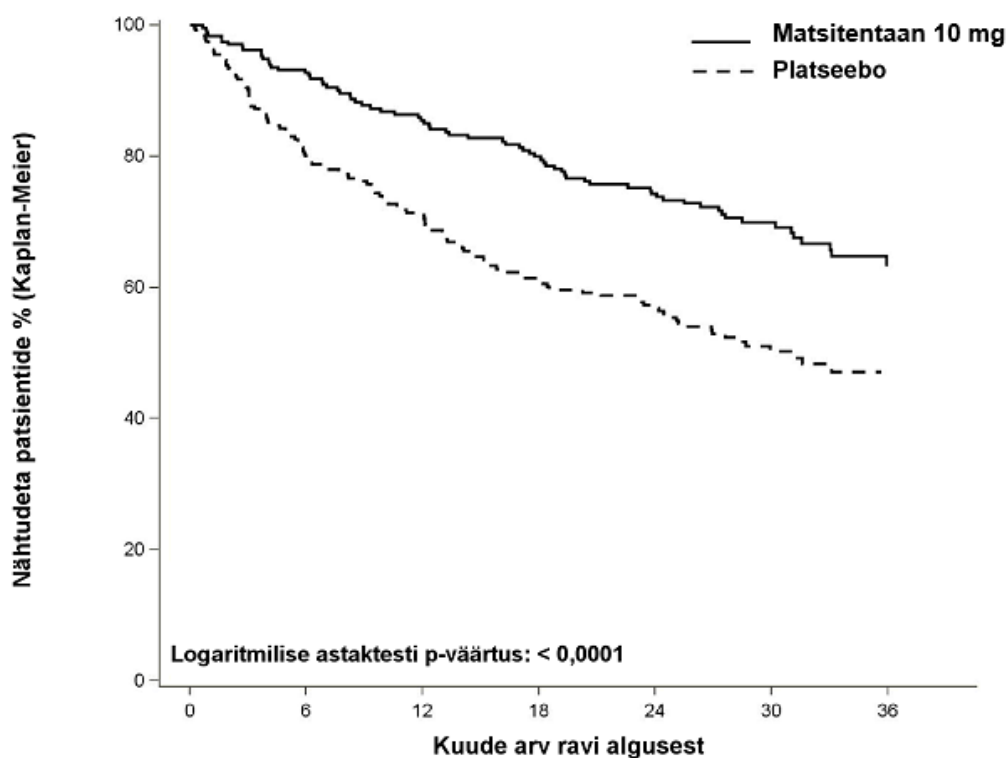
Kõige sagedam haiguse põhjus uuringu populatsioonis oli idiopaatiline või pärilik pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (57%), millele järgnes sidekoehaigustest põhjustatud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (31%), korrigeeritud lihtsa kaasasündinud südamehaigusega seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (8%) ja muu etioloogiaga pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (ravimpreparaadid ja toksiidid [3%] ja HIV [1%]).

Tulemusnäitajad

10 mg matsitentaaniga ravimise tulemusena vähenes kuni ravi lõpuni haigestumise-suremuse liitulemusnäitaja risk 45% (riskitiheduste suhe [*hazard ratio*, HR] 0,55; 97,5% usaldusvahemik: 0,39 kuni 0,76; logaritmilise astaktesti $p < 0,0001$) võrreldes platseeboga [joonis 1 ja tabel 1]. Ravitoime saavutati varakult ja püsis.

10 mg matsitentaani efektiivsus esmase tulemusnäitaja suhtes oli ühesugune kõikides vanuse, soo, rahvuse, geograafilise piirkonna, etioloogia, monoterapiiana või koos muu pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviga ravimise ning WHO funktsionaalsete klasside (I/II ja III/IV) järgi moodustatud alarühmades.

Joonis 1 Esmase haigestumise/suremuse juhu tekkimise hindamine Kaplani-Meieri järgi uuringus SERAPHIN



Riskiga patsientide arv

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

Tabel 1. Tulemusnäitajate kokkuvõte

Tulemusnäitaja d ja statistilised andmed	Juhtudega patsiendid		Ravi võrdlus: matsitentaan 10 mg vs. platseebo			
	Platseebo (N = 250)	Matsitentaan 10 mg (N = 242)	Riski absoluutne vähenemine	Riski suhteline vähenemine (97,5% usaldus- vahemik)	HR ^a (97,5% usaldus- vahemik)	Logaritmilise astaktesti p- väärtus
Haigestumise- suremuse juht^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Surm^c n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
PAH süvenemine n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. prostanoidravi alustamine n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

^aCoxi proportsionaalsete riskide mudeli põhjal

^bpatsientide %, kellel tekkis juht 36 kuu jooksul = $100 \times (1 - \text{KM hinnang})$

^csurm kõikidel põhjustel kuni ravi lõpuni olenemata sellele eelnenud süvenemisest

Surmajuhtumite arv kõikidel põhjustel kuni ravi lõpuni oli 10 mg matsitentaani rühmas 35 võrreldes 44-ga platseeborühmas (HR 0,77; 97,5% usaldusvahemik: 0,46 kuni 1,28).

