

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL- PRODOTT MEDIĊINALI

Ekterly 300 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' sebetralstat.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli bikonvessi sofor b'forma ovali (bejn wiehied u ieħor 15 mm x 9 mm) imnaqqxa bil-logo ta' KalVista "K" fuq naħa waħda u "300" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ekterly huwa indikat għal trattament sintomatiku ta' attakki akuti ta' anġjoedema ereditarja (HAE, hereditary angioedema) f'adulti u adolexxenti li għandhom 12-il sena u aktar.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Id-deċiżjoni li jinbada trattament b'sebetralstat orali għandha tittiehed minn professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti b'HAE.

Pożoloġija

Adulti u adolexxenti li għandhom 12-il sena u aktar

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 300 mg ta' Ekterly li tingħata mal-ewwel rikonoxximent ta' attakk. Doża oħra tista' tittiehed 3 sigħat wara l-ewwel doża jekk ir-rispons ma jkunx adegwat, jew jekk is-sintomi jmorru għall-agħar jew jerġghu jsehħu. M'għandhomx jinghataw aktar minn żewġ doži f'perjodu ta' 24 siegħa.

Pazjenti b'CI-INH HAE (nCI INH) normali

Għandha tingħata konsiderazzjoni għat-twaqqif tat-trattament f'pazjenti b'C1-INH HAE (nC1-INH) normali jekk ir-rispons kliniku ma jiġix osservat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti li jkollhom aktar minn 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (Child-Pugh A jew B).

L-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 5.2). F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied li qed jiehdu inibitur qawwi ta' CYP3A4, hija rakkomandata doża waħda ta' 300 mg meta jkun qed jiġi ttrattat attakk ta' HAE (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti li qed jiehdu indutturi ta' CYP3A4

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża meta jkun qed jittiehdu indutturi dgħajfa ta' CYP3A4. F'pazjenti li jkun qed jiehdu indutturi moderati jew qawwi ta' CYP3A4, hija rakkomandata doża waħda ta' 900 mg (3 x 300 mg pilloli) meta jkun qed jiġi ttrattat attakk ta' HAE (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Ekterly huwa maħsub għal użu orali.

Il-pilloli miksija b'rita jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Attakki fil-laringi

Wara t-trattament ta' attacchi fil-laringi, il-pazjenti għandhom ifittxu attenzjoni medika minnufih. Jekk is-sintomi tal-attakki fil-laringi jmorru għall-agħar wara t-trattament, il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati f'istituzzjoni medika xierqa.

Inibitur tal-esterase C1 normali (nC1-INH)

M'hemm l-ebda data disponibbli dwar l-użu ta' Ekterly f'pazjenti b'HAE b'nC1-INH.

Xi sottokategoriji ta' HAE b'nC1-INH jistgħu ma jurux rispons għat-trattament minhabba mogħdijiet alternattivi li ma jinkludux l-attivazzjoni ta' kallikrein fil-plażma. Huwa rakkomandat li jitwettag ittestjar ġenetiku, jekk disponibbli, skont il-linji gwida tal-HAE attwali, u biex jiġi mwaqqaf it-trattament jekk ir-rispons kliniku ma jiġix osservat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Titwil tal-QT

Fi prova klinika ddedikata għall-valutazzjoni ta' parametri kardjaċi f'individwi f'saħħithom, ġie identifikat potenzjal ta' sebetralstat li jestendi l-intervall QT iżda f'konċentrazzjonijiet għoljin biss li mhuwiex mistennija li jintlaħqu bid-doża rakkomandata. M'hemm l-ebda data disponibbli għall-użu ta' sebetralstat f'pazjenti b'fatturi ta' riskju indipendenti għat-titwil tal-QT bħal titwil tal-QT magħruf li kien jeżisti minn qabel (jew akkwizit jew kongenitali), disturbi fl-elettroliti, indeboliment tal-fwied, użu konkomitanti ta' mediċini li jinteraġixxu mal-metaboliżmu ta' sebetralstat jew użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali oħrajn magħrufa li jtaflu l-QT. Hija rakkomandata l-kawtela dwar ir-riskju ta' titwil tal-QT f'dawn il-pazjenti, speċjalment f'pazjenti li għandhom aktar minn fattur ta' riskju wieħed (ara sezzjoni 5.1).

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq sebetralstat

Sebetralstat huwa substrat ta' CYP3A4

Itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4, zied is- C_{max} ta' sebetralstat b'135% u l-AUC b'420%. L-inibitur moderat ta' CYP3A4 verapamil zied is- C_{max} ta' sebetralstat b'76% u l-AUC b'102%. L-għoti flimkien mal-inibitur dgħajjef ta' CYP3A4 cimetidine ma kkawża l-ebda bidla fl-esponiment ta' sebetralstat. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża meta jkun qed jittieħdu inibituri ta' CYP3A4.

Phenytoin, induttur qawwi ta' CYP3A4, naqqas is- C_{max} ta' sebetralstat b'66% u l-AUC b'83%. L-induttur moderat ta' CYP3A4 efavirenz naqqas is- C_{max} ta' sebetralstat b'63% u l-AUC b'79%. L-għoti flimkien mal-induttur dgħajjef ta' CYP3A4 modafinil ma kkawża l-ebda bidla klinikament rilevanti fl-esponiment ta' sebetralstat. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża meta jkun qed jittieħdu indutturi dgħajfa ta' CYP3A4.

F'pazjenti li qed jieħdu indutturi qawwjin jew moderati ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, efavirenz, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital), huwa rakkomandat li attakk ta' HAE jiġi ttrattat b'doża ta' 900 mg (3 x 300 mg pilloli).

F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied li qed jieħdu inibitur qawwi ta' CYP3A4 (eż. erythromycin, clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, ritonavir) hija rakkomandata doża waħda ta' 300 mg meta jkun qed jiġi ttrattat attakk ta' HAE.

