

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Macitentan Accord 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg masitentaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 38,4 mg laktoosimonohydraattia ja 0,06 mg lesitiiniä [soija] (E322).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella kaiverrus ”NL” ja toinen puoli on tyhjä. Tabletin halkaisija on noin 5,5 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Macitentan Accord on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH) pitkäaikaishoitoon WHO:n toimintakykyluokkaan II–III kuuluville aikuispotilaille (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

Macitentan Accord on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH) pitkäaikaishoitoon WHO:n toimintakykyluokkaan II–III kuuluville pediatrisille potilaille, joiden ikä on alle 18 vuotta ja joiden paino on ≥ 40 kg (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava PAH:n hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä ja valvonnassa.

Annostus

Aikuiset ja alle 18-vuotiaat, vähintään 40 kg:n painoiset pediatriset potilaat

Suositeltu annos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Macitentan Accord otetaan joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä.

Jos Macitentan Accord -annos jää väliin, potilasta kehoitetaan ottamaan se mahdollisimman pian ja ottamaan tämän jälkeen seuraava annos säännöllisen aikataulun mukaisesti. Potilaalle on kerrottava, että kahta annosta ei saa ottaa yhtä aikaa, jos annos on jäänyt väliin.

10 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja suositellaan vain vähintään 40 kg:n painoisille pediatrisille potilaille. Alle 40 kg:n painoisille pediatrisille potilaille on käytettävä muita valmisteita.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosmuutokset eivät ole tarpeen yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Masitentaanin käytöstä ei kuitenkaan ole kliinistä kokemusta sellaisten PAH-potilaiden hoidossa, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Masitentaanihoitoa ei saa aloittaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta tai kliinisesti merkittävä maksan aminotransferaasipitoisuuksien nousu (yli 3 kertaa viitearvojen yläraja [$>3 \times \text{ULN}$]; ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilaille. Masitentaanin käytöstä ei ole kliinistä kokemusta sellaisten PAH-potilaiden hoidossa, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Masitentaanin käyttöä ei suositella dialyysihoitoa saaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Masitentaanin annostusta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisillä lapsilla ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa murtaa ja ne niellään kokonaisena veden kera. Ne voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus (ks. kohta 4.6).
- Käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Imetys (ks. kohta 4.6).
- Vaikea maksan vajaatoiminta (johon saattaa liittyä myös kirroosi) (ks. kohta 4.2).
- Maksan aminotransferaasipitoisuuksien lähtötasoarvot (aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] ja/tai alaniiniaminotransferaasi [ALAT] $>3 \times$ viitearvon yläraja [ULN]) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Masitentaanin hyöty-riskisuhdetta ei ole vahvistettu potilaille, joilla on WHO:n toimintakykyluokan I PAH.

Maksan toiminta

PAH:iin ja endoteliinireseptoriantagonisteihin on liittynyt maksan aminotransferaasiarvojen (ASAT ja ALAT) nousua. Masitentaania ei saa aloittaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai joiden aminotransferaasiarvot ovat koholla ($>3 \times \text{ULN}$) (ks. kohdat 4.2 ja 4.3), eikä hoitoa suositella potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Maksasentsymikokeet on tehtävä ennen masitentaanin käytön aloittamista.

Potilaita on seurattava maksavaurion merkkien varalta, ja ALAT- sekä ASAT-pitoisuuksien kuukausittainen seuranta on suositeltavaa. Jos ilmenee pitkittynyttä, selittämätöntä, kliinisesti merkittävää aminotransferaasiarvojen kohoamista tai jos arvojen kohoamiseen liittyy bilirubiiniarvon

kohoaminen ($>2 \times \text{ULN}$) tai maksavaurion kliinisiä oireita (esim. keltaisuutta), masitentaanin käyttö on lopetettava.

Jos maksaentsyymiarvot normalisoituvat, masitentaanin käytön aloittamista uudelleen voidaan harkita, jos potilaalla ei ole ollut maksavaurion kliinisiä oireita. Hepatologin konsultointia suositellaan.

Hemoglobiinipitoisuus

Endoteliinireseptoriantagonistien, mukaan lukien masitentaanin, käyttöön on liittynyt hemoglobiinipitoisuuden laskua (ks. kohta 4.8). Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa masitentaaniin liittyvä hemoglobiinipitoisuuden lasku ei ollut progressiivista. Arvot vakiintuivat ensimmäisten 4–12 hoitoviikon kuluttua ja pysyivät vakaina pitkäaikaishoidon ajan. Masitentaanin ja muiden endoteliinireseptoriantagonistien käytön yhteydessä on raportoitu punasolusiirtoja vaatineita anemiatapauksia. Masitentaanin käytön aloittamista ei suositella, jos potilaalla on vaikea anemia. On suositeltavaa, että hemoglobiinipitoisuus mitataan ennen hoidon aloittamista ja mittauksia toistetaan hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan.

Veno-okklusiivinen keuhkosairaus

Vasodilataattorien (pääasiassa prostasykliinien) käytön yhteydessä on raportoitu keuhkopöhöä potilailla, joilla on veno-okklusiivinen keuhkosairaus. Tästä syystä veno-okklusiivisen keuhkosairauden mahdollisuus on pidettävä mielessä, jos PAH-potilaalle tulee keuhkopöhön merkkejä masitentaanihoidon aikana.

Käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos nainen voi tulla raskaaksi, masitentaanihoito on syytä aloittaa vain, jos raskaus on poissuljettu, potilaalle on annettu asianmukaista ehkäisyneuvontaa ja potilas käyttää luotettavaa ehkäisyä (ks. kohdat 4.3 ja 4.6). Naiset eivät saa tulla raskaaksi yhden kuukauden aikana masitentaanihoidon lopettamisesta. Kuukausittaiset raskaustestit masitentaanihoidon aikana ovat suositeltavia, jotta raskaus voitaisiin todeta varhain.

Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien samanaikainen käyttö

Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien samanaikainen käyttö voi heikentää masitentaanin tehoa. Masitentaanin ja voimakkaiden CYP3A4:n induktorien (esim. rifampisiinin, mäkikuisman, karbamatsepiinin tai fenytoiinin) samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö

Varovaisuutta on noudatettava, jos masitentaania käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. itrakonatsolin, ketokonatsolin, vorikonatsolin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin, ritonaviirin tai sakinaviirin) kanssa (ks. kohta 4.5).

Kohtalaisten sekä CYP3A4:n että CYP2C9:n estäjien tai CYP3A4:n ja CYP2C9:n estäjien yhdistelmän samanaikainen käyttö

Masitentaanin samanaikaisessa käytössä kohtalaisten sekä CYP3A4:n että CYP2C9:n estäjien (esim. flukonatsoli ja amiodaroni) kanssa pitää olla varovainen (ks. kohta 4.5).

Masitentaanin samanaikaisessa käytössä sekä kohtalaisen CYP3A4:n estäjän (esim. siprofloksasiini, siklosporiini, diltiatseemi, erytromysiini, verapamiili) että kohtalaisen CYP2C9:n estäjän (esim. mikonatsoli, piperiini) kanssa pitää myös olla varovainen (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Hypotension ja anemian riski saattaa suurentua masitentaanihoidon aikana potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Tämän vuoksi on syytä harkita verenpaineen ja hemoglobiinipitoisuuden seurantaa. Masitentaanin käytöstä ei ole kliinistä kokemusta hoidettaessa PAH-potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuus on tarpeen näiden potilaiden hoidossa. Masitentaanin käytöstä dialyysihoitoa saaville potilaille ei ole kokemusta, joten masitentaania ei suositella dialyysipotilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Macitentan Accord sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Macitentan Accord sisältää lesitiiniä [soija]. Jos potilas on yliherkkä soijalle, tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää (ks. kohta 4.3).

Muut apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset

Sytokromi P450 CYP3A4 on masitentaanin metaboliaan ja sen aktiivisen metaboliitin aprositentaanin muodostukseen osallistuva pääasiallinen entsyymi, ja CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19-entsyymit osallistuvat niihin vähän (ks. kohta 5.2). Masitentaani ja sen aktiivinen metaboliitti eivät estä eivätkä indusoi sytokromi P450 -entsyymejä kliinisesti merkittävästi.

Masitentaani ja sen aktiivinen metaboliitti eivät kliinisesti merkittävinä pitoisuuksinaan estä maksan ja munuaisten soluunoton kuljettajaproteiineja (mukaan lukien orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidit OATP1B1 ja OATP1B3). Masitentaani ja sen aktiivinen metaboliitti eivät ole varsinaisia OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatteja, mutta ne kulkeutuvat maksaan passiivisen diffuusion avulla.

Masitentaani ja sen aktiivinen metaboliitti eivät kliinisesti merkittävinä pitoisuuksinaan estä maksan ja munuaisten ulosvirtauspumppuja (mukaan lukien monilääkeresistenssiproteiini [P-gp, MDR-1] ja monilääke- ja toksisten aineiden ekstruusioproteiinit [MATE1 ja MATE2-K]). Masitentaani ei ole P-gp/MDR-1:n substraatti.

Masitentaanilla ja sen aktiivisella metaboliitilla ei ole kliinisesti merkittävinä pitoisuuksinaan yhteisvaikutuksia maksan sappisuolojen kuljetukseen vaikuttavien proteiinien eli sappisuolojen poistopumpun (BSEP) eikä natriumriippuvaisen taurokolaatin yhteiskuljettajapolypeptidin (NTCP) kanssa.

