

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Macitentan Accord 10 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' macitentan.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 38.4 mg ta' lactose monohydrate u 0.06 mg ta' lecithin [Sojja] (E322).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli miksija b'rita ta' lewn abjad sa abjad maħmuġ, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'“NL” imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra. Id-dijametru tal-pillola huwa madwar 5.5 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Macitentan Accord bħala monoterapija hu indikat għat-trattament fit-tul ta' pressjoni arterjali pulmonari għolja (PAH – pulmonary arterial hypertension) f'pazjenti adulti ta' Klassi Funzjonali (FC – Functional Class) tad-WHO II sa III (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika

Macitentan Accord bħala monoterapija hu indikat għat-trattament fit-tul ta' pressjoni arterjali pulmonari għolja (PAH – pulmonary arterial hypertension) f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' inqas minn 18-il sena u b'piż tal-gisem ta' ≥ 40 kg bi Klassi Funzjonali (FC – Functional Class) tad-WHO II sa III (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u tkun immonitorjata biss minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' PAH.

Pożoloġija

Adulti u pazjenti pedjatriċi b'età ta' inqas minn 18-il sena u b'piż tal-gisem tal-inqas 40 kg
Id-doża rakkomandata hija 10 mg darba kuljum. Macitentan Accord għandu jittiehed kuljum bejn wiehded u iehor fl-istess ħin.

Jekk pazjent jaqbez doża ta' Macitentan Accord, wiehded għandu jgħid lill-pazjent biex joħodha malajr kemm jista' jkun u mbagħad jiehu d-doża li jmiss fil-ħin skedat regolari. Wiehded għandu jgħid lill-pazjent biex ma jihux żewġ dożi fl-istess ħin jekk doża tiġi maqbuża.

Il-pilloli miksija b'rita ta' 10 mg huma rakkomandati biss f'pazjenti pedjatriċi li jiżnu tal-inqas 40 kg. Għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu inqas minn 40 kg, iridu jintużaw prodotti oħra.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'età 'l fuq minn 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Abbażi ta' dejta farmakokinetika (PK – pharmacokinetic), mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Madankollu, m'hemmx esperjenza klinika bl-użu ta' macitentan f'pazjenti b'PAH li għandhom indeboliment moderat jew sever tal-fwied. Macitentan Accord m'għandux jinbeda f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, jew b'aminotransferases tal-fwied għolja b'mod klinikament sinifikanti (aktar minn 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal ($>3 \times \text{ULN}$ - greater than 3 times the upper limit of normal); ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Indeboliment tal-kliwi

Abbażi ta' dejta PK, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. M'hemmx esperjenza klinika bl-użu ta' macitentan f'pazjenti b'PAH li għandhom indeboliment sever tal-kliwi. L-użu ta' macitentan mhux irrakkomandat f'pazjenti li qed jagħmlu dijaliżi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Id-doži u l-effikaċja ta' macitentan fit-tfal taht l-età ta' sentejn ma ġewx stabbiliti. Id-data disponibbli kurrenti hija disponibbli f'sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 iżda l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-posoloġija ma' tista' ssir.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli miksija b'rita ma jistgħux jitkissru u jridu jinbelgħu shaħ, mal-ilma. Dawn jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għas-sojja jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Nisa li jistgħu jgħorgu tqal li mhumiex qed jużaw kontraċezzjoni affidabbli (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
- Treddiġħ (ara sezzjoni 4.6).
- Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (bi jew mingħajr ċirrozi) (ara sezzjoni 4.2).
- Valuri fil-linja bażi ta' aminotransferases tal-fwied (aspartate aminotransferases (AST) u/jew alanine aminotransferases (ALT) $>3 \times \text{ULN}$) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Il-bilanċ tal-benefiċċju u r-riskju ta' macitentan ma ġiex stabbilit f'pazjenti bi stat funzjonali tad-WHO ta' klassi I ta' pressjoni arterjali pulmonari għolja.