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga seotud surma või haiglaravi vajaduse risk vähenes kuni ravi lõpuni (HR 0,50; 97,5% usaldusvahemik: 0,34 kuni 0,75; logaritmilise astaktesti $p < 0,0001$) 10 mg matsitentaani rühmas 50% (50 juhtu) võrreldes platseeboga (84 juhtu). 36. kuuks oli pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni tõttu haiglaravile võetud või pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga seotud põhjusel surnud 44,6% platseebot kasutanud patsientidest ja 29,4% 10 mg matsitentaani kasutanud patsientidest (riski absoluutne vähenemine = 15,2%).

Sümptomitega seotud tulemusnäitajad

Teisese tulemusnäitajana hinnati füüsilist jõudlust. 10 mg matsitentaaniga ravi tulemusena pikenes 6. kuuks 6 minuti käimistesti platseeboga korrigeeritud keskmine vahemaa 22 meetrit (97,5% usaldusvahemik: 3 kuni 41; $p = 0,0078$). 6 minuti käimistesti hindamisel funktsionaalse klassi järgi oli platseeboga korrigeeritud keskmine pikenemine ravi algusest 6. kuuni III/IV funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel 37 meetrit (97,5% usaldusvahemik: 5 kuni 69) ja I/II funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel 12 meetrit (97,5% usaldusvahemik: -8 kuni 33). Matsitentaaniga saavutatud 6 minuti käimistesti vahemaa püsis kogu uuringu jooksul.

10 mg matsitentaaniga ravi korral saavutati 6. kuuks 74% suurema tõenäosusega WHO funktsionaalse klassi paranemine võrreldes platseeboga (riskitiheduste suhe 1,74; 97,5% usaldusvahemik: 1,10 kuni 2,74; $p = 0,0063$).

10 mg matsitentaani parandas küsimustikuga SF-36 hinnatud elukvaliteeti.

Hemodünaamikaga seotud tulemusnäitajad

Hemodünaamilisi parameetreid hinnati patsientide alamrühmas (platseebo [N = 67], 10 mg matsitentaani [N = 57]) pärast 6-kuulist ravi. 10 mg matsitentaaniga ravitud patsientidel saavutati kopsude vaskulaarse resistentsuse mediaanne vähenemine 36,5% (97,5% usaldusvahemik: 21,7 kuni 49,2%) ja südame indeksi suurenemine 0,58 l/min/m² (97,5% usaldusvahemik: 0,28 kuni 0,93 l/min/m²) võrreldes platseeboga.

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) pikaajalised andmed

Pikaajalised jälgimisandmed on saadud 242 patsiendilt, keda raviti 10 mg matsitentaaniga uuringu SERAPHIN topeletpimesdas faasis; neist 182 jätkasid matsitentaaniga avatud jätku-uuringus (SERAPHIN OL) (topeletpime/avatud kohort). Elulemuse Kaplani-Meieri hinnangud 1, 2, 5, 7 ja 9 aasta pärast olid vastavalt 95%, 89%, 73%, 63% ja 53%. Jälgimisperioodi mediaan oli 5,9 aastat.

Lapsed

Laste populatsioonis põhineb efektiivsus peamiselt ekstrapoleerimisel, mille aluseks on täiskasvanute efektiivsele annusevahemikule vastav ekspositsioon, arvestades haiguse sarnasust lastel ja täiskasvanutel, samuti allpool kirjeldatud III faasi uuringu TOMORROW toetavatel efektiivsuse ja ohutuse andmetel.

Matsitentaani farmakokineetika, efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks sümptomaatilise pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lastel viidi läbi üheharulise avatud jätkuperioodiga mitmekeskuseline avatud randomiseeritud III faasi uuring (TOMORROW).

Esmane tulemusnäitaja oli farmakokineetika kirjeldus (vt lõik 5.2).

Teisene kombineeritud põhitulemusnäitaja oli aeg kuni esimese CEC (*Clinical Events Committee*, kliiniliste juhtude komitee) poolt kinnitatud haiguse progressioonini, mis toimus randomiseerimise ja põhiperioodi lõpu (*end of the core period*, EOCP) visiidi vahel, mida määratleti kui surma

(üldsuremus), kodade septostoomiat, Potts'i anastomoosi, kopsusiirdamise järjekorda lisamist, hospitaliseerimist pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni süvenemise tõttu või pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni kliinilist süvenemist. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni kliinilist süvenemist määratleti kui: vajadust uue pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni spetsiifilise ravi või intravenoosse diureetikumravi või pideva hapniku manustamise järele või selle alustamist JA vähemalt ühte järgmistest: WHO funktsionaalse klassi halvenemine või sünkoobi uus esinemine või halvenemine või vähemalt kahe pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni sümptomi uus esinemine või halvenemine või parempoolse südamepuudulikkuse nähtude uus esinemine või halvenemine, mis ei allu suukaudsetele diureetikumidele.

Muude teisest tulemusnäitajate hulka kuulusid aeg esimese CEC poolt kinnitatud hospitaliseerimiseni pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni tõttu, aeg CEC poolt kinnitatud surmani pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni tõttu ajavahemikul alates randomiseerimisest kuni EOCP-ni, aeg igal põhjusel surmani alates randomiseerimisest kuni EOCP-ni, WHO funktsionaalse klassi muutus ja aju natriureetilise peptiidi N-terminaalse fragmendi (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) andmed.