Sustanzi li jnaqqsu l-Aċidu Gastriku

Ma sar ebda studju dedikat dwar l-interazzjoni bejn il-mediċini (DDI, drug-drug interaction) *in vivo* b'sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku. Għalhekk, l-effett ta' sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku fuq il-farmakokinetika ta' sebetralstat mhuwiex magħruf. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta Ekterly jingħata flimkien ma' sustanzi li jimmodifikaw il-pH gastrika bħal antaċidi, inibituri tal-pompa tal-proton, u antagonisti tar-riċettur ta' histamine 2.

L-effetti ta' sebetralstat fuq prodotti mediċinali ohra

Ma saru ebda studji kliniċi dwar id-DDI li jevalwaw l-effett ta' sebetralstat fuq prodotti mediċinali ohra.

Data in vitro tissuggerixxi li sebetralstat jista' jinibixxi CYP2C9, UGT1A4 u UGT1A9, u t-trasportaturi OCT2, OATP1B3, MATE1, u MATE2-K. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet attwalment mhix magħrufa. L-għoti ta' sebetralstat flimkien ma' substrati ta' dawn l-enzimi u t-trasportaturi li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq (eż., warfarin, mycophenolic acid, cyclosporine, tacrolimus) għandu jiġi evitat sakemm ma jkunx klinikament meħtieġ minhabba r-riskju ta' esponiment farmakokinetiku akbar ta' dawn il-mediċini mogħtija flimkien u għalhekk, ta' tossiċità. Jekk l-għoti flimkien ma jistax jiġi evitat, huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku mill-qrib, meta dan ikun possibbli.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'Ekterly u għal perjodu sa 24 jum wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx data dwar l-użu ta' Ekterly f' nisa tqal. Studji f' annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Ekterly għandu jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu (eż. għat-trattament ta' attakki fil-laringi potenzjalment ta' theddida għall-ħajja).

Treddigh

Mhux magħruf jekk sebetralstat jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Data farmakodinamika/tossikoloġika fl-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' sebetralstat u/jew il-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara 5.3).

Ir-riskju għat-tarbija li qed tiġi mreddgħa ma jistax jiġi eskluż.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Ekterly, jew twaqqafx it-treddigh għal 24 siegħa wara li tiehu Ekterly, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemmx data dwar l-effetti ta' Ekterly fuq il-fertilità fil-bniedem. Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-fertilità fi studji fl-annimali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ekterly għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Ġie rrapportat sturdament wara l-użu ta' Ekterly. Dan is-sintomu jista' jsehh ukoll bħala riżultat ta' attakk ta' HAE. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux jew ma jhaddmux magni jekk iħossuhom storduti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ekterly ingħata lil total ta' 411-il individwu f'saħħithom u lil 239 pazjent b'angjoedema ereditarja. Fi provi kliniċi użati għar-registrazzjoni, 1945 attakk tal-HAE ġew ittratti b'Ekterly.

Ir-reazzjoni avversa l-aktar komuni f'pazjenti b'HAE ttrattati b'Ekterly hija wġiġh ta' ras (irrapportata minn 9.2% tal-pazjenti). L-avvenimenti rrapportati ta' wġiġh ta' ras ġeneralment kienu hfief għal moderati fis-severità, mhux serji u għaddew mingħajr intervent ulterjuri.

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi kollha elenkati fit-tabella hawn taht hi definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari hafna ($< 1/10\ 000$).

Tabella 1. Sommarju tar-reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjoni Avversa	Frekwenza
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugigh ta' ras	Komuni
	Sturdament	Komuni
Disturbi gastro-intestinali	Rimettar	Komuni
	Dardir	Komuni
	Ugigh addominali*	Komuni
	Dijarea	Komuni
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugigh fid-dahar	Komuni
Disturbi vaskulari	Fawra	Komuni

* Jinkludi avvenimenti ta' ugigh addominali u ugigh addominali fin-naħa ta' fuq.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi 32 pazjent adolexxenti li kellhom minn 12 sa < 18 -il sena, total ta' 390 attackki ta' HAE ġew ittrattati b'sebetralstat. Il-profil tas-sigurtà kien simili għal dak osservat fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma ġie rappurtat l-ebda każ ta' doża eċċessiva fil-provi kliniċi. Ma hemmx informazzjoni disponibbli biex jiġu identifikati sinjali u sintomi potenzjali ta' doża eċċessiva. Jekk isehħu s-sintomi, huwa rakkomandat trattament sintomatiku. M'hemmx antidotu disponibbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi ematoloġiċi oħra, mediċini użati f' angjoedema ereditarja, Kodiċi ATC: B06AC08.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Sebetralstat huwa inibitur kompetittiv, reversibbli ta' kallikrein fil-plażma (PKa). Billi jinibixxi l-PKa, sebetralstat jimblokka l-qsim ta' kininogen b'piż molekulari għoli (HK) u l-ġenerazzjoni sussegwenti ta' bradykinin (BK), u b'hekk iwaqqaf il-progressjoni ta' attackk ta' HAE li huwa assoċjat ma' żieda fil-permeabbiltà vaskulari u l-formazzjoni tal-edemi. Sebetralstat jissopprimi wkoll l-attivazzjoni ta' mekkaniżmu ta' feedback pożittiv tas-sistema kallikrein-kinin (KKS, kallikrein-kinin system), u b'hekk inaqqas il-fattur XIIa (FXIIa) u l-produzzjoni tal-PKa addizzjonali.

Effikaċja klinika u sigurtà

Prova KONFIDENT

L-effikaċja ta' Ekterly għat-trattament ta' attackki ta' HAE f'pazjenti adulti u adolexxenti li kellhom minn 12-il sena 'l fuq giet studjata fil-prova KONFIDENT, disinn inkroċjat bi tliet modi fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, u kkontrollat bil-plaċebo.

