

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Opsumit 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 noin 37 mg laktoosia (monohydraattina) ja noin 0,06 mg soijalesitiiniä (E322).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

5,5 mm, pyöreä, kaksoiskupera, valkoinen tai luonnonvalkoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on molemmilla puolilla kaiverrus ”10”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Opsumit on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa keuhkovaltimoiden verenpaineaudin (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH) pitkäaikaishoitoon WHO:n toimintakykyluokkaan II–III kuuluville aikuispotilaille.

Teho on osoitettu PAH-populaatiossa, jonka potilailla oli idiopaattinen ja perinnöllinen PAH, sidekudossairauksiin liittyvä PAH sekä korjattuun yksinkertaiseen synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä PAH (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Suosittelun annos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

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. Opsumit-hoitoa 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. Opsumitin käyttöä ei suositella dialyysihoidon saaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Masitentaanin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

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

Opsumit otetaan joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä. Jos Opsumit-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.

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:oon ja endoteliinireseptoriantagonisteihin on liittynyt maksan aminotransferaasiarvojen (ASAT ja ALAT) nousua. Opsumitia 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. Maksaentsyymikokeet on tehtävä ennen Opsumitin 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), Opsumitin käyttö on lopetettava.

Jos maksaentsyymiarvot normalisoituvat, Opsumitin 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 anemisoitumisia. Opsumitin 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 potilailta, 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, Opsumit-hoito 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 Opsumit-hoidon lopettamisesta. Kuukausittaiset raskaustestit Opsumit-hoidon 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, karbamatsapiinin 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 dialyysihoidon aikana ei ole kokemusta, joten Opsumitia ei suositella dialyysipotilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Apuaineet

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

Opsumit sisältää soijalesitiiniä. Jos potilas on yliherkkä soijalle, Opsumitia ei pidä käyttää (ks. kohta 4.3).

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 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 CYP450-entsyymejä kliinisesti merkittävästi.

Masitentaani ja sen aktiivinen metaboliitti eivät kliinisesti merkittävänä pitoisuuksinaan estä maksan ja munuaisten soluunotto proteiineja (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 merkittävänä pitoisuuksinaan estä maksan ja munuaisten ulosvirtauspumppeja (mukaan lukien monilääkeresistenssiproteiini [P-gp, MDR-1] ja monilääke- ja toksiinipoistajat [MATE1 ja MATE2-K]). Masitentaani ei ole P-gp/MDR-1:n substraatti.

Masitentaanilla ja sen aktiivisella metaboliitilla ei ole kliinisesti merkittävänä pitoisuuksinaan yhteisvaikutuksia maksan sappisuolojen kuljetukseen vaikuttavien proteiinien eli sappisuolojen poistopumpun (BSEP) eikä natriumriippuvaisen taurokolaatin kuljettajapolypeptidin (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 aktiivisen metaboliitin altistukseen. 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. Masitentaanin aktiivisen metaboliitin altistus 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 varfariinikerta-annoksen jälkeen. Masitentaanilla ei ollut vaikutusta varfariinin INR-arvoon kohdistuvaan farmakodynaamiseen vaikutukseen. Varfariinilla ei ollut vaikutusta masitentaanin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

Sildenafilfiili: Vakaan tilan sildenafilfiilialtistus (20 mg kolmesti vuorokaudessa) kasvoi 15 % samanaikaisen masitentaanihoidon (10 mg kerran vuorokaudessa) aikana. Sildenafilfiili (CYP3A4:n substraatti) ei vaikuttanut masitentaanin farmakokinetiikkaan, mutta masitentaanin aktiivisen metaboliitin altistus pieneni 15 %. Näiden muutosten ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä. Masitentaanin ja sildenafilfiilin yhdistelmän teho ja turvallisuus osoitettiin PAH-potilaille lumekontrolloidussa tutkimuksessa.

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

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet: Masitentaani (10 mg kerran vuorokaudessa) ei vaikuttanut oraalisten ehkäisymenetelmien 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).

Pediatriiset 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, Opsumit-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 Opsumit-hoidon lopettamisesta. Kuukausittaiset raskaustestit Opsumit-hoidon 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. Opsumit 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. Opsumit 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

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat nenänielutulehdus (14 %), päänsärky (13,6 %) ja anemia (13,2 %, ks. kohta 4.4). Suurin osa haittavaikutuksista on vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikkeitä.