In vivo -tutkimukset

Voimakkaat CYP3A4-induktorit

Voimakkaan CYP3A4-induktorin rifampisiinin samanaikainen käyttö (600 mg/vrk) pienensi vakaan tilan masitentaanialtistusta 79 %, mutta ei vaikuttanut altistukseen aktiiviselle metaboliitille.

Masitentaanin tehon heikentyminen on otettava huomioon, jos voimakasta CYP3A4-induktoria (kuten rifampisiinia) käytetään samanaikaisesti. Masitentaanin ja voimakkaiden CYP3A4-induktorien samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.4).

Ketokonatsoli

Voimakkaan CYP3A4:n estäjän ketokonatsolin käytön aikana (400 mg kerran vuorokaudessa) masitentaanialtistus kasvoi noin kaksinkertaiseksi. Fysiologiaan perustuvan farmakokineettisen mallinnuksen perusteella altistuksen ennustettiin suurenevan noin kolminkertaiseksi ketokonatsolin (200 mg kahdesti vuorokaudessa) käytön aikana. Tällaiseen mallinnukseen liittyvä epävarmuus on otettava huomioon. Altistus masitentaanin aktiiviselle metaboliitille pieneni 26 %. Varovaisuutta on noudatettava, kun masitentaania käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.4).

Flukonatsoli

Kohtalaisen sekä CYP3A4:n että CYP2C9:n estäjän flukonatsolin (400 mg/vrk) käytön aikana masitentaanialtistus voi fysiologiaan perustuvan farmakokineettisen mallinnuksen perusteella kasvaa noin 3,8-kertaiseksi. Altistus masitentaanin aktiiviselle metaboliitille ei kuitenkaan muuttunut kliinisesti oleellisesti. Tällaiseen mallinnukseen liittyvät epävarmuudet pitää kuitenkin ottaa huomioon. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä masitentaania samanaikaisesti kohtalaisten sekä CYP3A4:n että CYP2C9:n estäjien (esim. flukonatsoli ja amiodaroni) kanssa (ks. kohta 4.4).

Varovaisuutta on noudatettava myös, kun masitentaania käytetään samanaikaisesti sekä kohtalaisen CYP3A4:n estäjän (esim. siprofloksasiini, siklosporiini, diltiatseemi, erytromysiini, verapamiili) että kohtalaisen CYP2C9:n estäjän (esim. mikonatsoli, piperiini) kanssa (ks. kohta 4.4).

Varfariini

Toistuvilla masitentaaniannoksilla (10 mg kerran vuorokaudessa) ei ollut vaikutusta S-varfariinialtistukseen (CYP2C9:n substraatti) eikä R-varfariinialtistukseen (CYP3A4:n substraatti) 25 mg:n varfariinikerta-annoksen jälkeen. Masitentaanilla ei ollut vaikutusta varfariinin INR-arvoon kohdistuvaan farmakodynaamiseen vaikutukseen. Varfariinilla ei ollut vaikutusta masitentaanin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

Sildenafil

Vakaan tilan sildenafilialtistus (20 mg kolmesti vuorokaudessa) kasvoi 15 % samanaikaisen masitentaanihoidon (10 mg kerran vuorokaudessa) aikana. Sildenafil (CYP3A4:n substraatti) ei vaikuttanut masitentaanin farmakokinetiikkaan, mutta altistus masitentaanin aktiiviselle metaboliitille pieneni 15 %. Näiden muutosten ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä.

Siklosporiini A

Sekä CYP3A4- että OATP-toimintaa estävän siklosporiini A:n samanaikainen käyttö (100 mg kahdesti vuorokaudessa) ei muuttanut vakaan tilan altistusta masitentaanille eikä sen aktiiviselle metaboliitille kliinisesti merkittävästi.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Masitentaani (10 mg kerran vuorokaudessa) ei vaikuttanut oraalisten ehkäisy menetelmien farmakokinetiikkaan (noretisteroni 1 mg ja etinyyliestradioli 35 mikrog).

Rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraattit

Masitentaani (10 mg kerran vuorokaudessa) ei vaikuttanut sellaisen lääkkeen farmakokinetiikkaan, joka on BCRP:n substraatti (riosiguaatti 1 mg; rosuvastatiini 10 mg).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

Jos nainen voi tulla raskaaksi, masitentaani hoito on syytä aloittaa vain, jos raskaus on poissuljettu, potilaalle on annettu ehkäisyneuvontaa ja potilas käyttää luotettavaa ehkäisyä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Naiset eivät saa tulla raskaaksi yhden kuukauden kuluessa masitentaanihoidon lopettamisesta. Kuukausittaiset raskaustestit masitentaanihoidon aikana ovat suositeltavia, jotta raskaus voitaisiin todeta varhain.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja masitentaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei vielä tunneta. Masitentaani on vasta-aiheista raskauden aikana ja sellaisille naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö masitentaani ihmisen rintamaitoon. Rotalla masitentaani ja sen metaboliitit erittyvät maitoon imetyksen aikana (ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Masitentaani on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Miesten hedelmällisyys

Kivesten siementiehyiden atrofiaa havaittiin uroksilla masitentaanihoidon jälkeen (ks. kohta 5.3). Endoteliinireseptoriantagonisteja käyttäneillä potilailla on havaittu siittiömäärän vähenemistä. Masitentaanista voi muiden endoteliinireseptoriantagonistien tavoin aiheutua haittavaikutuksia miesten spermatogeneesiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Masitentaanilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Potilaalla voi kuitenkin esiintyä haittavaikutuksia (kuten päänsärky, hypotensio), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

SERAPHIN-tutkimuksessa yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat nenänielutulehdus (14 %), päänsärky (13,6 %) ja anemia (13,2 %, ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Masitentaanin turvallisuutta on arvioitu lumekontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa 742 aikuisella ja nuorella potilaalla, joilla oli oireinen PAH (SERAPHIN-tutkimus). Hoidon keston keskiarvo oli masitentaani 10 mg -ryhmässä 103,9 viikkoa ja lumeryhmässä 85,3 viikkoa. Tässä kliinisessä tutkimuksessa havaitut masitentaaniin liittyvät haittavaikutukset on taulukoitu alla. Taulukossa mainitaan myös valmisteen markkinoilletulon jälkeen havaitut haittavaikutukset.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Nenänielutulehdus
	Hyvin yleinen	Keuhkoputkitulehdus
	Yleinen	Nielutulehdus
	Yleinen	Influenssa
	Yleinen	Virtsatieinfektiot
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia, hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen ⁵
	Yleinen	Leukopenia ⁶
	Yleinen	Trombosytopenia ⁷
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysreaktiot (esim. angioödeema, kutina, ihottuma) ¹
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio ² , punastuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Nenän tukkoisuus ¹
Maksa ja sappi	Yleinen	Aminotransferaasiarvojen suureneminen ⁴
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Lisääntynyt kohtuverenvuoto ⁸
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Turvotus, nesteretentio ³

¹ Tiedot perustuvat yhdistettyihin lumekontrolloituihin tutkimuksiin.

⁸ Sisältää seuraavat suositellut termit: runsaat kuukautiset, poikkeava kohtuverenvuoto, välivuodot, kohtu /emätinverenvuoto, tiheät kuukautiset ja epäsäännölliset kuukautiset. Esiintymistiheys perustuu naisten altistumiseen.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

² Endoteliinireseptoriantagonistien, mukaan lukien masitentaanin, käyttöön on liittynyt hypotensiota. Kaksoissokkoutetussa SERAPHIN-pitkäaikaistutkimuksessa PAH-potilailta hypotensiota raportoitiin 7,0 %:lla masitentaani 10 mg -ryhmästä ja 4,4 %:lla lumeryhmästä. Tämä vastasi 3,5:tä tapahtumaa 100:aa potilasvuotta kohti masitentaani 10 mg -ryhmässä ja 2,7:ää tapahtumaa 100:aa potilasvuotta kohti lumeryhmässä.

³ Endoteliinireseptoriantagonistien, mukaan lukien masitentaanin, käyttöön on liittynyt turvotusta/nesteretentiotta. Kaksoissokkoutetussa SERAPHIN-pitkäaikaistutkimuksessa PAH-potilailla turvotushaittatapahtumien ilmaantuvuus oli masitentaani 10 mg -ryhmässä 21,9 % ja lumeryhmässä 20,5 %. Kaksoissokkoutetussa idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla aikuisilla potilailla ääreisosien turvotusta koskevien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli masitentaanihoitoryhmässä 11,8 % ja lumehoitoryhmässä 6,8 %. Kahdessa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa aikuisilla potilailla, joilla oli systeemiseen skleroosiin liittyviä haavaumia sormissa tai varpaissa, ääreisosien turvotusta koskevien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli masitentaani 10 mg -ryhmissä 13,4 %:sta 16,1 %:iin sekä lumeryhmissä 6,2 %:sta 4,5 %:iin.