Total ta' 110 pazjenti ttrattaw 264 attackki. L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 39.5 sena u kienet tvarja bejn 13 sa 74 sena. Dan kien notevolment jinkludi 13-il adolexxent [11.8%] u 4 [3.6%] pazjenti anzjani biss. Pazjenti b'tip 1 ta' HAE (101 pazjent [91.8%]) u b'tip 2 (9 pazjenti [8.2%]) kienu rappreżentati fil-prova. Il-pazjenti dahlu fil-prova jew billi kienu qed jiehdu trattament fuq talba konvenzjonali (86 [78.2%]) jew trattament profilattiku fit-tul (24 [21.8%]). Il-karatteristiċi fil-linja bażi tal-attackki ttrattati kienu jinkludu s-severitajiet kollha tal-attackki (113 [42.8%] kienu ħfief, 102 [38.6%] kienu moderati, 38 [14.4%] kienu severi u 7 [2.7%] kienu severi ħafna) u l-postijiet kollha anatomiċi (142 [53.8%] taħt il-gilda, 120 [45.5%] mukożali (li minnhom 8 [3%] kienu fil-laringi)).

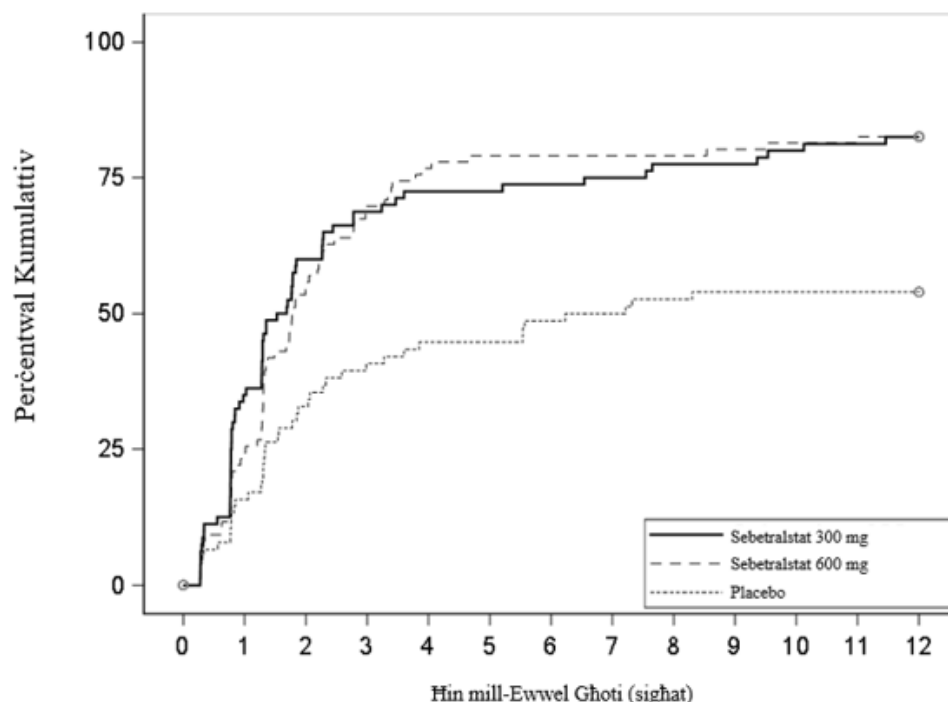
Il-ħin medjan għat-trattament (IQR) kien 41 (6 sa 140) minuta.

Mill-264 attackk ittrattati, 87 ġew ittrattati bi 300 mg sebetralstat, 93 ġew ittrattati b'600 mg sebetralstat, u 84 ġew ittrattati bi plaċebo. Wara t-trattament ta' kull attackk, wara mill-inqas 3 sigħat, doża addizzjonali tista' tittiehed kif iddeterminat mill-pazjent jekk ikun hemm bżonn abbażi tas-sintomi.

Il-punt ta' tmiem tal-effikaċja primarja kien il-ħin għall-bidu ta' solliet tas-sintomi, definit bħala mill-inqas "ftit aħjar" (żewġ punti ta' ħin wara xulxin) fi żmien 12-il siegħa wara l-ewwel għoti ta' sebetralstat, kif evalwat bl-użu tal-Impressjoni tal-Bidla Globali Rappurtata mill-Pazjent (PGI-C, Patient Reported Global Impression of Change) Il-PGI-C kienet teħtieġ lill-pazjenti jevalwaw is-sintomi tal-attackk tagħhom billi jużaw skala ta' seba' punti ("ħafna aghar" għal "ħafna aħjar"). Biex jinkiseb il-punt ta' tmiem primarju, pazjent kellu jirrapporta rispons pożittiv u sostnut ta' mill-inqas żewġ punti ta' ħin wara xulxin ta' "ftit aħjar" fuq il-PGI-C fi żmien 12-il siegħa.

Kien hemm ħin aktar mgħaġġel statistikament sinifikanti sal-bidu tas-solliet tas-sintomi għal 300 mg sebetralstat ($p < 0.0001$ aġġustat skont Bonferroni) u 600 mg sebetralstat ($p < 0.0013$ aġġustat skont Bonferroni) meta mqabbel mal-plaċebo (Figura 1).