Lapsed ja noorukid (vanuses ≥ 2 aastat kuni vähem kui 18 aastat)

Kokku 148 patsienti vanuses ≥ 2 aastat kuni < 18 aastat randomiseeriti suhtega 1 : 1 saama kas matsitentaani või standardravi (*Standard of Care*, SoC). SoC hõlmas pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni mittespetsiifilist ravi ja/või kuni 2 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni spetsiifilist ravimit (sh teine ERA), välja arvatud matsitentaan ja i.v./s.c. prostanoidid. Keskmine vanus oli 9,8 aastat (vahemik 2,1 aastat kuni 17,9 aastat), 35 patsienti (23,6%) vanuses ≥ 2 kuni < 6 aastat, 61 (41,2%) vanuses ≥ 6 kuni < 12 aastat ja 52 (35,1%) vanuses ≥ 12 kuni < 18 aastat. Enamik patsientidest olid euroopiidsest rassist (51,4%) ja naissoost (59,5%). Patsientidel oli kas WHO I (25,0%), II (56,1%) või III (18,9%) funktsionaalne klass.

Kõige sagedam etioloogia uuringupopulatsioonis oli idiopaatiline pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (48,0%), millele järgnesid kaasasündinud südamehaigusega seotud operatsioonijärgne pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (28,4%), pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon koos kaasuva kaasasündinud südamehaigusega (17,6%), pärilik pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (4,1%) ja sidekoehaigusega seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (2,0%). Kaasuvate kaasasündinud südamehaiguste hulka kuulusid vaid tüüpiliselt väikesed kaasuvad defektid, nagu pre- ja posttrikuspidaalsed šundid, kodade vaheseina defekt, vatsakeste vaheseina defekt, avatud arterioosjuha, millest ühtegi ei peetud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni astet põhjustavaks.

Keskmine ravi kestus randomiseeritud uuringus oli matsitentaani harus 183,4 nädalat ja SoC harus 130,6 nädalat.

Matsitentaani rühmas esines teisese põhitulemusnäitaja, CEC poolt kinnitatud haiguse progressiooni juhtusid (21 juhtu/73 patsienti, 29%) vähem kui SoC harus (24 juhtu/75 patsienti, 32%), absoluutse riski vähenemisega 3%. Riskitiheduste suhe oli 0,828 (95% CI 0,460; 1,492; 2-poolne stratifitseeritud p-väärtus = 0,567). Arvuline suundumus kasu suunas tulenes peamiselt pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni kliinilisest halvenemisest.

Muud teisese efektiivsuse analüüsid

Mõlemas rühmas täheldati võrdsel arvul esimese pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga seotud kinnitatud hospitaliseerimise juhtusid (matsitentaan 11 vs. SoC 11; kohandatud HR = 0,912, 95% CI = [0,393; 2,118]). Mis puudutab aega CEC poolt kinnitatud surmani pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni tagajärjel ja üldsuremust, siis matsitentaani rühmas esines kokku 7 surmajuhtu (neist 6 puhul oli CEC poolt kinnitatud põhjuseks pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon) ja SoC harus 6 surmajuhtu (neist 4 puhul oli CEC poolt kinnitatud põhjuseks pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon).

WHO I või II funktsionaalsesse klassi kuuluvate patsientide osakaal 12. nädalal oli matsitentaani harus arvuliselt suurem kui SoC harus (88,7% matsitentaani harus ja 81,7% SoC harus) ja 24. nädalal (90,0% matsitentaani harus ja 82,5% SoC harus).

Ravi matsitentaaniga kippus vähendama NT-proBNP (pmol/l) protsentuaalset algväärtust 12. nädalaks võrreldes SoC haruga (geomeetriline keskmine suhe: 0,72; 95% CI: 0,49...1,05), kuid tulemused ei olnud statistiliselt olulised (2-poolne p-väärtus 0,086). Mitteiluline suundumus oli 24. nädalal vähem väljendunud (geomeetriline keskmine suhe: 0,97; 95% CI: 0,66...1,43; 2-poolne p-väärtus 0,884).

Veel 5 Jaapani patsienti (vanuses ≥ 2 aastat kuni vähem kui 18 aastat) said ravi matsitentaaniga uuringus PAH3001. PAH3001 oli mitmekeskuseline avatud üheharuline III faasi uuring pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga Jaapani lastel ja noorukitel (vanuses ≥ 3 kuud kuni < 15 aastat), milles hinnati matsitentaani farmakokineetikat ja efektiivsust. Vanuse mediaan uuringusse kaasamisel oli 9 aastat (vahemikus 2...13 aastat). NT-proBNP kordse muutuse mediaan algväärtusest oli 12. nädalal 1,81 (vahemikus 0,53...3,47) ja 24. nädalal 1,26 (vahemikus 0,52...1,90). PVRI (*pulmonary vascular resistance index*, kopsude vaskulaarse resistentsuse indeks) vähenemise mediaan algväärtusest oli 24. nädalal 0,21 WU/m² (*Wood units per square meter*, Woodi ühikut ruutmeetri kohta) (vahemikus vähenemine 5 ühiku võrra kuni suurenemine 2,84 ühiku võrra).

≥ 2 -aastastelt kuni alla 18-aastastelt patsientidelt saadud efektiivsustulemused olid sarnased täiskasvanud patsientidega.