Poikkeavat laboratorioarvot

⁴ Maksan aminotransferaasipitoisuudet

Kaksoissokkoutetussa SERAPHIN-tutkimuksessa PAH-potilailla aminotransferaasipitoisuudet (ALAT/ASAT) kohosivat ($>3 \times \text{ULN}$) masitentaani 10 mg -ryhmässä 3,4 %:lla ja lumeryhmässä 4,5 %:lla. Masitentaani 10 mg -ryhmässä pitoisuudet kohosivat $>5 \times \text{ULN}$ 2,5 %:lla potilaista ja lumeryhmässä 2 %:lla potilaista.

⁵ Hemoglobiini

Kaksoissokkoutetussa SERAPHIN-tutkimuksessa PAH-potilailla masitentaaniin (10 mg) liittyvä hemoglobiinipitoisuuden lasku oli keskimäärin 1 g/dl verrattuna lumeeseen. Hemoglobiinipitoisuuden raportointi laskeneen lähtötilanteesta alle arvon 10 g/dl 8,7 %:lla masitentaani 10 mg -ryhmässä ja 3,4 %:lla lumeryhmässä.

⁶ Valkosolut

Kaksoissokkoutetussa SERAPHIN-tutkimuksessa PAH-potilailla masitentaaniin (10 mg) liittyi leukosyyttien määrän keskiarvon lasku lähtötilanteesta ($0,7 \times 10^9/l$). Lumeryhmässä ei tapahtunut muutoksia.

⁷ Verihiutaleet

Kaksoissokkoutetussa SERAPHIN-tutkimuksessa PAH-potilailla masitentaaniin (10 mg) liittyi verihiutaleiden määrän keskiarvon lasku ($17 \times 10^9/l$). Lumeryhmässä keskiarvon alenema oli $11 \times 10^9/l$.

Pitkäaikainen turvallisuus

Kaksoissokkoutettuun SERAPHIN-pivotaalitutkimukseen osallistuneista 742 potilaasta 550 potilasta tuli mukaan pitkäkestoiseen avoimeen jatkotutkimukseen. (Avoimen jatkotutkimuksen kohortissa oli mukana 182 potilasta, jotka jatkoivat hoitoa 10 mg:n masitentaaniannoksella, ja 368 potilasta, jotka saivat lumelääkettä tai masitentaania 3 mg:n annoksella ja siirtyivät sen jälkeen saamaan masitentaania 10 mg:n annoksella.)

Pitkäaikaisseurannassa näiden 550 potilaan altistuksen kesto (mediaani) oli 3,3 vuotta ja pisimmillään 10,9 vuotta ja turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin edellä kuvatun SERAPHIN-tutkimuksen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana.

Pediatriset potilaat (ikä ≥ 2 vuodesta alle 18 vuoteen)

Masitentaanin turvallisuutta arvioitiin TOMORROW-tutkimuksessa, joka oli pediatrisilla PAH-potilailla tehty vaiheen 3 tutkimus. Yhteensä 72 potilasta, jotka olivat iältään ≥ 2 vuodesta alle 18 vuoteen, satunnaistettiin ja sai masitentaania. Keskimääräinen ikä tutkimukseen mukaan tullessa oli 10,5 vuotta (vaihteluväli 2,1 vuotta – 17,9 vuotta). Hoidon keston mediaani satunnaistetun tutkimuksen masitentaaniryhmässä oli 168,4 viikkoa (vaihteluväli 12,9 viikkoa – 312,4 viikkoa).

Turvallisuusprofiili tässä pediatrisessa potilasjoukossa oli kaiken kaikkiaan yhdenmukainen aikuisten potilasjoukossa havaitun turvallisuusprofiilin kanssa. Pediatrisilla potilailla raportointi seuraavia haittavaikutuksia edellä haittavaikutustaulukossa mainittujen lisäksi: ylähengitysteiden infektio (31,9 %), nuha (8,3 %) ja maha-suolitulehdus (11,1 %).

Vaiheen 3 avoimessa PAH3001-tutkimuksessa lisäksi 5 japanilaista potilasta (ikä ≥ 2 vuodesta alle 18 vuoteen) sai masitentaanihoitoa. Iän mediaani tutkimukseen mukaan tullessa oli 9 vuotta (vaihteluväli 2 vuotta – 13 vuotta). Masitentaanihoidon keston mediaani tutkimuksessa oli 51,1 viikkoa (vaihteluväli 50,1 viikkoa – 52,6 viikkoa). Tämän pediatrisen potilasjoukon turvallisuusprofiili oli kaikkiaan yhdenmukainen sen turvallisuusprofiilin kanssa, joka havaittiin TOMORROW-tutkimuksessa.

Pediatriset potilaat (ikä ≥ 1 kuukaudesta alle 2 vuoteen)

Mukaan otettiin lisäksi 11 potilasta, jotka olivat iältään ≥ 1 kuukaudesta alle 2 vuoteen ja jotka saivat masitentaania ilman satunnaistamista. Näistä 9 potilasta tuli mukaan TOMORROW-tutkimuksen avoimesta ryhmästä ja 2 japanilaista potilasta PAH3001-tutkimuksesta. TOMORROW-tutkimuksesta

tulleiden potilaiden iän vaihteluväli oli mukaantulon ajankohtana 1,2 vuodesta 1,9 vuoteen ja hoidon keston mediaani oli 37,1 viikkoa (vaihteluväli 7,0–72,9 viikkoa). PAH3001-tutkimuksesta tulleiden kahden potilaan iät olivat mukaantulon ajankohtana 21 kuukautta ja 22 kuukautta ja hoidon kesto oli vastaavasti 52,7 viikkoa ja 51,6 viikkoa.

Turvallisuusprofiili tässä pediatrien potilaiden joukossa oli kaiken kaikkiaan yhdenmukainen turvallisuusprofiilin kanssa, joka havaittiin aikuisten potilasjoukossa sekä pediatrien potilaiden joukossa, jossa potilaiden ikä oli ≥ 2 vuodesta alle 18 vuoteen. Alle 2-vuotiaiden pediatrien potilaiden joukosta on kuitenkin saatavana hyvin vähän kliinisiä turvallisuustietoja vahvojen turvallisuutta koskevien päätelmien tekemiseksi.

Masitentaanin turvallisuutta alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Masitentaania on annettu enintään 600 mg:n kerta-annoksia terveille aikuisille tutkimushenkilöille. Haittavaikutuksina havaittiin päänsärkyä, pahoinvointia ja oksentelua. Yliannostustapauksessa on aloitettava tavanomaiset tukitoimet tarpeen mukaan. Dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä, sillä masitentaani sitoutuu vahvasti proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: verenpainelääkkeet, keuhkoverenpainetaudin lääkkeet.
ATC-koodi: C02KX04

Vaikutusmekanismi

Endoteliini 1 (ET-1) ja sen reseptorit (ET_A ja ET_B) välittävät useita vaikutuksia, kuten vasokonstriktiota, fibroosia, proliferaatiota, hypertrofiaa ja inflammaatiota. PAH:n kaltaisissa taudeissa ilmenee paikallisen ET-järjestelmänvoimistussäätelyä, ja se edistää verisuonten hypertrofiaa ja elinvaurioiden syntyä.

Masitentaani on suun kautta otettuna aktiivinen, voimakas endoteelireseptorin antagonisti, joka vaikuttaa sekä ET_A- että ET_B-reseptoreihin. Se sitoutuu noin 100 kertaa selektiivisemmin ET_A- kuin ET_B-reseptoriin *in vitro*. Masitentaani kiinnittyy suurella affiniteetilla ja pitkäksi aikaa ihmisen keuhkovaltimoiden sileälihassolujen ET-reseptoreihin. Tämä ehkäisee sellaisten toisilähetijärjestelmien endoteliinivälitteistä aktivaatiota, jotka aiheuttavat vasokonstriktiota ja sileälihassolujen proliferaatiota.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho PAH-potilaiden hoidossa

Vaiheen 3 monikeskustutkimukseen (AC-055-302/SERAPHIN), joka oli kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmissä toteutettu ja tapahtumien määrään perustuva, osallistui 742 potilasta, joilla oli oireinen PAH. Potilaat satunnaistettiin kolmeen hoitoryhmään (lume [N=250],

3 mg masitentaania [N=250] tai 10 mg masitentaania [N=242] kerran vuorokaudessa), joissa arvioitiin sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen kohdistuvaa pitkäaikaisvaikutusta.

Lähtötilanteessa valtaosa tutkimukseen osallistuneista potilaista (64 %) sai vakaana annoksena spesifistä hoitoa PAH:iin: joko peroraalisia fosfodiesteriäasin estäjiä (61 %) ja/tai inhaloitavia/peroraalisia prostanoideja (6 %).

Ensisijainen päätetapahtuma oli ensimmäiseen sairastuvuus- tai kuolleisuustapahtumaan kulunut aika kaksoissokkoutetun hoidon päättymiseen asti. Määritelmä oli kuolema, eteisseptostomia, keuhkonsiirto, laskimoon (i.v.) tai ihon alle (s.c.) annettavan prostanoidihoidon aloittaminen tai muu PAH:n paheneminen. PAH:n muun pahenemisen määritelmään edellytettiin seuraavia kaikkia kolmea tekijää: 6 minuutin kävelymatkan (6MWD) tuloksen pitkäkestoinen huonontuminen (vähintään 15 % lähtötilanteesta), PAH:n oireiden paheneminen (WHO:n toimintakykyluokan heikentyminen tai sydämen oikean puolen vajaatoiminta) ja uuden PAH-hoidon tarve. Riippumaton arviointikomitea vahvisti kaikki tapahtumat hoidon suhteen sokkoutetusti.