Figura 1. Prova KONFIDENT – Dijagramma Kaplan-Meier għall-hin sal-bidu tas-solliet tas-sintomi fi żmien 12-il siegħa mid-dożaġġ

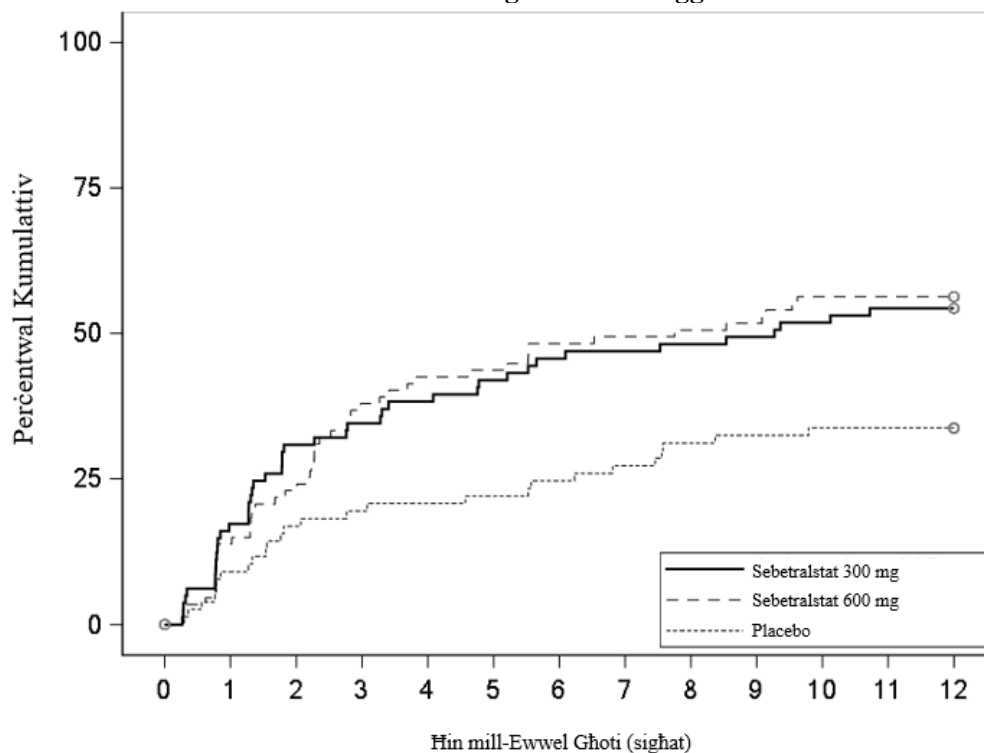


Il-proporzjonijiet ta' pazjenti li ħadu t-tieni doża fi żmien 12-il siegħa kienu 29.9% u 37.6% għal 300 mg sebetralstat u 600 mg sebetralstat rispettivament, li kien aktar baxx mill-placebo, 48.8%. Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu l-punt ta' tmiem primarju mingħajr it-tieni għoti jew qabel it-tieni għoti ta' 300 mg sebetralstat jew 600 mg sebetralstat kien 93.9% u 95.8%, rispettivament.

L-ewwel punt ta' tmiem sekondarju ewlieni kien il-hin sal-ewwel inċidenza ta' tnaqqis fis-severità mil-linja bażi (żewġ punti ta' hin wara xulxin) fi żmien 12-il siegħa mill-ewwel għoti ta' sebetralstat fuq l-Impressjoni ta' Severità Globali tal-Pazjent (PGI-S, Patient Global Impression of Severity). Il-PGI-S kienet teħtieġ lill-pazjenti jevalwaw is-sintomi tal-attakk tagħhom billi jużaw skala ta' hames punti ("xejn" sa "sever ħafna"). Biex jinkiseb l-ewwel punt ta' tmiem sekondarju ewlieni, pazjent kellu jirrapporta tnaqqis pożittiv u sostnut ta' mill-inqas pass wieħed fuq il-PGI-S fi żmien 12-il siegħa.

Kien hemm hin aktar mghaġġel statistikament sinifikanti għat-tnaqqis fis-severità għal 300 mg sebetralstat ($p = 0.0036$ agġustat skont Bonferroni) u 600 mg sebetralstat ($p = 0.0032$ agġustat skont Bonferroni) meta mqabbel mal-placebo (Figura 2).

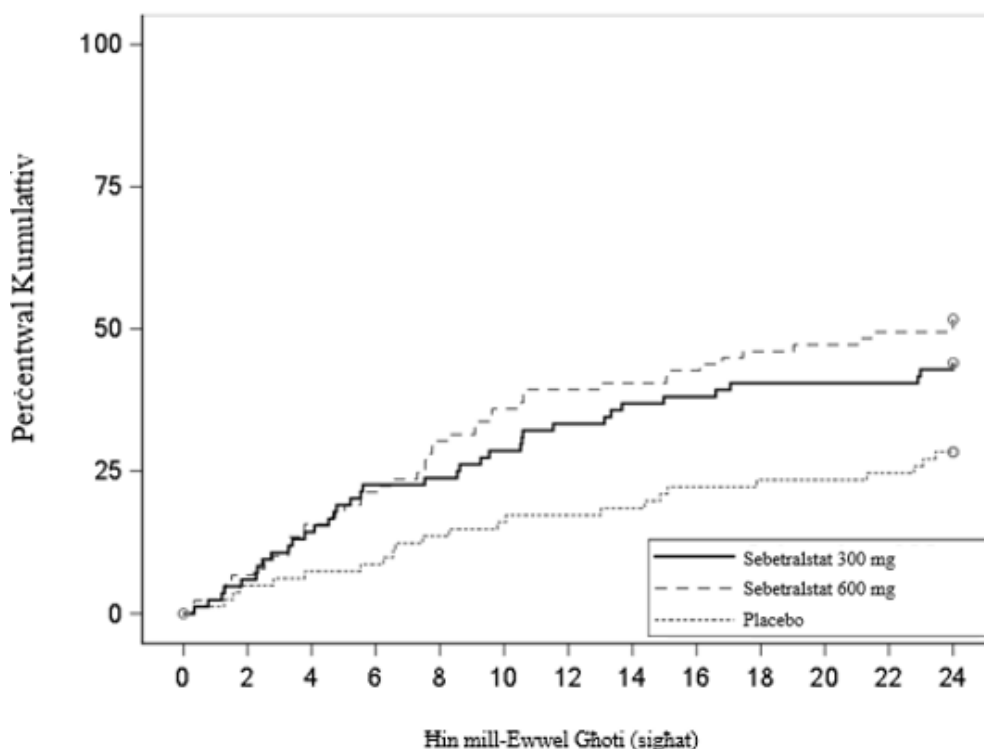
Figura 2. Prova KONFIDENT – Dijagramma Kaplan-Meier għall-hin sat-tnaqqis fis-severità fi żmien 12-il siegħa mid-dożaġġ



It-tieni punt ta' tmiem sekondarju ewlieni kien il-hin sa fejqan komplut mill-attakki definit fuq il-PGI-S fi żmien 24 siegħa mid-dożaġġ. Biex jikseb it-tieni punt ta' tmiem sekondarju ewlieni, pazjent kellu jirrapporta “xejn” fuq il-PGI-S fi żmien 24 siegħa.