Lapsed (vanuses ≥ 1 kuud kuni vähem kui 2 aastat)

Veel 11 patsienti vanuses ≥ 1 kuu kuni vähem kui 2 aastat kaasati saama matsitentaani ilma randomiseerimata: 9 patsienti uuringu TOMORROW avatud harust ja 2 Jaapani patsienti uuringust PAH3001.

Uuringus TOMORROW osalenud 6 patsienti said algselt ravi PDE5 inhibiitoriga. Uuringusse kaasamisel oli patsientide vanus vahemikus 1,2...1,9 aastat. Patsientidel oli kas WHO II (4) või I (5) funktsionaalne klass. Kõige sagedam etioloogia oli kaasasündinud südamehaigusega seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (5 patsienti), millele järgnes idiopaatiline pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (4 patsienti). Algselt manustati matsitentaani ööpäevast annust 2,5 mg, kuni patsient sai 2-aastaseks. Pärast jälgimisperioodi kestuse mediaaniga 37,3 nädalat ei olnud ühelgi patsiendil esinenud CEC poolt kinnitatud haiguse progressiooni juhtu, CEC poolt kinnitatud hospitaliseerimist pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni tõttu, CEC poolt kinnitatud surma pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni tagajärjel ega mis tahes põhjusega surmajuhtu. NT-proBNP vähenes 12. nädalaks 42,9% (N = 6), 24. nädalaks 53,2% (N = 5) ja 36. nädalaks 26,1% (N = 6).

Uuringu alguses sai PDE5 inhibiitorit üks Jaapani patsient uuringus PAH3001. Mõlemad Jaapani patsiendid olid meessoost ja nende vanused kaasamise ajal olid 21 kuud ja 22 kuud. Mõlema patsiendi puhul oli juhtiv etioloogia operatsioonijärgne pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon. Algselt manustatud ööpäevane annus oli 2,5 mg matsitentaani kuni patsiendi 2-aastaseks saamiseni. 24. nädalal täheldati NT-proBNP algväärtuse vähenemist -3,894 pmol/l ja -16,402 pmol/l. PVRI vähenemine algväärtusest 24. nädalal oli 1 patsiendil 2,64 WU/m². Teisel patsiendil hinnati PVRI vähenemist algväärtusest 39. nädalal ja see oli 5,39 WU/m². Mõlemal patsiendil püsis Panama funktsionaalne klass stabiilsena kuni 52. nädalani, püsidis nende ravieelses klassis, mis olid vastavalt II ja I funktsionaalne klass.

Selles vanuserühmas ei kinnitatud ekspositsiooni vastavust täiskasvanud patsientidele (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi farmakokineetikat on dokumenteeritud peamiselt tervetel täiskasvanud uuritavatel. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel oli matsitentaani kontsentratsioon ligikaudu 1,2 korda suurem kui tervetel uuritavatel. Matsitentaanist ligikaudu 5 korda

väiksema tugevusega aktiivse metaboliidi kontsentratsioon patsientidel oli ligikaudu 1,3 korda suurem kui tervetel uuritavatel. Haiguse raskus ei mõjutanud matsitentaani farmakokineetikat pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel.

Pärast korduvat manustamist on matsitentaani farmakokineetika annusega proportsionaalne kuni annuseni 30 mg (kaasa arvatud).

Imendumine

Matsitentaani maksimaalsed kontsentratsioonid vereplasmas saavutatakse ligikaudu 8 ...9 tunni möödumisel õhukese polümeerikattega tablettide ja disperseeruvate tablettide manustamisest. Seejärel matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi kontsentratsioonid vereplasmas aegamööda vähenevad ja nende eliminatsiooni poolväärtusaeg on vastavalt ligikaudu 16 ja 48 tundi.

Tervetel uuritavatel jääb matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi kontsentratsioon toiduga manustamisel samaks, mistõttu matsitentaani võib võtta koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Matsitentaan ja selle aktiivne metaboliit aprotsitentaan seonduvad hästi plasmavalkudega (> 99%), eelkõige albumiiniga ja vähemal määral alfa-1-happe glükoproteiiniga. Matsitentaan ja selle aktiivne metaboliit aprotsitentaan jaotuvad hästi kudedesse, mida näitab matsitentaani ja aprotsitentaan vastavalt ligikaudu 50 l ja 40 l suurune jaotusruumala (V_{ss}/F).

Biotransformatsioon

Matsitentaanil on neli esmast metabolismirada. Sulfamiidi oksüdatiivse depropülatsiooni tulemusena tekib farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit aprotsitentaan. See reaktsioon sõltub tsütokroom P450 süsteemist, põhiliselt CYP3A4-st (ligikaudu 99%) ja vähemal määral CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 osalemisest. Aktiivne metaboliit tsirkuleerib inimese vereplasmas ja võib mõjutada farmakoloogilist toimet. Muude metabolismirade tulemusena tekivad farmakoloogilise aktiivsusega produktid. Neist radadest omab CYP2C9 põhilist rolli, vähesel määral osalevad CYP2C8, CYP2C19 ja CYP3A4.

Eritumine

Matsitentaan eritub alles pärast ulatuslikku metabolismi. Põhiline eritumistee on uriiniga, millega väljub ligikaudu 50% annusest.