Kaikkien potilaiden elossaoloa seurattiin tutkimuksen päättymiseen asti. Tutkimuksen katsottiin päättyneen, kun ennalta määritelty määrä ensisijaisia päätetapahtumia oli saavutettu. Hoidon päättymisen ja tutkimuksen päättymisen välisenä aikana potilaiden oli mahdollista saada avoimesti masitentaania (10 mg) tai muuta PAH-hoitoa. Kaksoissokkoutetun hoidon kokonaiskeston mediaani oli 115 viikkoa (enintään 188 viikkoa masitentaanihoitoa).

Kaikkien potilaiden iän keskiarvo oli 46 vuotta (ikähaarukka 12–85 vuotta, 20 alle 18-vuotiaasta potilasta, 706 18–74-vuotiaasta ja 16 vähintään 75-vuotiaasta). Valtaosa tutkittavista oli valkoihoisia (55 %) ja naisia (77 %). Noin 52 % kuului WHO:n toimintakykyluokkaan II, 46 % luokkaan III ja 2 % luokkaan IV.

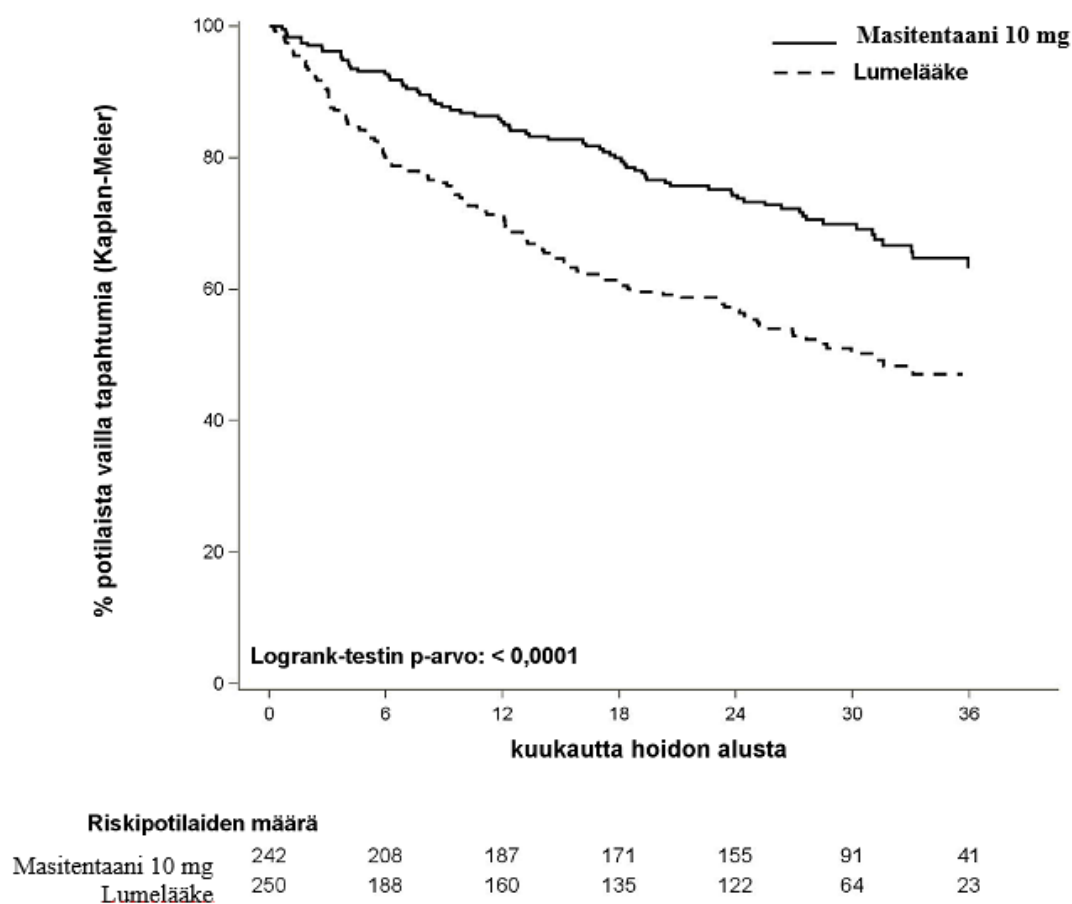
Idiopaattinen ja perinnöllinen PAH olivat yleisimmät etiologiat tutkimuspopulaatiossa (57 %). Seuraavaksi yleisimpiä olivat sidekudostaudista johtuva PAH (31 %), korjattuun yksinkertaiseen synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä PAH (8 %) ja muihin syihin liittyvä PAH (lääkevalmisteet ja toksiinit [3 %] ja HIV [1 %]).

Hoitotuloksen päätetapahtumat

Masitentaanihoito (10 mg) pienensi yhdistetyn sairastuvuus- ja kuolleisuuspäätetapahtuman riskiä 45 % (riskitiheyksien suhde [HR] 0,55; 97,5 %:n LV 0,39–0,76; logrank $p < 0,0001$) hoidon päättymiseen asti verrattuna lumeeseen [kuva 1 ja taulukko 1]. Hoitovaikutus saavutettiin varhain, ja se oli pitkäkestoinen.

Masitentaanin (10 mg) teho ensisijaisen päätetapahtuman suhteen oli johdonmukainen kaikissa alaryhmissä, jotka koskivat ikää, sukupuolta, etnistä taustaa, maantieteellistä aluetta, etiologiaa, monoterapiaa ja yhdistelmähoitoa toisen PAH-hoidon kanssa ja WHO:n toimintakykyluokkaa (I/II ja III/IV).

Kuva 1 Kaplan–Meier-estimaatit ensimmäisestä sairastuvuus-kuolleisuustapahtumasta SERAPHIN-tutkimuksessa



Taulukko 1: Yhteenveto päätetapahtumista

Päätetapahtumat ja tilastot	Potilaat, joilla oli tapahtumia		Hoitovertailu: masitentaani 10 mg vs lume			
	Lume (N=250)	Masitentaani 10 mg (N=242)	Absoluuttisen riskin pieneneminen	Suhteellisen riskin pieneneminen (97,5 %:n LV)	HR ^a (97,5 %:n LV)	Log-rank p-arvo
Sairastuvuus-kuolleisuus ^b	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Kuolema ^c n (%)	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (-42 %; 71 %)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
PAH:n paheneminen n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27 %; 65 %)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. prostanoidin aloitus n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

^aperustuu Coxin suhteellisen riskin malliin

^b% potilaista, joilla tapahtuma 36 kk:n kohdalla = $100 \times (1 - \text{KM-estimaatti})$

^ckokonaiskuolleisuus hoidon päättymiseen mennessä riippumatta aiemmasta pahenemisesta

Kuolemantapausten (kaikki syyt) määrä tutkimuksen päättymiseen mennessä oli masitentaani 10 mg -ryhmässä 35 ja lumeryhmässä 44 (HR 0,77; 97,5 %:n LV 0,46–1,28).

Hoidon päättymiseen mennessä tapahtuvan PAH:iin liittyvän kuoleman tai sairaalahoidon riski pieneni 50 % (HR 0,50; 97,5 %:n LV 0,34–0,75; logrank $p < 0,0001$) masitentaanihoitoa (10 mg) saaneilla potilailla (50 tapahtumaa) verrattuna lumeeseen (84 tapahtumaa). 36 kuukauden kohdalla 44,6 % lumetta saaneista potilaista ja 29,4 % masitentaania (10 mg) saaneista (absoluuttisen riskin pienenemä = 15,2 %) oli joutunut sairaalahoitoon PAH:n takia tai kuollut PAH:iin liittyvästä syystä.

Oirepäätetapahtumat

Fyysinen suorituskyky oli toissijainen päätetapahtuma. Masitentaanihoidon (10 mg) yhteydessä lumehoidon suhteen korjattu 6MWD-tulos oli suurentunut keskimäärin 22 metriä kuukauden 6 kohdalla (97,5 %:n LV 3–41; $p = 0,0078$). Toimintakykyluokittain arvioituna lumehoidon suhteen korjattu 6MWD-tulos suureni lähtötilanteen ja kuukauden 6 välisenä aikana toimintakykyluokan III/IV potilailla keskimäärin 37 metriä (97,5 %:n LV 5–69) ja toimintakykyluokan I/II potilailla keskimäärin 12 metriä (97,5 %:n LV -8 – 33). Masitentaanihoidon yhteydessä kohentunut 6MWD-tulos säilyi tutkimuksen keston ajan.

Masitentaanihoito (10 mg) oli parantanut kuukauden 6 kohdalla WHO:n toimintakykyluokan kohentumisen mahdollisuutta 74 % verrattuna lumeeseen (riskisuhde 1,74; 97,5 %:n LV 1,10–2,74; $p = 0,0063$).

Masitentaani 10 mg paransi SF-36-kyselylomakkeella arvioitua elämänlaatua.