Kien hemm hin aktar mġaġġel statistikament sinifikanti għal fejqan komplut mill-attakki għal 300 mg sebetralstat ($p = 0.0022$ agġustat skont Bonferroni) u 600 mg sebetralstat (agġustat skont Bonferroni $p < 0.0001$) meta mqabbel mal-placebo (Figura 3).

Figura 3. Prova KONFIDENT - Dijagramma Kaplan-Meier għall-hin sal-fejtan komplut mill-attakki fi żmien 24 siegħa mid-dożaġġ



L-evalwazzjoni ta' riżultati tal-punt ta' tmiem tal-effikaċja primarju u sekondarju ewlieni fil-prova KONFIDENT fis-sottogruppi kollha definiti minn qabel, inkluż l-użu ta' trattament fuq talba biss jew trattament profilattiku fit-tul kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni globali.

Prova KONFIDENT-S

Fil-prova open-label KONFIDENT-S, il-pazjenti ttrattaw attakki multipli b'600 mg sebetralstat għal sa sentejn. Total ta' 134 pazjenti (inklużi 23 adolexxenti) ittrattaw 1706 attakki. In-numru medjan ta' attakki ttrattati mill-pazjenti kien 8 u varja minn 1-61 attakki. In-numru medjan ta' attakki ttrattati varja minn 0 sa 2 attakki kull xahar. Il-hin medjan mill-bidu tal-attakk sat-trattament kien 10 minuti. Għal pazjenti adolexxenti l-hin medjan mill-bidu tal-attakk sat-trattament kien 4 minuti. Ir-riżultati tal-effikaċja kienu konsistenti mar-riżultati tal-prova KONFIDENT. L-effikaċja nżammet bi trattamenti ripetuti.

Attakki ta' HAE fil-laringi

Total ta' 36 attakki fil-laringi ġew ittrattati fil-provi kliniċi.

Fil-prova KONFIDENT, 4 attakki ta' HAE fil-laringi ġew ittrattati (2 bi 300 mg sebetralstat u 2 b'600 mg sebetralstat). Fil-prova open-label KONFIDENT-S, 32 attakki fil-laringi ġew ittrattati b'600 mg sebetralstat. Ir-riżultati kienu simili għal pazjenti b'attakki mhux fil-laringi fir-rigward tal-hin għall-bidu ta' solliev mis-sintomi. Ma ġie rrapportat l-ebda avveniment ta' diffikultà fil-bliġħ tal-pilloli Ekterly.

Popolazzjoni b'HAE b'C1-INH normali

M'hemm l-ebda data disponibbli dwar l-użu ta' Ekterly f'pazjenti b'HAE b'nC1-INH (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Elettrofiziologija Kardijaka

Fil-prova klinika ddedikata għall-valutazzjoni tal-elettrofiziologija kardijaka, instab potenzjal ta' sebetralstat biex jestendi l-intervall QT, iżda f'koncentrazzjonijiet għolja biss, li mhumiex mistennija li

jintlaħqu bid-doża rakkomandata. L-akbar żieda medja fl-intervall QTc kienet 10.4 ms (intervall ta' kunfidenza ta' fuq = 15.3 ms) wara l-ġhoti ta' Ekterly (5 darbiet aktar mid-doża massima rakkomandata) f'individwi f'saħħithom. Iż-żieda fl-intervall tal-QTc kienet dipendenti mill-konċentrazzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Ekterly f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' angjoedema ereditarja (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara doża ta' 300 mg, sebetralstat ġie assorbit b'mod rapidu b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jseħħu bejn wieħed u ieħor wara siegħa.

Effett tal-ikel

F'evalwazzjoni tal-effett tal-ikel, ma ġiet osservata l-ebda differenza fl-AUC ta' sebetralstat wara doża ta' 600 mg ma' ikla b'ħafna xaham. Kien hemm tnaqqis ta' madwar 29% fis- C_{max} , u $t_{T_{max}}$ medjan ġie mdewwem b'madwar saġhtejn. Ekterly ngħata mingħajr ma ġie meqjus l-ikel fil-provi ta-sigurtà klinika u l-effikaċja, u jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Distribuzzjoni

It-twaħħil mal-proteini fil-plażma fil-bniedem huwa madwar 77%. Wara doża ta' sebetralstat 600 mg radjotikkettat, il-proporzjon tad-demmi għall-plażma tar-radjoattività kien bejn wieħed u ieħor 0.65. Il-volum apparenti tal-medja ġeometrika tad-distribuzzjoni (V_z/F) kien 208 L wara doża ta' 300 mg.

Eliminazzjoni

Wara doża ta' 300 mg, il-half-life tal-eliminazzjoni tal-medja ġeometrika ta' sebetralstat kienet 3.7 sigħat. It-tneħħija apparenti tal-medja ġeometrika (CL/F) kienet ta' 38.5 L/siegħa.

Metaboliżmu

Sebetralstat huwa prinċipalment metabolizzat minn CYP3A4 *in vitro*. Sebetralstat huwa substrat *in vitro* tal-glikoproteina p u BCRP. Wara doża ta' sebetralstat 600 mg radjotikkettat, sebetralstat irrappreżenta 64.1% tal-AUC₀₋₂₄ tar-radjuattività totali tal-plażma, bi 11-il metabolit, kull wieħed jammonta għal bejn 0.39% u 7.1% tal-AUC₀₋₂₄ tar-radjuattività totali. L-iktar metabolit prevalenti fil-plażma mhuwiex attivi b'mod farmakoloġiku.