Õhukese polümeerikattega tablettide ja disperseeruvate tablettide ravimvormide võrdlus

28 tervel isikul läbi viidud uuringus tõestati matsitentaani 10 mg õhukese polümeerikattega tablettide ja 4 x 2,5 mg disperseeruvate tablettide bioekvivalentsus.

Patsientide erirühmad

Vanusel, sool või rahvusel puudub kliiniliselt oluline mõju matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi farmakokineetikale.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel suurenes matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vastavalt 1,3 ja 1,6 korda. Seda suurenemist ei loeta kliiniliselt oluliseks (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega täiskasvanud uuritavatel vähenes matsitentaani kontsentratsioon vastavalt 21%, 34% ja 6% ja aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vastavalt 20%, 25% ja 25%. Seda vähenemist ei loeta kliiniliselt oluliseks (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed (vanuses ≥ 1 kuu kuni vähem kui 18 aastat)

Matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi aprotsitentaani farmakokineetikat kirjeldati 52 lapsel vanuses ≥ 2 aastat ning 11 patsiendil vanuses ≥ 1 kuu kuni vähem kui 2 aastat. See hõlmab ka vastavalt 5 ja 2 neisse vanuserühmadesse kuuluvat Jaapani patsienti uuringust PAH3001.

Matsitentaani kehakaalupõhised annustamisskeemid tagasid 2-aastastel kuni alla 18-aastastel lastel ja noorukitel täheldatud/simuleeritud ekspositsioonid, mis olid võrreldavad ekspositsioonidega täiskasvanud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel ja tervetel isikutel, kes said 10 mg üks kord ööpäevas.

Vanuserühmas ≥ 1 kuu kuni vähem kui 2 aastat ei saavutatud matsitentaani ekspositsiooni, mis oleks võrreldav 10 mg matsitentaani üks kord ööpäevas saavatel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidel esineva ekspositsiooniga (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Koertel alandas matsitentaan vererõhku kontsentratsioonide puhul, mis sarnanesid inimese ravis esinevate kontsentratsioonidega. 17 korda inimesel esinevast kontsentratsioonist suurema kontsentratsiooni korral täheldati pärast 4- kuni 39-nädalast ravi koronaararterite sisekesta paksenemist. Liikide erineva tundlikkuse ja ohutuspiiride tõttu ei peeta seda leidu inimese suhtes asjakohaseks.

Hiirtel, rottidel ja koertel täheldati pärast ravi matsitentaaniga maksa kaalu suurenemist ja hepatotsellulaarset hüpertroofiat. Need muutused olid suures osas pöörduvad ja neid loeti maksa mittekahjulikuks kohanemiseks metabolismi suurenenud nõuetega.

Hiirte kantserogeensuse uuringutes põhjustas matsitentaan kõikide annuste puhul minimaalset või kergelt limaskestast hüperplaasiat ja põletikulist infiltratsiooni ninaõõne limaskestast aluses koes. 3-kuulises hiirte toksilisuseuuringus ega rottide ja koerte uuringutes ninaõõnest leide ei olnud.

Matsitentaan ei olnud genotoksiline standardsetes *in vitro* ja *in vivo* uuringutes. Matsitentaan ei olnud fototoksiline *in vivo* pärast ühekordset annust kontsentratsioonidel, mis ületasid kuni 24-kordselt inimesel esinevaid kontsentratsioone.

2-aastastes kantserogeensuse uuringutes ei leitud kantserogeenset potentsiaali kontsentratsioonidel, mis ületasid rottidel ja hiirtel vastavalt 18- ja 116-kordselt inimesel esinevaid kontsentratsioone.

Isaste rottide ja koerte korduvtoksilisuse uuringutes täheldati munandite tuubulite dilatatsiooni ohutuspiiriga vastavalt 11,6 ja 5,8. Tuubulite dilatatsioon oli täielikult pöörduv. Pärast 2-aastast ravi täheldati rottidel munandite tuubulite atroofiat inimesel esinevast kontsentratsioonist 4 korda suurema kontsentratsiooni juures.

Hüpospermatogeneesi täheldati rottide eluaegses kantserogeensuse uuringus ja koerte korduva annuse toksilisuse uuringutes kontsentratsioonidel, mille puhul ohutuspiir on rottidel 9,7 ja koertel 23. Rottide fertiilsuse ohutuspiir oli isastel rottidel 18 ja emastel rottidel 44. Hiirte munandites pärast kuni 2-aastast ravi leide ei täheldatud.

Matsitentaan oli küülikutele ja rottidele teratogeenne kõikide testitud annuste puhul. Mõlemal liigil esines südame-veresoonkonna ja alalõualuu kaare fusiooni häireid.

Matsitentaani manustamine emastele rottidele alates hilisest tiinusest kuni laktatsioonini kontsentratsioonides, mis emasloomal ületasid 5-kordselt inimesel esinevaid kontsentratsioone,

põhjustas järglaste elulemuse vähenemist ja reproduktsioonivõime halvenemist pärast järglaste kokkupuudet matsitentaaniga emakasiseselt tiinuse lõppjärgus ja piima kaudu imetamisperioodil.