Hemodynaamiset päätetapahtumat

Hemodynaamiset parametrit arvioitiin alaryhmässä (lume [N=67], masitentaani 10 mg [N=57]) 6 kuukauden hoidon jälkeen. Masitentaania (10 mg) saaneilla potilailla keuhkoverenkierron vastus pieneni 36,5 % (mediaani, 97,5 %:n LV 21,7–49,2 %) ja sydämen minuuttitilavuusindeksi suureni 0,58 l/min/m² (97,5 %:n LV 0,28–0,93 l/min/m²) verrattuna lumeeseen.

PAH:n pitkäaikaistulokset

Pitkäaikaisseurannassa oli 242 potilasta, jotka saivat SERAPHIN-tutkimuksen kaksoissokkoutetussa vaiheessa hoitoa 10 mg:n masitentaaniannoksilla. Näistä 182 potilasta jatkoi masitentaanihoitoa avoimessa jatkotutkimuksessa (SERAPHIN OL) (DB/OL-kohortti), ja elossaolon Kaplan–Meierin estimaatit olivat 1, 2, 5, 7 ja 9 vuoden aikapisteissä vastaavasti 95 %, 89 %, 73 %, 63 % ja 53 %. Seuranta-ajan mediaani oli 5,9 vuotta.

Pediatriset potilaat

Teho pediatriassa potilailla perustuu pääasiassa ekstrapolointiin, joka tehtiin aikuisilla todettua tehokasta annosaluetta vastaavan altistuksen pohjalta, kun huomioitiin sairauden samankaltaisuus lapsilla ja aikuisilla, sekä jäljempänä kuvatussa vaiheen 3 TOMORROW-tutkimuksesta tueksi saatuihin tehoja ja turvallisuutta koskeviin tietoihin.

Vaiheen 3 avoin, satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa oli avoin yhden ryhmän jatkovaihe (TOMORROW), tehtiin masitentaanin farmakokinetiikan, tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi oireista keuhkovaltimoiden verenpainetautia (PAH) sairastavilla pediatriassa potilailla.

Ensisijainen päätetapahtuma oli farmakokineettisten ominaisuuksien selvittäminen (ks. kohta 5.2).

Keskeinen toissijainen yhdistetty päätetapahtuma oli satunnaistamisen ja tutkimuksen keskeisen jakson lopussa (end of the core period, EOCP) tehtävän käynnin välillä ilmenneeseen ensimmäiseen CEC-toimikunnan (Clinical Events Committee) vahvistamaan sairauden etenemiseen kulunut aika; sairauden etenemiseksi määriteltiin kuolema (mistä tahansa syystä), eteisseptostomia tai Pottsin suntti, keuhkonsiirtojonoon pääsy tai sairaalahoito PAH:n pahenemisen vuoksi tai PAH:n kliininen paheneminen. PAH:n kliiniseksi pahenemiseksi määriteltiin uuden PAH-spesifisen hoidon tai laskimoon annettavan diureettihoidon tai jatkuvan hapen käytön tarve tai aloittaminen JA vähintään yksi seuraavista: WHO:n toimintakykyluokan huononeminen tai pyörtymisten ilmaantuminen ensimmäistä kertaa tai paheneminen, vähintään kahden PAH-oireen ilmaantuminen ensimmäistä kertaa tai paheneminen tai suun kautta otettaviin diureetteihin reagoimattoman sydämen oikean puolen vajaatoiminnan merkkien ilmaantuminen ensimmäistä kertaa tai paheneminen.

Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat ensimmäiseen CEC-toimikunnan vahvistamaan PAH:n vuoksi tapahtuneeseen sairaalahoitoon kulunut aika ja CEC-toimikunnan vahvistamaan PAH:sta aiheutuneeseen kuolemaan kulunut aika satunnaistamisen ja tutkimuksen keskeisen jakson lopun välillä, mistä tahansa syystä aiheutuneeseen kuolemaan kulunut aika satunnaistamisen ja tutkimuksen keskeisen jakson lopun välillä sekä muutos WHO:n toimintakykyluokassa ja B-tyypin natriureettista N-terminaalista propeptidiä (NT-proBNP) koskevissa tuloksissa.

Pediatriset potilaat (ikä ≥ 2 vuodesta alle 18 vuoteen)

Yhteensä 148 potilasta, jotka olivat iältään ≥ 2 vuodesta <18 vuoteen, satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko masitentaania tai tavanomaista hoitoa. Tavanomainen hoito käsitti PAH:n epäspesifisen hoidon ja/tai enintään kaksi PAH-spesifistä lääkettä (mukaan lukien toisen endoteliinireseptoriantagonistin), pois lukien masitentaanin ja laskimoon tai ihon alle annettavat prostanoidit. Keskimääräinen ikä oli 9,8 vuotta (vaihteluväli 2,1 vuotta – 17,9 vuotta), ja 35 potilasta (23,6 %) oli iältään ≥ 2 vuodesta <6 vuoteen, 61 potilasta (41,2 %) oli iältään ≥ 6 vuodesta <12 vuoteen ja 52 potilasta (35,1 %) oli iältään 12 vuodesta <18 vuoteen. Valtaosa potilaista oli valkoihoisia (51,4 %) ja tyttöjä (59,5 %). Potilaiden WHO:n toimintakykyluokka oli I (25,0 %), II (56,1 %) tai III (18,9 %).

Yleisin etiologia tutkimuspotilasjoukossa oli idiopaattinen PAH (48,0 %) ja sen jälkeen postoperatiiviseen synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä PAH (28,4 %), sivulöydöksenä todettuun synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä PAH (17,6 %), periytyvä PAH (4,1 %) ja sidekudossairauteen liittyvä PAH (2,0 %). Sivulöydöksenä todettu synnynnäinen sydänvika käsitti tyypillisesti vain vähäiset sivulöydöksenä todetut viat, kuten oikean kammion kohonneen täyttöpaineen aiheuttavan trikuspidaaliläppävuodon, vasemman kammion kohonneen täyttöpaineen aiheuttavan trikuspidaaliläppävuodon, eteisväliseinän aukon, kammioväliseinän aukon ja avoimen valtimotiehyen, joista minkään ei katsota olevan PAH:n vaikeusastetta selittävä tekijä.

Hoidon keskimääräinen kesto satunnaistetussa tutkimuksessa oli masitentaanihoitoa saaneessa ryhmässä 183,4 viikkoa ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 130,6 viikkoa.

Masitentaanihoitoa saaneessa ryhmässä havaittiin vähemmän keskeistä toissijaista päätetapahtumaa eli CEC-toimikunnan vahvistamaa sairauden etenemistä koskevia tapahtumia (21 tapahtumaa / 73 potilasta, 29 %) verrattuna tavanomaista hoitoa saaneeseen ryhmään (24 tapahtumaa / 75 potilasta, 32 %), absoluuttisen riskin vähenemä 3 %. Riskitiheyksien suhde (HR) oli 0,828 (95 %:n LV 0,460; 1,492; kaksitahoinen ositettu p-arvo=0,567). Numeerinen muutos hyödyn suuntaan liittyi pääasiassa PAH:n kliiniseen pahenemiseen.

Muut toissijaiset tehon analyysit

Kummassakin ryhmässä havaittiin yhtä monta ensimmäiseen vahvistettuun PAH:n vuoksi tapahtuneeseen sairaalahoitoon liittyvää tapahtumaa (masitentaani 11 vs. tavanomainen hoito 11; korjattu riskitiheyksien suhde (HR)=0,912, 95 %:n LV=[0,393; 2,118]). CEC-toimikunnan vahvistamaan PAH:sta aiheutuneeseen kuolemaan ja mistä tahansa syystä aiheutuneeseen kuolemaan kuluneen ajan osalta masitentaanihoitoa saaneessa ryhmässä havaittiin yhteensä 7 kuolemaa

(joista CEC-toimikunnan arvion mukaan 6 johtui PAH:sta) verrattuna 6 kuolemaan (joista CEC-toimikunnan arvion mukaan 4 johtui PAH:sta) tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä.

Numeerisesti suuremmalla osalla masitentaaniryhmän potilaista kuin tavanomaista hoitoa saaneen ryhmän potilaista raportoitiin WHO:n toimintakykyluokka I tai II viikon 12 aikapisteessä (masitentaaniryhmässä 88,7 % verrattuna 81,7 %:iin tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä) ja viikon 24 aikapisteessä (masitentaaniryhmässä 90,0 % verrattuna 82,5 %:iin tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä).

Masitentaanihoito oli yleensä pienentänyt NT-proBNP-pitoisuuksia (pmol/l) prosentuaalisesti lähtötasosta viikon 12 aikapisteessä tavanomaista hoitoa saaneeseen ryhmään verrattuna (geometristen keskiarvojen suhde: 0,72; 95 %:n LV: 0,49; 1,05), mutta tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä (kaksitahoinen p-arvo 0,086). Ei-merkitsevyys oli vähemmän selkeää viikon 24 aikapisteessä (geometristen keskiarvojen suhde: 0,97; 95 %:n LV: 0,66; 1,43; kaksitahoinen p-arvo 0,884).