Sebetralstat huwa inibitur *in vitro* ta' CYPs 3A4 u 2C9, u tat-trasportaturi OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 u OATP1B3.

Sebetralstat huwa induttur *in vitro* ta' CYP3A4. Minħabba l-użu intermittenti tiegħu u l-assorbiment u l-eliminazzjoni rapidi tiegħu, ir-riskju ta' induzzjoni ta' CYP3A4 huwa kkunsidrat bħala mhux klinikament sinifikanti.

Eliminazzjoni

Wara doża ta' sebetralstat 600 mg radjotikkettat lil individwi maskili f'saħħithom, madwar 32% tar-radjuattività ġiet eliminata fl-awrina u 63% ġiet eliminata fl-ippurgar. Madwar 8.7% u 12.5% tad-doża ġiet irkuprata fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament, bħala sebetralstat mhux mibdul. Sebetralstat jiġi eliminat primarjament permezz tal-metaboliżmu epatiku permezz tal-ippurgar.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Fil-firxa ta' doża ta' 5 mg sa 600 mg, is- C_{max} ta' sebetralstat kienet proporzjonali għad-doża; l-AUC kienet akbar minn proporzjonali għad-doża, probabbli minħabba li tfaċċat fażi ta' eliminazzjoni terminali itwal b'doži oghla.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' 600 mg sebetralstat kienet studjata f'pazjenti b'indeboliment hafif u moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi A jew B). F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied, is- C_{max} żdiedet b'7% u l-AUC b'16% meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied, is- C_{max} żdiedet b'63% u l-AUC żdiedet b'100%. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied li qed jiehdu inibitur qawwi ta' CYP3A4, hija rakkomandata doża wahda ta' 300 mg meta jkun qed jiġi ttrattat attakk ta' HAE (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Indeboliment tal-kliwi

Sebetralstat ma jiġix eliminat primarjament b'mod renali u ma jingħatax bħala trattament kroniku.

Il-farmakokinetika ta' sebetralstat ma ġietx studjata f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.2).

Anzjani

KONFIDENT ma kienx jinkludi numri biżżejjed ta' pazjenti li kellhom minn 65 sena 'l fuq sabiex jiġi ddeterminat jekk jirrispondux differenti minn pazjenti adulti ta' età iżgħar (ara sezzjoni 4.2).

Relazzjoni(jiet) farmakokinetika/ċi jew farmakodinamika/ċi

L-inibizzjoni dipendenti fuq il-konċentrazzjoni ta' kallikrein fil-plażma, imkejla bħala tnaqqis mil-linja bażi ta' attività tal-enzimi speċifika, intweriet li hija rapida, bi kważi soppressjoni kompluta ($\geq 95\%$) ta' kallikrein fil-plażma sa minn 15-il minuta wara d-dożaġġ bi 300 mg Ekterly f'pazjenti b'HAE.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, u riskju ta' kanċer ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Il-karċinogeniċità ta' sebetralstat ġiet evalwata fi studju ta' 26 ġimgħa fi ġrieden trasġeniċi rasH2-Tg u fi studju ta' 104 ġimgħa fil-firien. Ma kienx hemm żidiet fit-tumuri malinni u l-ebda evidenza ta' karċinogeniċità fl-ebda speċi fi kwalunkwe livell ta' doża. L-esponiment bl-ogħla doži (fuq bażi tal-AUC għall-porzjon mhux marbut fil-plażma) kien 0.2 u 0.4 drabi aktar mid-doża massima rakkomandata fil-bniedem (MRHD, maximum recommended human dose) fi ġrieden irġiel u nisa rispettivament, u 5.7 drabi aktar mill-MRHD fil-firien.

Fi studju dwar il-fertilità mwettaq fil-firien, ma kien hemm l-ebda effett fuq it-tgħammir jew il-fertilità fi kwalunkwe livell ta' doża filwaqt li żieda fit-telf ta' qabel l-impjantazzjoni ġiet osservata fil-livell għoli tad-doża ta' 600 mg/kg/jum (7.7 drabi l-esponiment fil-bniedem bl-MRHD abbażi tal-livelli tal-AUC għall-porzjon mhux marbut). Twettqu studji dwar l-iżvilupp embrijofetali kemm fil-firien kif ukoll fil-fniek. Fil-firien, sebetralstat u/jew il-metaboliti tiegħu ntwerew li jaqsmu l-plaċenta; malformazzjonijiet (fetha fix-xoffa, difett fis-septum ventrikulari) u letalità embrijofetali ġew irrappurtati b'600 mg/kg/jum (12-il darba aktar mill-esponiment fil-bniedem bl-MRHD abbażi ta' livelli tal-AUC għall-porzjon mhux marbut); il-livell tal-ebda effett avvers osservat għall-iżvilupp embrijofetali kien 300 mg/kg/jum (3.0 drabi aktar mill-esponiment fil-bniedem bl-MRHD abbażi tal-livelli tal-AUC għall-porzjon mhux marbut). Fil-fniek, ma ġiet osservata l-ebda malformazzjoni jew letalità embrijofetali b'doži li jaslu sa 300 mg/kg/jum (6.8 drabi aktar mill-esponiment fil-bniedem bl-MRHD abbażi tal-livelli tal-AUC għall-porzjon mhux marbut); l-effetti tal-iżvilupp potenzjali

assoċjati ma' inibizzjoni tal-PKa setghu ma gewx identifikati b'mod shih fil-fniek minhabba d-differenza bejn l-ispeċi fl-attività farmakoloġika ta' sebetralstat. Ma kien hemm l-ebda effett avvers fuq l-iżvilupp fi studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fil-firien b'doża sa 450 mg/kg/jum.