Haittavaikutustaulukko

Masitentaanin turvallisuutta on arvioitu lumekontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa 742 potilaan hoidossa, joilla on 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 markkinoille tulon 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 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	Yliherkkyysoireet (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
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Turvotus, nesteretentio ³

¹ Tiedot perustuvat yhdistettyihin lumekontrolloituihin tutkimuksiin.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

³ Endoteliinireseptoriantagonistien, mukaan lukien masitentaanin, käyttöön on liittynyt turvotusta/nesteretentiota. Kaksoissokkoutetussa pitkäaikaistutkimuksessa PAH-potilailla turvotushaittatapahtumien ilmaantuvuus oli masitentaani 10 mg -ryhmässä 21,9 % ja lumeryhmässä 20,5 %. Kaksoissokkoutetussa idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla ääreisosien turvotusta koskevien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli masitentaanihoitoryhmässä 11,8 % ja lumehoitoryhmässä 6,8 %. Kahdessa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli systeemiseen skleroosiin liittyviä haavaumia sormissa, 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 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 tutkimuksessa PAH-potilailla masitentaaniin (10 mg) liittyi keskimäärin 1 g/dl hemoglobiinipitoisuuden lasku verrattuna lumeeseen. Hemoglobiinipitoisuus laski lähtötilanteesta alle arvon 10 g/dl 8,7 %:lla masitentaani 10 mg -ryhmässä ja 3,4 %:lla lumeryhmässä.

⁶ Valkosolut

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

⁷ Verihiutaleet

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

Pitkäaikainen turvallisuus

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

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

Masitentaanin turvallisuutta lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Masitentaania on annettu enintään 600 mg:n kerta-annoksia terveille 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-järjestelmän aktivaatiota, 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 toisiohjaajajärjestelmien 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 sairastavuuteen ja kuolleisuuteen kohdistuvaa pitkäaikaisvaikutusta.

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

Ensisijainen päätetapahtuma oli ensimmäiseen sairastavuus- tai kuolleisuustapahtumaan kulunut aika kaksoissokkoutetun hoidon päättymiseen asti. Määritelmä oli kuolema, eteisseptomia, keuhkonsiirto, laskimoon (i.v.) tai ihon alle (s.c.) annettavan prostanoidihoito 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 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-vuotiasta potilasta, 706 18-74-vuotiasta ja 16 vähintään 75-vuotiasta). Valtaosa tutkittavista oli valkoihoisia (55 %) ja naisia (77 %). Noin 52 % kuului WHO:n toimintakykyluokkaan II, 46 % luokkaan III ja 2 % luokkaan IV.

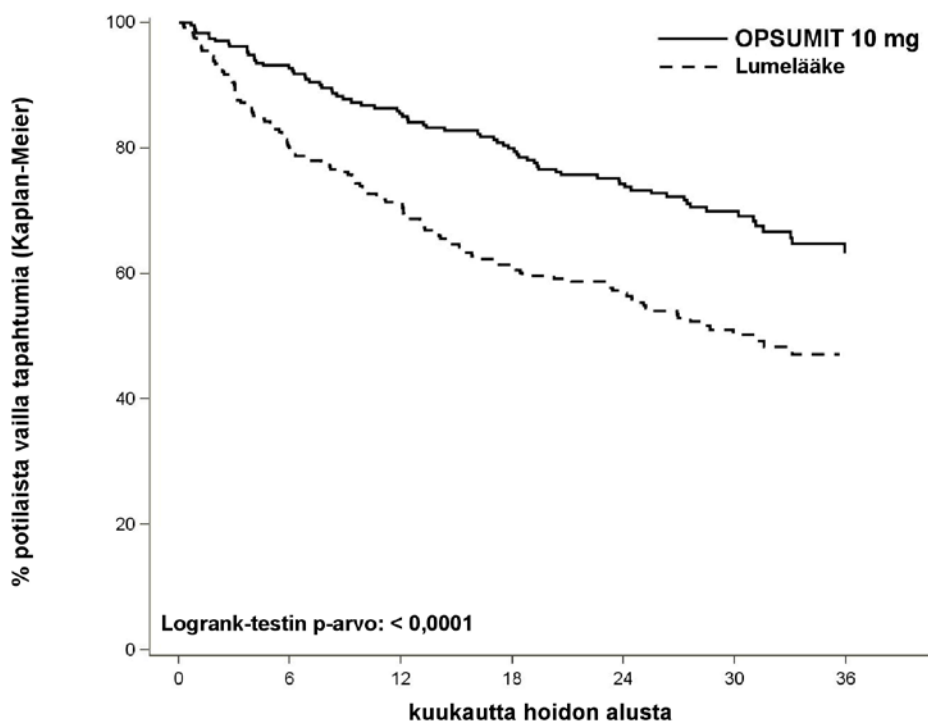
Idiopaattinen ja perinnöllinen PAH olivat yleisimmät etiologiat tutkimuspopulaatiossa (57 %). Seuraavaksi yleisimpiä olivat sidekudostaudista johtuva PAH (31 %), korjattuun yksinkertaiseen synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä PAH (8 %) ja muihin syihin liittyvä PAH (lääkevalmisteet ja toksiinit [3 %] ja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