PAH3001-tutkimuksessa lisäksi 5 japanilaista potilasta (ikä ≥ 2 vuodesta alle 18 vuoteen) sai masitentaanihoitoa. PAH3001 oli vaiheen 3 avoin, yhden ryhmän monikeskustutkimus japanilaisilla pediatriisilla PAH-potilailla (ikä ≥ 3 kuukaudesta <15 vuoteen), ja se tehtiin masitentaanin farmakokinetiikan ja tehon arvioimiseksi. Iän mediaani tutkimukseen mukaan tullessa oli 9 vuotta (vaihteluväli 2 vuotta – 13 vuotta). NT-proBNP-pitoisuudessa lähtötilanteesta tapahtuneen muutoksen (fold change) mediaani oli viikon 12 aikapisteessä 1,81 (vaihteluväli 0,53–3,47) ja viikon 24 aikapisteessä 1,26 (vaihteluväli 0,52–1,90). Pinta-alan suhteutetussa keuhkoverisuonten vastuksessa (pulmonary vascular resistance index, PVRI) lähtötilanteesta tapahtuneen vähenemän mediaani viikon 24 aikapisteessä oli 0,21 WU m² (Woodin yksikköä per neliometri) (vaihteluväli 5:n vähenemä – 2,84:n lisäys).

Tehoa koskevat tulokset potilailla, jotka olivat iältään ≥ 2 vuodesta alle 18 vuoteen, olivat samankaltaisia kuin aikuisilla potilailla.

Pediatriset potilaat (ikä ≥ 1 kuukaudesta alle 2 vuoteen)

Mukaan otettiin lisäksi 11 potilasta, jotka olivat iältään ≥ 1 kuukaudesta alle 2 vuoteen ja jotka saivat masitentaania ilman satunnaistamista. Näistä 9 potilasta tuli mukaan TOMORROW-tutkimuksen avoimesta ryhmästä ja 2 japanilaista potilasta PAH3001-tutkimuksesta.

Lähtötilanteessa kuusi TOMORROW-tutkimuksesta mukaan tullutta potilasta sai parhaillaan hoitoa PDE5:n estäjällä. Potilaiden ikä mukaan tullessa oli 1,2 vuotta – 1,9 vuotta. Potilaiden WHO:n toimintakykyluokka oli joko II (4) tai I (5). Yleisin etiologia oli PAH:iin liittyvä synnynnäinen sydänvika (5 potilasta) ja sen jälkeen idiopaattinen PAH (4 potilasta). Alkuvaiheessa annettu vuorokausiannos oli 2,5 mg masitentaania, kunnes potilas täytti 2 vuotta. Kun seuranta-ajan mediaani oli 37,3 viikkoa, yhdelläkään potilaalla ei ollut todettu CEC-toimikunnan vahvistamaa sairauden etenemiseen liittyvää tapahtumaa, CEC-toimikunnan vahvistamaa sairaalahoitoa PAH:n vuoksi, CEC-toimikunnan vahvistamaa PAH:sta aiheutunutta kuolemaa eikä mistä tahansa syystä tapahtunutta kuolemaa. NT-proBNP-pitoisuudet olivat pienentyneet viikon 12 aikapisteessä 42,9 % (N = 6), viikon 24 aikapisteessä 53,2 % (N = 5) ja viikon 36 aikapisteessä 26,1 % (N = 6).

Lähtötilanteessa yksi PAH3001-tutkimuksesta mukaan tullut japanilainen potilas sai parhaillaan hoitoa PDE5:n estäjällä. Molemmat japanilaiset potilaat olivat poikia ja heidän ikänsä mukaan tullessa oli 21 kuukautta ja 22 kuukautta. Kummankin potilaan pääasiallinen etiologia oli leikkauksenjälkeinen PAH. Alkuvaiheessa annettu vuorokausiannos oli 2,5 mg masitentaania, kunnes potilas täytti 2 vuotta. Viikon 24 aikapisteessä NT-proBNP-pitoisuuksien havaittiin pienentyneen lähtötilanteesta - 3,894 pmol/l ja -16,402 pmol/l. Yhdellä potilaalla pinta-alan suhteutetun keuhkoverisuonten vastuksen vähenemä lähtötilanteesta viikon 24 aikapisteessä oli 2,64 WU m². Toisella potilaalla pinta-alan suhteutetun keuhkoverisuonten vastuksen vähenemä lähtötilanteesta määritettiin viikon 39 aikapisteessä ja se oli 5,39 WU m². Kummankin potilaan Panama-toimintakykyluokka pysyi vakaana viikkoon 52 saakka, joten heidän lähtötilanteen luokituksensa toimintakykyluokka II ja toimintakykyluokka I oli säilynyt.

Altistuksen vastaavuutta aikuisten potilaiden altistuksen kanssa ei ole varmistettu tässä ikäryhmässä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Masitentaanin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka on valtaosin dokumentoitu terveillä aikuisilla tutkittavilla. Masitentaanialtistus PAH-potilailla oli noin 1,2-kertainen verrattuna terveisiin tutkittaviin. Altistus aktiiviselle metaboliitille, joka on noin 5 kertaa vähemmän potentti kuin masitentaani, oli noin 1,3 kertaa suurempi verrattuna terveisiin tutkittaviin. Taudin vaikeusaste ei vaikuttanut masitentaanin farmakokinetiikkaan PAH-potilailla.

Toistuvan annon jälkeen masitentaanin farmakokinetiikka on suhteessa annokseen enintään 30 mg:aan asti.

Imeytyminen

Masitentaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan kalvopäällystettyjä tabletteja ja dispergoituvia tabletteja käytettäessä noin 8–9 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Tämän jälkeen masitentaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuus plasmassa pienenee hitaasti. Masitentaanin näennäinen eliminaation puoliintumisaika on noin 16 tuntia ja aktiivisen metaboliitin noin 48 tuntia.

Terveillä tutkittavilla ruoka ei vaikuta altistukseen masitentaanille eikä sen aktiiviselle metaboliitille, joten masitentaani voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Masitentaani ja sen aktiivinen metaboliitti aprositentaani sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin (> 99 %), pääasiassa albumiiniin ja vähäisemmässä määrin happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Masitentaani ja sen aktiivinen metaboliitti aprositentaani jakautuvat tehokkaasti kudoksiin näennäisen jakautumistilavuuden (V_{ss}/F) perusteella (masitentaani noin 50 l ja aprositentaani noin 40 l).

Biotransformaatio

Masitentaanilla on neljä ensisijaista metaboliareittiä. Sulfamidin oksidatiivinen depropylaatio tuottaa farmakologisesti aktiivisen metaboliitin aprositentaanin. Reaktio on riippuvainen sytokromi P450 -järjestelmästä, pääosin CYP3A4-isoentsyymistä (noin 99 %) ja vähäisemmässä määrin CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19-isoentsyymeistä. Aktiivinen metaboliitti kiertää ihmisen plasmassa ja saattaa osallistua farmakologiseen vaikutukseen. Muiden metaboliareittien tuotteilla ei ole farmakologista vaikutusta. Näissä reiteissä CYP2C9:n osuus on merkittävä ja CYP2C8:n, CYP2C19:n ja CYP3A4:n osuus on pieni.

Eliminaatio

Masitentaani eliminoituu vasta voimakkaan metaboloitumisen jälkeen. Suuri osa (noin 50 % annoksesta) erittyy virtsaan.

Vertailu kalvopäällysteisten tablettien ja dispergoituvien tablettien välillä

28 terveellä tutkittavalla tehdyssä tutkimuksessa varmistettiin 10 mg:n masitentaaniannoksen bioekvivalenssi kalvopäällystetyn tabletin ja neljän 2,5 mg:n dispergoituvan tabletin välillä.

Erityisryhmät

Iällä, sukupuolella tai etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta masitentaanin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Masitentaanialtistus kasvoi 1,3-kertaiseksi ja altistus aktiiviselle metaboliitille 1,6-kertaiseksi aikuisilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Tämän nousun ei katsota olevan kliinisesti merkittävää (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Aikuisilla tutkittavilla altistus masitentaanille pieneni 21 % ja aktiiviselle metaboliitille 20 % lievän maksan vajaatoiminnan yhteydessä, altistus masitentaanille 34 % ja aktiiviselle metaboliitille 25 % keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja masitentaanille 6 % ja aktiiviselle metaboliitille 25 % vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Tämän laskun ei katsota olevan kliinisesti merkittävää (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat (ikä $\geq$ 1 kuukaudesta alle 18 vuoteen)

Masitentaanin ja sen aktiivisen metaboliitin aprositentaanin farmakokinetiikkaa selvitettiin 52 pediatrisella potilaalla, joiden ikä oli ≥ 2 vuotta, ja 11 potilaalla, joiden ikä oli ≥ 1 kuukaudesta alle 2 vuoteen. Potilasjoukossa on mukana PAH3001-tutkimukseen osallistuneita japanilaisia potilaita (5 potilasta tutkimuksen ikäkategoriasta ≥ 2 -vuotiaat ja 2 potilasta tutkimuksen ikäkategoriasta ≥ 1 kuukauden ja alle 2 vuoden ikäiset).

Painoon perustuvat masitentaanihoito-ohjelmat johtivat pediatriassa potilailla (ikä 2 vuodesta alle 18 vuoteen) havaittuihin/simuloituihin altistuksiin, jotka olivat verrannollisia 10 mg kerran päivässä saaneilla aikuisilla PAH-potilailla ja terveillä tutkittavilla havaittujen altistusten kanssa.