Noorte rottide ravi alates 4. sünnijärgsest päevast kuni 114. päevani põhjustas kaaluiibe vähenemist, mille tagajärjeks olid teisesed mõjud arengule (munandite allalaskumise vähenemine, pikkade luude pöördumise lühenemine, innatsükli pikenemine). Kontsentratsioonidel, mis ületasid 7-kordselt inimesel esinevaid kontsentratsioone, täheldati implantatsioonieelsete ja -järgsete kadude vähest suurenemist, järglaste keskmise arvu vähenemist ning munandite ja munandimanuste kaalu vähenemist. Kontsentratsioonidel, mis ületasid 3,8-kordselt inimesel esinevaid kontsentratsioone, täheldati munandite tuubulite atroofiat ja minimaalset mõju reproduktiivsuse parameetritele ja sperma morfoloogiale.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumtärklisglükolaat
Poloksameer 188
Povidoon K-30
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Letsitiin [soja] (E322)
Ksantaankummi (E415)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvad PVC/PE/PVDC blistrid või läbipaistvad PVC/PVDC blistrid karbis, mis sisaldavad 15 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja 15 x 1 või 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

PVC/PE/PVDC blister

EU/1/25/1971/001	15 tabletti
EU/1/25/1971/002	30 tabletti
EU/1/25/1971/003	15 x 1 tabletti (üheannuseline)
EU/1/25/1971/004	30 x 1 tabletti (üheannuseline)

PVC/PVDC blister

EU/1/25/1971/005	15 tabletti
EU/1/25/1971/006	30 tabletti
EU/1/25/1971/007	15 x 1 tabletti (üheannuseline)
EU/1/25/1971/008	30 x 1 tabletti (üheannuseline)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24 september 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomska 50
95-200, Pabianice
Poola

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, Schimatari, 32009
Kreeka

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Macitentan AccordPharma't turustatakse, antakse kõigile patsientidele, kes eeldatavasti hakkavad Macitentan AccordPharma't kasutama, järgmine teabematerjal:

- patsiendikaart.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP - 15, 30 tableti ja 15 x 1, 30 x1 tabletiga pakendid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Macitentan AccordPharma 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
macitentanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg matsitentaani.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja sojaletsitiini (E322). Vt lisainfot pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett

15 õhukese polümeerikattega tabletti

30 õhukese polümeerikattega tabletti

15 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

PVC/PE/PVDC blister

EU/1/25/1971/001
EU/1/25/1971/002
EU/1/25/1971/003
EU/1/25/1971/004

PVC/PVDC blister

EU/1/25/1971/005
EU/1/25/1971/006
EU/1/25/1971/007
EU/1/25/1971/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Macitentan AccordPharma 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blistrid ja üheannuselised perforeeritud blistrid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Macitentan AccordPharma 10 mg tabletid

macitentanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

PATSIENDIKAART

Patsiendikaart

See kaart sisaldab tähtsat ohutusalast teavet, millest peaksite olema teadlik ravi saamisel Macitentan AccordPharma'ga. Kandke seda kaarti alati kaasas ja näidake seda igale teid ravivale arstile.

Macitentan AccordPharma matsitentaan (*macitentanum*)

Rasedusest või tekkinud kõrvaltoimest ravi ajal Macitentan AccordPharma'ga on tähtis kohe teatada oma raviarstile.

Raviasutus: _____

Ravi määranud arsti nimi: _____

Ravi määranud arsti telefoninumber: _____

Rasedus

Macitentan AccordPharma võib kahjustada loote arengut. Seetõttu ei tohi te raseduse ajal Macitentan AccordPharma't võtta ega rasestuda ravi ajal Macitentan AccordPharma'ga. Kui teil on pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, võib rasestumine pealegi teie haigussümptomeid oluliselt süvendada.

Rasestumisvastased vahendid

Macitentan AccordPharma kasutamise ajal peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Enne Macitentan AccordPharma'ga ravi alustamist ja ravi ajal üks kord kuus tuleb teha rasedustest, isegi kui te arvate, et ei ole rase.

Nagu teisedki samasse rühma kuuluvad ravimid võib Macitentan AccordPharma kahjustada maksa. Arst teeb teile enne Macitentan AccordPharma'ga ravi alustamist ja ravi ajal vereanalüüsi, et veenduda, et teie maks töötab normaalselt.

Häiretele maksa töös võivad viidata järgmised nähud:

- iiveldus (tung oksendada)
- oksendamine
- palavik (kõrge kehatemperatuur)
- kõhuvalu
- kollatõbi (naha või silmavalgete kollaseks muutumine)
- uriini tumedaks värvumine
- nahasügelus
- letargia või kurnatus (ebatavaline väsimustunne)
- gripilaadne sündroom (liigese- ja lihasevalu koos palavikuga)

Nende nähtude tekkimisel pöörduge kohe arsti poole. Kui teil on oma ravi kohta küsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Macitentan AccordPharma 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid matsitentaan (*macitentanum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Macitentan AccordPharma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Macitentan AccordPharma võtmist
3. Kuidas Macitentan AccordPharma't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Macitentan AccordPharma't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Macitentan AccordPharma ja milleks seda kasutatakse

Macitentan AccordPharma sisaldab toimeainena matsitentaani, mis kuulub endoteliini retseptori antagonistide ravimirühma.

Macitentan AccordPharma't kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks:

- WHO II või III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel täiskasvanutel
- WHO II või III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel alla 18-aastastel lastel ja noorukitel kehakaaluga vähemalt 40 kg.