Funzjoni tal-fwied

Elevazzjonijiet ta' aminotransferases tal-fwied (AST, ALT) kienu assoċjati ma' PAH u ma' antagonisti tar-riċettur ta' endothelin (ERAs – endothelin receptor antagonists). Macitentan m'għandux jinbeda f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied jew b'aminotransferases elevati ($>3 \times \text{ULN}$) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3) u mhux irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. Testijiet tal-enzimi tal-fwied għandhom jinkisbu qabel ma jinbeda macitentan.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' ħsara fil-fwied u huwa rrakkomandat monitoraġġ ta' kull xahar ta' ALT u AST. Jekk isehħu elevazzjonijiet klinikament rilevanti, sostnuti u inspjegabbli ta' aminotransferase, jew jekk l-elevazzjonijiet ikunu akkumpanjati minn żieda fil-bilirubina ta' $>2 \times \text{ULN}$, jew minn sintomi kliniċi ta' ħsara fil-fwied (eż., suffeġra), il-kura b'macitentan għandha titwaqqaf.

Bidu mill-ġdid ta' macitentan jista' jiġi kkunsidrat wara r-ritorn tal-livelli tal-enzimi tal-fwied għall-firxa normali f'pazjenti li ma kellhomx sintomi kliniċi ta' ħsara fil-fwied. Il-parir ta' speċjalista tal-fwied huwa rrakkomandat.

Konċentrazzjoni tal-emoglobina

Tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-emoglobina kien assoċjat ma' antagonisti tar-riċettur ta' endothelin (ERAs) inkluż macitentan (ara sezzjoni 4.8). Fi studji kkontrollati bil-placebo, tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina relatat ma' macitentan ma kienx progressiv, stabbilizza wara l-ewwel 4 sa 12-il ġimgħa ta' kura u baqa' stabbli waqt kura kronika. Każijiet ta' anemija li tehtieg trasfużjoni ta' ċelluli tad-demem ġew irrappurtati b'macitentan u b'ERAs oħra. Bidu ta' macitentan mhux irrakkomandat f'pazjenti b'anemija severa. Huwa rrakkomandat li l-konċentrazzjonijiet tal-emoglobina jiġu mkejla qabel tinbeda l-kura u li t-testijiet jkunu ripetuti matul il-kura kif indikat klinikament.

Marda veno-okklussiva tal-pulmun

Każijiet ta' edima pulmonari kienu rrappurtati b'vazodilataturi (l-aktar prostacyclins) meta ntużaw f'pazjenti b'marda veno-okklussiva tal-pulmun. Konsegwentement, jekk isehħu sinjali ta' edima pulmonari meta macitentan jingħata lil pazjenti b'PAH, għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà ta' marda veno-okklussiva tal-pulmun.

Użu f'nisa li jistgħu joħorġu tqal

F'nisa li jistgħu joħorġu tqal kura b'macitentan għandha tinbeda biss meta n-nuqqas tat-tqala ikun ġie verifikat, ikun ingħata parir xieraq dwar kontraċezzjoni, u tkun qed tiġi pprattikata kontraċezzjoni affidabbli (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). In-nisa m'għandhomx joħorġu tqal għal xahar wara l-waqfien ta' macitentan. Waqt kura b'macitentan huma rrakkomandati testijiet tat-tqala kull xahar biex jippermettu l-iskoperta bikrija ta' tqala.

Użu flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4

Fil-preżenza ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 jista' jkun hemm effikaċja mnaqqsa ta' macitentan. Il-kombinazzjoni ta' macitentan ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., rifampicin, St. John's wort, carbamazepine, u phenytoin) għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.5).

Użu flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4

Għandu jkun hemm attenzjoni meta macitentan jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż., itraconazole, ketoconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, ritonavir, u saquinavir) (ara sezzjoni 4.5).