Ikäryhmässä ≥ 1 kuukaudesta alle 2 vuoteen ei saavutettu masitentaanialtistuksia, jotka olisivat verrattavissa altistuksiin 10 mg kerran päivässä saaneilla aikuisilla PAH-potilailla (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koiralla masitentaani alensi verenpainetta ihmisen terapeuttisen altistuksen kaltaisilla altistuksilla. Sepelvaltimoiden intiman paksunemista havaittiin ihmisen altistukseen verrattuna 17-kertaisen altistuksen yhteydessä 4–39 hoitoviikon kuluttua. Löydöksen ei katsota olevan merkittävä ihmisille lajispesifisen herkkyyden ja turvallisuusmarginaalin perusteella.

Maksan painon suurenemista ja hepatosellulaarista hypertrofiaa havaittiin hiirillä, rotilla ja koirilla masitentaanihoidon jälkeen. Muutokset olivat valtaosin korjautuvia, ja niiden katsottiin johtuvan maksan haitattomasta sopeutumisesta lisääntyneeseen metaboliatarpeeseen.

Masitentaani aiheutti kaikkina annoksina hyvin vähäistä tai lievää nenäontelon limakalvon hyperplasiaa ja limakalvonlaisia tulehduksellisia infiltraatteja karsinogeenisuustutkimuksessa hiirillä. Nenäontelolöydöksiä ei havaittu 3 kk:n pituisessa toksisuustutkimuksessa hiirillä eikä rotta- eikä koiratutkimuksissa.

Masitentaani ei ollut genotoksista tavanomaisissa *in vitro*- ja *in vivo*-kokeissa. Masitentaani ei ollut fototoksista *in vivo* kerta-annoksen jälkeen, kun altistus oli enintään 24-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna.

Kahden vuoden pituisissa karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu karsinogeenisuutta ihmisen altistukseen verrattuna 18-kertaisen altistuksen yhteydessä rotilla eikä 116-kertaisen altistuksen yhteydessä hiirillä.

Kivesten siementiehyiden laajentumista havaittiin pitkäaikaisissa toksisuustutkimuksissa urosrotilla (turvallisuusmarginaali 11,6) ja uroskoirilla (5,8). Ilmiö oli täysin korjautuva. Kahden hoitovuoden

jälkeen kivesten siementiehyiden atrofiaa havaittiin rotilla, kun altistus oli 4-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna.

Hypospermatogeneesiä todettiin elinikäisessä karsinogeenisuustutkimuksessa rotalla ja toistuvaisannosten toksisuustutkimuksissa koirilla. Altistusten mukaiset turvallisuusmarginaalit ovat 9,7 (rotilla) ja 23 (koirilla). Hedelmällisyyttä koskeva turvallisuusmarginaali oli urosrotilla 18 ja naarasrotilla 44. Hiirillä ei havaittu kiveslöydöksiä enintään kahden vuoden hoidon jälkeen.

Masitentaani oli teratogeenista kaneille ja rotille kaikilla tutkituilla annoksilla. Kummallakin lajilla havaittiin kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia ja alaleukaluun kaaren fuusioitumiseen liittyviä poikkeavuuksia.

Masitentaanin anto naarasrotille tiineyden myöhäisvaiheen ja imetyksen aikana heikensi poikasten elossaoloa ja jälkeläisten lisääntymiskykyä, kun emon altistus oli 5-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Jälkeläiset altistuivat masitentaanille tiineyden loppuvaiheessa ja maidon välityksellä imeväiskauden aikana.

Valmisteen anto nuorille rotille syntymän jälkeen elinpäivinä 4–114 aiheutti painonnousun hidastumista, joka vaikutti sekundaarisesti kehitykseen (kivesten laskeutumisen lievä viive, korjautuva pitkien luiden kasvun hidastuminen, kiimakierron pidentyminen). Alkiokuolemien lievää lisääntymistä sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen, poikasten keskimäärän pientymistä ja kivesten ja lisäkivesten painon pientymistä havaittiin, kun altistus oli 7-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Kivesten siementiehyiden atrofiaa ja vähäisiä vaikutuksia lisääntymismuuttujiin ja sperman morfologiaan havaittiin, kun altistus oli 3,8-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Natriumtärkkelysglykolaatti
Poloksameeri 188
Povidoni K-30
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)
Lesitiini [soija] (E322)
Ksantaanikumi (E415)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus tai kirkas PVC/PVDC-läpipainopakkaus pahvipakkauksessa, jossa 15 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia ja 15 x 1 tai 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus

EU/1/25/1970/001	15 tablettia
EU/1/25/1970/002	30 tablettia
EU/1/25/1970/003	15 x 1 tablettia (yksittäispakattu)
EU/1/25/1970/004	30 x 1 tablettia (yksittäispakattu)

PVC/PVDC-läpipainopakkaus

EU/1/25/1970/005	15 tablettia
EU/1/25/1970/006	30 tablettia
EU/1/25/1970/007	15 x 1 tablettia (yksittäispakattu)
EU/1/25/1970/008	30 x 1 tablettia (yksittäispakattu)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24 syyskuu 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Puola

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Alankomaat

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaisten turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltija varmistaa kussakin jäsenvaltiossa, jossa Macitentan Accord on markkinoilla, että kaikki Macitentan Accord -valmistetta oletettavasti käyttävät potilaat saavat seuraavan koulutusmateriaalin:

- Potilaskortti.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS – 15, 30 tabletin ja 15 x 1, 30 x 1 tabletin pakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Macitentan Accord 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
masitentaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg masitentaania

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja soijalesitiiniä (E322). Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kalvopäällysteinen tabletti

15 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

15 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus

EU/1/25/1970/001
EU/1/25/1970/002
EU/1/25/1970/003
EU/1/25/1970/004

PVC/PVDC-läpipainopakkaus

EU/1/25/1970/005
EU/1/25/1970/006
EU/1/25/1970/007
EU/1/25/1970/008

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Macitentan Accord 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaukset ja yksittäispakatut läpipainopakkaukset

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Macitentan Accord 10 mg tabletit
masitentaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Suun kautta

POTILASKORTTI

Potilaskortti

Tämä kortti sisältää tärkeää turvallisuustietoa Macitentan Accord -hoidosta. Pidä kortti aina mukana ja näytä se kaikille sinua hoitaville lääkäreille.

Macitentan Accord
masitentaani

On tärkeää, että ilmoitat Macitentan Accord -hoidon aikana ilmenneestä raskaudesta tai haittavaikutuksesta heti lääkettä määränneelle lääkärille.

Hoitopaikka: _____

Läkettä määränneen lääkärin nimi: _____

Läkettä määränneen lääkärin puhelinnumero: _____

Raskaus

Macitentan Accord voi vaikuttaa haitallisesti sikiön kehitykseen. Tästä syystä Macitentan Accord -tabletteja ei saa ottaa raskauden aikana etkä saa tulla raskaaksi Macitentan Accord -hoidon aikana. Jos sinulla on keuhkovaltimoiden verenpainetauti, raskaus voi pahentaa taudin oireita vaikeasti.

Ehkäisy

Macitentan Accord -hoidon aikana on käytettävä luotettavaa raskauden ehkäisymenetelmää. Jos sinulla on kysyttävää, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Sinun on tehtävä raskaustesti ennen Macitentan Accord -hoidon aloittamista ja joka kuukausi hoidon aikana, vaikka et epäilisikään olevasi raskaana.

Muiden tämän luokan lääkkeiden tavoin Macitentan Accord voi vaikuttaa maksaan. Lääkäri otattaa ennen Macitentan Accord -hoidon aloittamista ja hoidon aikana verikokeita, joilla tutkitaan maksan toimintaa.

Maksan toimintahäiriön oireita voivat olla mm.:

- pahoinvointi (oksettava olo)
- oksentelu
- kuume
- vatsakipu
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- virtsan tummuus
- ihon kutina
- poikkeuksellinen väsymys tai uupumus
- flunssankaltaiset oireet (nivel- ja lihaskipu ja kuume)

Jos sinulla on jokin näistä oireista, ilmoita asiasta heti lääkärille. Jos sinulla on kysyttävää hoidostasi, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Macitentan Accord 10 mg kalvopäällysteiset tabletit masitentaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Macitentan Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Macitentan Accord -tabletteja
3. Miten Macitentan Accord -tabletteja käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Macitentan Accord -tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Macitentan Accord on ja mihin sitä käytetään

Macitentan Accord -tablettien vaikuttava aine masitentaani kuuluu ns. endoteliinireseptoriantagonistien lääkeryhmään.

Macitentan Accord on tarkoitettu keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH) pitkäaikaishoitoon

- aikuisille, joiden WHO:n toimintakykyluokka on II–III
- alle 18-vuotiaille lapsille, joiden paino on vähintään 40 kg ja joiden WHO:n toimintakykyluokka on II–III.

Keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa verenpaine kohoaa verisuonissa, jotka kuljettavat verta sydäimestä keuhkoihin (keuhkovaltimoissa). Keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla nämä valtimot ahtautuvat, jolloin sydän joutuu pumppaamaan verta voimakkaammin. Tämä aiheuttaa väsymystä, huimausta ja hengenahdistusta.