Hoitotuloksen päätetapahtumat

Masitentaanihoito (10 mg) pienensi yhdistetyn sairastavuus- ja kuolleisuuspäätetapahtuman riskiä 45 % (riskisuhde [HR] 0,55; 97,5 % 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 ensisijaiseen päätetapahtumaan 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 sairastavuus-kuolleisuustapahtumasta SERAPHIN-tutkimuksessa



Riskipotilaiden määrä

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

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 % LV)	HR ^a (97,5 % LV)	Log-rank p-arvo
Sairastavuus-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 %			

^a = perustuu Coxin suhteellisen riskin malliin
^b = % potilaista, joilla tapahtuma 36 kk kohdalla = 100 × (1 - KM-estimaatti)
^c = kokonaiskuolleisuus 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 % LV 0,46-1,28).

Hoidon päättymiseen mennessä tapahtuvan PAH:oon liittyvän kuoleman tai sairaalahoidon riski pieneni 50 % (HR 0,50; 97,5 % 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 (absoluuttinen riskin pienenemä = 15,2 %) oli joutunut sairaalahoitoon PAH:n takia tai kuollut PAH:oon liittyvään syyhyn.

Oirepäätetapahtumat

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

Masitentaanihoito (10 mg) paransi kuukauden 6 kohdalla WHO:n toimintakykyluokan kohentumisen mahdollisuutta 74 % verrattuna lumeeseen (riskisuhde 1,74; 97,5 % 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 keuhkojen verisuonivastus pieneni 36,5 % (mediaani, 97,5 % LV 21,7-49,2 %) ja sydämen minuuttitilavuusindeksi suureni 0,58 l/min/m² (97,5 % 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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset masitentaanin käytöstä PAH-potilasryhmän hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Masitentaanin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka on valtaosin dokumentoitu terveillä tutkittavilla. Masitentaanialtistus PAH-potilailla oli noin 1,2-kertainen verrattuna terveisiin tutkittaviin. Altistus aktiiviselle metaboliitille, joka on noin 5 kertaa vähemmän potenti 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 asti.

Imeytyminen

Masitentaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 8 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 48 tuntia.

Terveillä tutkittavilla ruoka ei vaikuta masitentaanin eikä sen aktiivisen metaboliitin altistukseen, joten masitentaani voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Masitentaani ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin (> 99 %), pääasiassa albumiiniin ja vähäisemmässä määrin happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Masitentaani ja sen aktiivinen metaboliitti ACT-132577 jakautuvat tehokkaasti kudoksiin näennäisen jakautumistilavuuden (V_{ss}/F) perusteella (masitentaani noin 50 l ja ACT-132577 noin 40 l).

Biotransformaatio

Masitentaanilla on neljä ensisijaista metaboliareittiä. Sulfamidin oksidatiivinen depropylaatio tuottaa farmakologisesti aktiivisen metaboliitin. Reaktio on riippuvainen CYP450-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.

Erytisryhmät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Masitentaanin altistus pieneni 21 % ja aktiivisen metaboliitin 20 % lievässä maksan vajaatoiminnassa, masitentaanin altistus 34 % ja aktiivisen metaboliitin 25 % keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa ja masitentaanin altistus 6 % ja aktiivisen metaboliitin 25 % vaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Tämän laskun ei katsota olevan kliinisesti merkittävää (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koiralla masitentaani alensi verenpainetta ihmisen terapeuttisen altistuksen kaltaisina pitoisuuksina. 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 masitentaanin hoidon jälkeen. Muutokset olivat valtaosin korjautuvia, ja niiden katsottiin johtuvan maksan haitattomasta sopeutumisesta lisääntyneeseen metaboliaan.

Masitentaani aiheutti kaikkina annoksina hyvin vähäistä tai lievää nenäontelon limakalvon hyperplasiaa ja limakalvonalaista tulehduksellisia infiltraatteja karsinogeenisuustutkimuksessa hiirillä. Nenäontelolöydöksiä ei havaittu 3 kk 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 (rotta) ja 23 (koira). 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 fuusion 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.

Postnataalinen hoito elinpäivinä 4-114 aiheutti nuorille rotille 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 pienentymistä ja kivesten ja lisäkivesten painon pienentymistä 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 (E460i)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Povidoni K-30

Magnesiumstearaatti (E572)

Polysorbaatti 80 (E433)

Kalvopäällyste

Poly(vinyylialkoholi) (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Talkki (E553b)

Soijalesitiini (E322)

Ksantaanikumi (E415)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Valkoinen, läpinäkymätön PVC/PE/PVdC/Alumiini-läpipainopakkaus pahvipakkauksessa, jossa 15 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. joulukuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. elokuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12/2022

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