Seda võib kasutada ainsa ravimina või koos teiste pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimitega. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon on kõrge vererõhk südamest kopsudesse verd kandvates veresoontes (kopsuarterites). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni korral need arterid kitsenevad ja süda peab vere neist läbipumpamiseks tugevamini töötama. See tekitab inimestel väsimust, pearinglust ja hingeldust.

Macitentan AccordPharma laiendab kopsuartereid, et südamel oleks kergem läbi nende verd pumbata. See alandab vererõhku, leevendab sümptomeid ning kergendab haiguse kulgu.

2. Mida on vaja teada enne Macitentan AccordPharma võtmist

Macitentan AccordPharma't ei tohi võtta

- kui olete matsitentaani, soja või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda või kui te võite rasestuda, sest te ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Vt lõik „Rasedus ja imetamine“;
- kui te imetate last. Vt lõik „Rasedus ja imetamine“;
- kui teil on maksahaigus või maksaensüümide aktiivsus veres on väga kõrge. Pidage nõu oma arstiga, kes otsustab, kas see ravim on teile sobiv.

Öelge oma arstile, kui midagi sellest kehtib teie kohta.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Macitentan AccordPharma võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teile on vaja teha arsti määratud vereanalüüse:

Arst teeb teile enne ravi alustamist Macitentan AccordPharma'ga ja ravi ajal vereanalüüse, et kontrollida:

- et teil ei ole aneemiat (vere punaliblede arvu vähenemine);
- et teie maks töötab normaalselt.

Kui teil on aneemia (vere punaliblede arvu vähenemine), võivad teil esineda järgmised nähud:

- pearinglus;
- väsimus/halb enesetunne/nõrkus;
- kiire südametöö, südamepekslemine;
- kahvatus.

Kui te märkate mõnda neist nähtudest, **teatage sellest oma arstile.**

Häiretele maksa töös võivad viidata järgmised nähud:

- iiveldus;
- oksendamine;
- palavik;
- kõhuvalu;
- naha või silmavalgete kollaseks muutumine (kollatõbi);
- uriini tumedaks värvumine;
- nahasügelus;
- ebataoline väsimustunne (letargia või kurnatus);
- gripilaadne sündroom (liigese- ja lihasevalu koos palavikuga).

Kui te märkate ükskõik millist neist nähtudest, **öelge seda kohe oma arstile.**

Kui teil on probleeme neerudega, pidage enne Macitentan AccordPharma kasutamist nõu oma arstiga. Neeruhäiretega patsientidel võib matsitentaan põhjustada vererõhu suuremat langust ja hemoglobiinitaseme langust.

Pulmonaalse venooklusiivse haigusega (kopsuveenide ummistus) patsientidel võivad pulmonaalse venooklusiivse haiguse ravimid, sh Macitentan AccordPharma, põhjustada kopsuturset. Kui teil tekivad Macitentan AccordPharma't võttes kopsuturse nähud, näiteks äkiline ja tuntav õhupuuduse suurenemine ja hapnikupuudus, **teatage sellest kohe oma arstile.** Teie arst võib teha täiendavaid analüüse ning otsustab, milline ravirežiim teile kõige paremini sobib.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 2-aastastele lastele, sest efektiivsus ja ohutus ei ole tõestatud.

Muud ravimid ja Macitentan AccordPharma

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Macitentan AccordPharma võib mõjutada teisi ravimeid.

Macitentan AccordPharma kasutamisel koos muude ravimitega, kaasa arvatud allpool loetletud ravimid, võib see mõjutada teiste ravimite toimet või teised ravimid võivad mõjutada Macitentan AccordPharma toimet. Palun öelge oma arstile või apteekrile, kui te kasutate ükskõik mida järgmistest ravimitest:

- rifampitsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin, tsiprofloksatsiin, erütromütsiin (infektsioonide ravimiseks kasutatavad antibiootikumid);
- fenütoiin (ravim, mida kasutatakse krambihoogude raviks);
- karbamasepiin (kasutatakse depressiooni ja epilepsia raviks);
- naistepuna (taimne preparaat depressiooni raviks);
- ritonaviir, sakvinaaviir (kasutatakse HIV-infektsioonide raviks);
- nefasodoon (kasutatakse depressiooni raviks);

- ketokonasool (välja arvatud šampoon), flukonasool, itrakonasool, mikonasool, vorikonasool (seeninfektsioonide ravimid);
- amiodaroon (südamelöökide reguleerimiseks);
- tsüklosporiin (kasutatakse organiirdamise järgselt äratõukereaktsiooni ennetamiseks);
- diltiaseem, verapamiil (kõrgvererõhutõve või spetsiifiliste südameprobleemide raviks).

Macitentan AccordPharma koos toiduga

Kui te võtate toidulisandina piperiini, võib see muuta teie organismi vastust mõnedele ravimpreparaatidele, sh Macitentan AccordPharma'le. Kui see kehtib teie kohta, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Macitentan AccordPharma võib kahjustada sündimata last, kes on eostatud enne ravi, ravi ajal või veidi pärast ravi.