L-ghoti ta' doża waħda ta' sebetralstat radjutikkettat lil firien li qed jiġu mreddgħa rriżulta f'konċentrazzjonijiet simili ta' radjuattività totali fil-ħalib u fil-plażma, bil-konċentrazzjoni massima fil-plażma osservata siegħa wara d-doża. Sa 24 siegħa wara d-doża, il-livelli medji ta' radjuattività kemm fil-ħalib u kemm fil-plażma kienu qrib l-isfond.

L-istudji ta' valutazzjoni tar-riskju ambjentali wrew li sebetralstat għandu l-potenzjal li jakkumula u jista' jppersisti f'xi sistemi ta' sedimenti akkwatiċi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium (E468)
Povidone K30 (E1201)
Magnesium stearate (E470b)

Kisi b'rita

Macrogol poly(vinyl alcohol) grafted copolymer (E1209)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Glycerol monocaprylocaprate (Tip 1) (E471)
Poly(vinyl alcohol) (E1203)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide black (E172)
Maltodextrin (E1400)
Guar galactomannan (E412)
Hypromellose (E464)
Triglycerides, b'katina medja

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-oPA/Al/PVC b'għatu tal-aluminju (1 pillola miksija b'rita għal kull folja).

Il-pilloli miksija b'rita huma ppakkjati f'folja magħluqa f'kartiera tal-kartun li ma tistax tinfetħ mit-tfal. Il-kartieri jinsabu f'kaxxa tal-kartun.

Daqs tal-pakkett: 4 jew 6 pilloli miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76,
l-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1975/001
EU/1/25/1975/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Ir-Renju Unit

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ekterly 300 mg pilloli miksija b'rita
sebetralstat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg sebetralstat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

4 pilloli miksija b'rita

6 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76
l-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

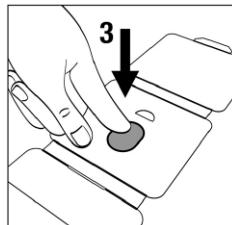
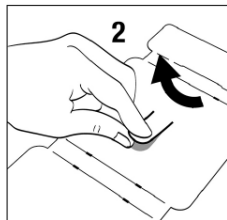
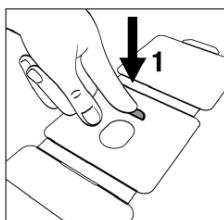
EU/1/25/1975/001 4 pilloli miksija b'rita
EU/1/25/1975/002 6 pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU



1. Imbotta minn ġon-nofs ċirku.
2. Eqleb bil-kontra u qaxxar il-biċċa li tinqala'.
3. Imbotta l-pillola minn ġol-fojl

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ekterly

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
KARTIERA LI MA TISTAX TINFETAH MIT-TFAL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ekterly 300 mg pilloli miksija b'rita
sebetralstat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg sebetralstat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KalVista Pharmaceuticals [Logo]

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1975/001 4 pilloli miksija b'rita

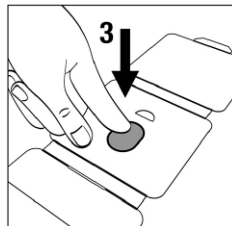
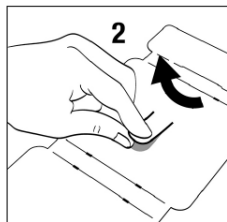
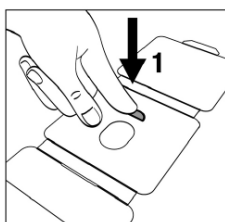
EU/1/25/1975/002 6 pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU



1. Imbotta minn ġon-nofs ċirku.
2. Egleb bil-kontra u qaxxar il-biċċa li tinqala'.
3. Imbotta l-pillola minn ġol-fojl

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

[Il-braille se jidher fuq il-kartuna ta' barra]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ekterly 300 mg pilloli miksija b'rita
sebetralstat

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KalVista Pharmaceuticals [Logo]

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Ekterly 300 mg pilloli miksija b'rita sebetralstat

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Ekterly u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ekterly
3. Kif għandek tiehu Ekterly
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Ekterly
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Ekterly u għalxiex jintuża

Ekterly huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva sebetralstat.

Ekterly huwa indikat għal trattament sintomatiku ta' attakki akuti ta' anġjoedema ereditarja (HAE, hereditary angioedema) f'adulti u adolexxenti li għandhom 12-il sena u aktar.

HAE ta' spiss tintiret ġenetikament fil-familji, iżda xi persuni jista' ma jkollhomx storja familjali. Huma magħrufa tliet tipi ta' HAE, abbażi tat-tip ta' difett ġenetiku u l-effett tiegħu fuq proteina li tiċċirkola fid-demm tiegħek, li jissimha inibitur tal-esterase C1 (C1-INH). Persuna jista' jkollha livelli baxxi ta' C1-INH fil-ġisem (HAE tat-tip 1), C1-INH li ma jiffunzjonax sew (HAE tat-tip 2), jew HAE b'inibitur tal-esterase C1 normali (HAE nC1-INH). L-aħħar tip huwa rari ħafna. It-tliet tipi kollha jistgħu jikkawżaw l-attakki u jipproduċu l-istess sintomi kliniċi ta' nefha u wġiġh lokalizzati f'partijiet differenti tal-ġisem inklużi:

- l-idejn u s-saqajn
- il-wieċ, il-kpiepel tal-ġajnejn, ix-xofftejn jew l-ilsien
- kaxxa tal-vuċi (laringi), li tista' tagħmel it-tehid tan-nifs diffiċli
- il-partijiet ġenitali

Meta s-C1-INH ma jaħdimx kif suppost, dan iwassal għal kwantità eċċessiva tal-enzima 'kallikrein fil-plażma', li mbagħad iżżid il-livelli ta' 'bradykinin' fil-fluss tad-demm tiegħek. Il-produzzjoni eċċessiva ta' bradykinin tikkawża nefha u infjammazzjoni.