Macitentan Accord laajentaa keuhkovaltimoita, mikä auttaa sydäntä pumppaamaan verta niiden kautta. Tämä alentaa verenpainetta, lievittää oireita ja vaikuttaa suotuisasti taudinkulkuun.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Macitentan Accord -tabletteja

Älä ota Macitentan Accord -tabletteja

- jos olet allerginen masitentaanille, soijalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana, jos suunnittelet raskautta tai jos voit tulla raskaaksi, koska et käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää. Ks. kohta ”Raskaus ja imetys”.
- jos imetät. Ks. kohta ”Raskaus ja imetys”.
- jos sinulla on maksasairaus tai veresi maksaentsyymipitoisuudet ovat hyvin korkeat. Keskustele lääkärisi kanssa. Lääkäri päättää, sopiiko tämä lääke sinulle.

Jos jokin näistä seikoista koskee sinua, kerro siitä lääkärillesi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Macitentan Accord -tabletteja.

Lääkärin määräämät tarvittavat verikokeet:

Lääkäri määrää ennen Macitentan Accord -hoidon aloittamista ja hoidon aikana verikokeita, joilla tutkitaan seuraavat seikat:

- anemia (veren punasolujen vähäisyys)
- maksan toiminta.

Jos sinulla on anemia (veren punasolujen vähäisyys), sinulla voi olla seuraavia oireita:

- huimaus
- uupumus/huonovointisuus/heikotus
- nopea sydämen syke, sydämentykytykset
- kalpeus.

Jos sinulla on jokin näistä oireista, **ilmoita asiasta lääkärille.**

Maksan toimintahäiriön oireita voivat olla mm.:

- pahoinvointi
- oksentelu
- kuume
- vatsakipu
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- virtsan tummuus
- ihon kutina
- poikkeuksellinen väsymys tai uupumus
- flunssankaltaiset oireet (nivel- ja lihaskipu ja kuume).

Jos sinulla on jokin näistä oireista, **ilmoita asiasta heti lääkärille.**

Jos sinulla on munuaisvaivoja, keskustele lääkärin kanssa ennen Macitentan Accord -tablettien käyttöä. Masitentaani voi alentaa verenpainetta ja pienentää hemoglobiiniarvoja entisestään, jos potilaalla on munuaisvaivoja.

Jos potilaalla on keuhkolaskimoiden okklusiivinen (tukkeuttava) sairaus, PAH-lääkkeiden, kuten Macitentan Accord -tablettien, käyttö voi aiheuttaa keuhkopöhön. Jos sinulla on keuhkopöhön merkkejä Macitentan Accord -hoidon aikana, esim. äkillinen, merkittävä hengenahdistuksen voimistuminen ja hapen vähyys, **kerro asiasta heti lääkärille.** Lääkäri voi tehdä lisätutkimuksia ja määrittää, mikä hoito-ohjelma sopii sinulle parhaiten.

Lapset ja nuoret

Lääkettä ei saa antaa alle 2-vuotiaille lapsille, sillä sen tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja Macitentan Accord

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Macitentan Accord voi vaikuttaa muihin lääkkeisiin.

Macitentan Accord -tablettien tai muiden lääkkeiden vaikutukset saattavat muuttua, jos Macitentan Accord -tabletteja käytetään samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, mukaan lukien alla luetellut lääkkeet. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista:

- rifampisiini, klaritromysiini, telitromysiini, siprofloksasiini, erytromysiini (antibiootteja tulehdusten hoitoon)
- fenytoiini (kouristuskohtausten hoitoon)
- karbamatsepiini (masennus- ja epilepsialääke)

- mäkikuisma (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
- ritonaviiri, sakinaviiri (HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- nefatsodoni (masennuslääke)
- ketokonatsoli (paitsi shampoona), flukonatsoli, itrakonatsoli, mikonatsoli, vorikonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- amiodaroni (sydämenlyöntien säätelyyn)
- siklosporiini (hyljintäreaktion estoon elinsiirron jälkeen)
- diltiatseemi, verapamiili (korkean verenpaineen tai tietäntyyppisten sydänvaivojen hoitoon).

Macitentan Accord ruuan kanssa

Jos käytät piperiiniä lisäravinteena, se voi muuttaa elimistön reaktioita joihinkin lääkkeisiin, kuten Macitentan Accord -valmisteeseen. Keskustele tällaisessa tilanteessa lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Macitentan Accord voi aiheuttaa haittaa sikiölle, jos raskaus on alkanut ennen hoitoa, sen aikana tai pian hoidon jälkeen.

- Jos voit tulla raskaaksi, käytä luotettavaa raskauden ehkäisymenetelmää Macitentan Accord -hoidon aikana. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.
- Älä käytä Macitentan Accord -tabletteja, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta.
- Jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana Macitentan Accord -hoidon aikana tai lyhyen ajan (korkeintaan 1 kk:n) kuluttua Macitentan Accord -hoidon lopettamisen jälkeen, mene heti lääkäriin.

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, lääkäri pyytää sinua tekemään raskaustestin ennen Macitentan Accord -hoidon aloittamista ja säännöllisesti (kerran kuukaudessa) Macitentan Accord -hoidon aikana.

Ei tiedetä, erittykö masitentaani rintamaitoon. Älä imetä Macitentan Accord -hoidon aikana. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Hedelmällisyys

Jos olet Macitentan Accord -valmistetta käyttävä mies, on mahdollista, että tämä lääke voi vähentää siittiöiden määrää. Jos sinulla on tästä kysyttävää tai tämä huolestuttaa sinua, käänny lääkärin puoleen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Macitentan Accord voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten päänsärkyä ja verenpaineen alenemista (lueteltu kohdassa 4), ja myös keuhkovaltimoiden verenpainetaudin oireet voivat heikentää ajokykyä tai kykyä käyttää koneita.

Macitentan Accord sisältää laktoosia, soijalesitiiniä ja natriumia

Macitentan Accord sisältää laktoosia (eräs sokeri). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Macitentan Accord sisältää soijalesitiiniä. Jos olet allerginen soijalle, älä käytä tätä lääkettä (ks. kohta 2, Älä ota Macitentan Accord -tabletteja).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Macitentan Accord -tabletteja käytetään

Macitentan Accord -tabletteja saa määrätä vain keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon perehtynyt lääkäri.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Aikuiset ja alle 18-vuotiaat, vähintään 40 kg:n painoiset lapset

Suosittelun annos on yksi Macitentan Accord 10 mg tabletti kerran vuorokaudessa. Nielaise tabletti kokonaisuutena vesilasillisen kera. Tablettia ei saa pureskella eikä murtaa. Lääkkeen voi ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletti kannattaa ottaa samaan aikaan joka päivä.

Alle 40 kg:n painoisille lapsille on käytettävä muita valmisteita.

Jos otat enemmän Macitentan Accord -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, sinulla voi esiintyä päänsärkyä, pahoinvointia tai oksentelua. Kysy neuvoa lääkäriltä.

Jos unohdat ottaa Macitentan Accord -tabletteja

Jos unohdat ottaa Macitentan Accord -tabletin, ota annos heti kun muistat ja jatka tablettien ottoa tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Macitentan Accord -tablettien oton

Macitentan Accord -hoitoa on jatkettava, jotta keuhkovaltimoiden verenpainetauti pysyy hallinnassa. Älä lopeta Macitentan Accord -hoitoa ilman lääkärin lupaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Melko harvinaiset vakavat haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Allergiset reaktiot (silmien, kasvojen, huulten, kielen tai nielun alueen turvotus, kutina ja/tai ihottuma).

Jos huomaat näitä oireita, kerro asiasta heti lääkärille.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- Anemia (veren punasolujen vähäisyys) tai hemoglobiiniarvon lasku
- Päänsärky
- Keuhkoputkentulehdus
- Nenänielutulehdus
- Turvotus, etenkin nilkoissa ja jalkaterissä.

Yleiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Nielutulehdus
- Influenssa
- Virtsatieinfektio (virtsarakkoinfektio)
- Verenpaineen aleneminen
- Nenän tukkoisuus
- Maksa-arvojen suureneminen
- Leukopenia (veren valkosolujen määrän pieneneminen)
- Trombosytopenia (verihiutaleiden määrän pieneneminen)
- Punastuminen (ihon punoitus)

- Lisääntynyt kohtuverenvuoto.

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Edellä mainittuja haittavaikutuksia voi ilmaantua myös lapsille. Muita lapsilla hyvin yleisesti havaittuja haittavaikutuksia ovat ylähengitysteiden infektiot (nenän sivuonteloiden tai nielun infektio) ja maha-suolitulehdus (mahalaukun ja suoliston tulehdus). Nuhaa (nenän kutina, vuotaminen tai tukkoisuus) lapsilla havaittiin yleisesti.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Macitentan Accord -tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Macitentan Accord -valmistetta pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Macitentan Accord sisältää

Vaikuttava aine on masitentaani. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg masitentaania.

- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa (E460), natriumtärkkelysglykolaatti, poloksameeri 188, povidoni K-30 ja magnesiumstearaatti.
- Päällyste: polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), lesitiini [soija] (E322) ja ksantaanikumi (E415).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Macitentan Accord 10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella kaiverrus ”NL” ja toinen puoli on tyhjä.

Macitentan Accord -valmistetta on saatavana 10 mg:n kalvopäällysteisinä tabletteina kirkkaissa PVC/PE/PVDC-läpipainopakkauksissa tai kirkkaissa PVC/PVDC-läpipainopakkauksissa pahvipakkauksessa, jossa 15 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia ja 15 x 1 tai 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Espanja

Valmistaja

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Puola

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Alankomaat

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.