- Kui on võimalik, et te võite rasestuda, kasutage Macitentan AccordPharma võtmise ajal efektiivset rasestumisvastast vahendit. Rääkige sellest oma arstile.
- Ärge võtke Macitentan AccordPharma't, kui te olete rase või kavatsete rasestuda.
- Kui te rasestute Macitentan AccordPharma võtmise ajal või vahetult (kuni 1 kuu) pärast Macitentan AccordPharma võtmise lõpetamist või arvate, et võite olla rase, öelge seda kohe oma arstile.

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, teeb arsti teile enne ravi alustamist Macitentan AccordPharma'ga ja regulaarselt (üks kord kuus) Macitentan AccordPharma võtmise ajal rasedustesti.

Ei ole teada, kas matsitentaaneritub rinnapiima. Ärge imetage last ravi ajal Macitentan AccordPharma'ga. Rääkige sellest oma arstile.

Viljakus

Kui te olete Macitentan AccordPharma't võttev mees, on võimalik, et see ravim vähendab teie sperma kogust. Kui teil on sellega seoses küsimusi või muresid, rääkige sellest oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Macitentan AccordPharma võib põhjustada kõrvaltoimeid, näiteks peavalusid ja hüpotensiooni (loetletud lõigus 4), ning ka teie haigussümptomid võivad halvendada teie autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

Macitentan AccordPharma sisaldab laktoosi, sojaletsitiini ja naatriumi

Macitentan AccordPharma sisaldab suhkrut laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Macitentan AccordPharma sisaldab sojast valmistatud letsitiini. Kui te olete sojale allergiline, ei tohi te seda ravimit kasutada (vt lõik 2 „Macitentan AccordPharma't ei tohi võtta“).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Macitentan AccordPharma't võtta

Macitentan AccordPharma't võib määrata ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis kogunud arst.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Täiskasvanud ja alla 18-aastased lapsed ja noorukid kehakaaluga vähemalt 40 kg

Macitentan AccordPharma soovitatav annus on üks 10 mg tablett üks kord ööpäevas. Neelake tablett tervelt alla koos klaasitäie veega, ärge närige ega murdke tabletti katki. Macitentan AccordPharma't võib võtta koos toiduga või ilma. Soovitatav on võtta tablett iga päev samal ajal.

Lastel kehakaaluga alla 40 kg tuleb kasutada teisi ravimeid.

Kui te võtate Macitentan AccordPharma't rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete võtnud rohkem tablette, kui teile on määratud, võivad teil tekkida peavalu, iiveldus või oksendamine. Pidage nõu oma arstiga.

Kui te unustate Macitentan AccordPharma't võtta

Kui te unustate Macitentan AccordPharma't võtta, võtke vajalik annus kohe, kui see teile meelde tuleb, ning jätkake seejärel tablettide võtmist tavalistel aegadel. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Macitentan AccordPharma võtmise

Macitentan AccordPharma on ravim, mida te peate võtma pidevalt, et oma pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni kontrolli all hoida. Ärge lõpetage Macitentan AccordPharma võtmist arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Aeg-ajalt esinevad tõsised kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st)

- allergilised reaktsioonid (silmade ümbruse, näo, huulte, keele või kõri turse, sügelus ja/või lööve).

Kui te märkate ükskõik millist neist nähtudest, öelge seda kohe oma arstile.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- aneemia (vere punaliblede vähesus) või hemoglobiinitaseme langus;
- peavalu;
- bronhiit (hingamisteede põletik);
- nasofarüingiit (kõri ja ninaurgete põletik);
- ödeem (turse), eriti pahkluu ja jalalaba piirkonnas.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)

- farüingiit (kõripõletik);
- gripp;
- kuseteede infektsioon (põieinfektsioon);
- hüpotensioon (madal vererõhk);
- ninakinnisus;
- maksaanalüüside tulemuste tõus;
- leukopeenia (vere valgeliblede arvu langus);
- trombotsütopeeniat (vereliistakute arvu langus);
- õhetus (nahapunetus);
- suurenenud emakaveritsus.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Eespool loetletud kõrvaltoimed võivad esineda ka lastel. Lisaks täheldati lastel väga sageli järgmisi kõrvaltoimeid: ülemiste hingamisteede infektsioon (ninakõrvalkoobaste või kurgu infektsioon) ja gastroenteriit (mao ja soole põletik). Lastel täheldati sageli nohu (sügelev, vesine või kinnine nina).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Macitentan AccordPharma't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Macitentan AccordPharma't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Macitentan AccordPharma sisaldab

Toimeaine on matsitentaan. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg matsitentaani.

- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumtärklisglükolaat, poloksameer 188, povidoon K-30, magneesiumstearaat.
- Tableti kate: polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), talk (E553b), letsitiin [soja] (E322), ksantaankummi (E415).

Kuidas Macitentan AccordPharma välja näeb ja pakendi sisu

Macitentan AccordPharma 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged või valkjad ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pime trükk „NL“ ja teine külg on sile.

Macitentan AccordPharma't turustatakse 10 mg õhukese polümeerikattega tablettidena, mis on pakendatud läbipaistvatesse PVC/PE/PVDC blistritesse või läbipaistvatesse PVC/PVDC blistritesse karbis, mis sisaldavad 15 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja 15x1 või 30x1 õhukese polümeerikattega tabletti üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Hispaania

Tootja

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200, Pabianice
Poola

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, Schimatari, 32009
Kreeka

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.