Is-sustanza attiva f'Ekterly, sebetralstat, taħdem billi timblokka l-attività ta' kallikrein fil-plażma u tgħin tnaqqas il-livelli ta' bradykinin. Meta jittiehed fil-bidu ta' attakk, jew waqt l-attakk, dan iwaqqaf l-attakk milli jipprogressa u jwaqqaf in-nefha u l-uġiġh.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Ekterly

Tihux Ekterly

- jekk inti allergiku għal sebetralstat jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Ekterly jekk:

- għandek funzjoni tal-fwied imnaqqsa b'mod moderat jew sever li tista' żżid il-livelli ta' sebetralstat fid-demm
- tinsab f'riskju ta' ċerta anormalità fit-taħbit tal-qalb, magħrufa bħala titwil tal-QT, jew tiehu medikazzjoni magħrufa li ttawwal l-intervall QT.

Wara li tiehu Ekterly għal attakk fil-laringi (li jaffettwa l-kaxxa tal-vuċi) huwa importanti li **tfittex attenzjoni medika minnufih, b'mod partikolari jekk is-sintomi tal-attakk fil-laringi jmorru għall-agħar wara t-trattament.**

L-aŋgjoedema ereditarja b'inibitur C1 normali tista' ma tirrispondix għat-trattament b'Ekterly. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi tħassib dwar din il-medicina.

Tfal

Ekterly mhux rakkomandat fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena. Dan għaliex ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Ekterly

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan għaliex xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Ekterly.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin.

- Dawn il-mediċini jistgħu jżidu l-livelli ta' Ekterly fid-demm u għalhekk iżidu r-riskju ta' effetti sekondarji:
 - mediċini antibijotiċi (eż. erythromycin, clarithromycin)
 - xi mediċini għal infezzjonijiet fungali (eż. itraconazole, ketoconazole)
 - mediċini antivirali (eż. ritonavir)
- Dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' Ekterly fid-demm u għalhekk jaf ikun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża:
 - mediċini antibijotiċi (eż. rifampicin)
 - mediċini antivirali (eż. efavirenz)
 - xi mediċini li jintużaw għall-epilessija (eż. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital).

Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Ekterly.

Ekterly ma' ikel u xorb

Din il-medicina tista' tittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 3).

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina. Hemm informazzjoni limitata dwar is-sigurtà ta' Ekterly meta jintuża waqt it-tqala u t-treddigh. Bħala miżura ta' prekawzjoni, huwa preferibbli li tevita l-użu ta' Ekterly waqt it-tqala u li tevita t-treddigh għal 24 siegħa wara li tiehu Ekterly. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek il-benefiċċji u r-riskji tat-teħid ta' Ekterly waqt it-tqala u t-treddigh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx u thaddimx magni jekk thossok stordut bħala riżultat tal-attakk ta' HAE tiegħek jew wara li tuża Ekterly.

Ekterly fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Ekterly

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' 300 mg ta' Ekterly li għandha tittiehed mal-ewwel sinjal li qed ikollok attakk. Doża addizzjonali ta' pillola waħda ta' 300 mg ta' Ekterly tista' tittiehed 3 sigħat wara l-ewwel doża jekk is-sintomi jippersistu. M'għandhomx jittiehdu aktar minn żewġ pilloli ta' 300 mg ta' Ekterly f'perjodu ta' 24 siegħa.

Ibla' l-pillola shiħa bi ftit ilma, jekk meħtieġ. Il-pillola tista' tittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

It-tabib tiegħek se jagħtik riċetta biex tiehu biss pillola waħda ta' 300 mg ta' Ekterly meta tkun qed tittratta attakk jekk ikollok problemi bil-fwied tiegħek (funzjoni tal-fwied imnaqqsa b'mod moderat) **u tkun qed tiehu wkoll** medicini magħrufa bħala inibituri qawwija ta' CYP3A4 bħal itraconazole li jintuża biex jittratta l-infezzjonijiet fungali.

Jekk qed tiehu medicini magħrufa bħala indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A4 bħal phenytoin (użat għat-trattament tal-epilessija) jew efavirenz (medicina antivirali), it-tabib tiegħek se jagħtik riċetta għal tliet pilloli ta' 300 mg ta' Ekterly li għandhom jittiehdu flimkien fl-istess hin meta tittratta attakk.

Jekk tiehu Ekterly aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tkun ħadt pilloli żejda ta' Ekterly.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Uġiġħ ta' ras
- Rimettar
- Thossok ma tiflaħx (dardir)
- Uġiġħ addominali
- Sturdament
- Uġiġħ fid-dahar
- Fawra
- Dijarea

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Ekterly

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-kartiera tal-folji wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Ekterly

- Is-sustanza attiva hi sebetralstat.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Il-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose; croscarmellose sodium; povidone K30; magnesium stearate (ara sezzjoni 2 "Ekterly fih is-sodium").
Kisi b'rita: macrogol poly(vinyl alcohol) grafted copolymer, talc; titanium dioxide (E171), glycerol monocaprylocaprate (Tip 1), poly(vinyl alcohol), iron oxide yellow (E172), iron oxide black (E172), maltodextrin, guar galactomannan, hypromellose, triglycerides, katina medja.

Kif jidher Ekterly u l-kontenut tal-pakkett

Ekterly 300 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli bikonvessi sofor b'forma ovali (bejn wiehed u ieħor 15 mm x 9 mm) imnaqqxa bil-logo ta' KalVista "K" fuq naħa waħda u "300" fuq in-naħa l-oħra. Il-pilloli miksija b'rita huma ppakkjati f'folja magħluqa f'kartiera tal-kartun li ma tistax tinftaħ mit-tfal. Il-kartieri jinsabu f'kaxxa tal-kartun. Jekk jogħġbok ara l-pakkett għall-istruzzjonijiet tal-ftuħ. Kull pakkett fih 4 jew 6 pilloli miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.,
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76,
l-Irlanda

Manifattur:

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Ir-Renju Unit

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar fi

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.