Użu flimkien ma' inibituri moderati doppji u kombinati ta' CYP3A4 u CYP2C9

Għandu jkun hemm attenzjoni meta macitentan jingħata flimkien ma' inibituri moderati doppji ta' CYP3A4 u CYP2C9 (eż., fluconazole u amiodarone) (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jkun hemm attenzjoni wkoll meta macitentan jingħata flimkien ma' kemm inibitur moderat ta' CYP3A4 (eż., ciprofloxacin, cyclosporine, diltiazem, erythromycin, verapamil) kif ukoll ma' inibitur moderat ta' CYP2C9 (eż., miconazole, piperine) (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-kliewi

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jista' jkollhom riskju oghla ta' pressjoni baxxa u anemija waqt kura b'macitentan. Ghalhekk, għandha tiġi kkunsidrata sorveljanza tal-pressjoni u tal-emoglobina. M'hemmx esperjenza klinika bl-użu ta' macitentan f'pazjenti b'PAH b'indeboliment sever tal-kliewi. Hija rrakkomandata attenzjoni f'din il-popolazzjoni. M'hemmx esperjenza bl-użu ta' macitentan f'pazjenti li qed jagħmlu dijaliżi, għalhekk macitentan mhux irrakkomandat f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Macitentan Accord fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, nuqqas totali ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Macitentan Accord fih lecithin [Sojja]. Jekk pazjent għandu sensitività eċċessiva għas-sojja, dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża (ara sezzjoni 4.3).

Eċċipjenti oħra

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

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

Studji *in vitro*

Iċ-ċitokroma P450 CYP3A4 hija l-enzima prinċipali involuta fil-metaboliżmu ta' macitentan u fil-formazzjoni tal-metabolit attiv tiegħu aprocitentan, b'kontribuzzjoni żgħira mill-enzimi CYP2C8, CYP2C9, u CYP2C19 (ara sezzjoni 5.2). Macitentan u l-metabolit attiv tiegħu m'għandhomx effetti ta' inibizzjoni jew ta' induzzjoni klinikament rilevanti fuq l-enzimi taċ-ċitokromu P450.

F'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti macitentan u l-metabolit attiv tiegħu mhumix inibituri tat-trasportaturi tat-tehid tal-fwied jew tal-kliewi, inkluż polipeptidi organiċi li jgħorru l-anjoni (OATP1B1 u OATP1B3). Macitentan u l-metabolit attiv tiegħu mhumix sottostrati rilevanti ta' OATP1B1 u OATP1B3 iżda jidhlu fil-fwied permezz ta' diffużjoni passiva.

F'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti Macitentan u l-metabolit attiv tiegħu mhumix inibituri tal-pompi tal-effluss tal-fwied jew tal-kliewi, inkluż il-proteina ta' reżistenza għal ħafna mediċini (P-gp, MDR-1) u trasportaturi ta' ħafna mediċini u ta' tneħħija ta' tossina (MATE1 u MATE2-K). Macitentan mhuwix sottostrat għal P-gp/MDR-1.

F'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti macitentan u l-metabolit attiv tiegħu ma jinteraġixxux ma' proteini involuti fit-trasport tal-melħ tal-bili fil-fwied, jiġifieri, il-pompa tat-tneħħija tal-melħ tal-bili (BSEP – bile salt export pump) u l-polipeptid dipendenti mis-sodium li wkoll iġorr taurocholate (NTCP – sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide).

Studji *in vivo*

Indutturi qawwija ta' CYP3A4

Kura flimkien ma' rifampicin 600 mg kuljum, induttur qawwi ta' CYP3A4, naqqas l-esponiment fi stat fiss għal macitentan b'79% iżda ma' affettwax l-esponiment għall-metabolit attiv. Wieħed għandu jikkunsidra l-effikaċja mnaqqsa ta' macitentan fil-preżenza ta' induttur qawwi ta' CYP3A4 bħal rifampicin. Il-kombinazzjoni ta' macitentan ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 għandha tkun evitata (ara sezzjoni 4.4).

Ketoconazole

Fil-preżenza ta' ketoconazole 400 mg darba kuljum, inibitur qawwi ta' CYP3A4, l-esponiment għal macitentan żdied b'madwar darbtejn. Iż-żieda mbassra kienet ta' madwar 3 darbiet fil-preżenza ta' ketoconazole 200 mg darbtejn kuljum bl-użu ta' mmudellar farmakokinetiku bbażat fuq il-fiżjoloġija (PBPK – physiologically based pharmacokinetic). L-inċerteżzi ta' immudellar bħal dan għandhom jiġu kkunsidrati. Esponiment għall-metabolit attiv ta' macitentan naqas b'26%. Għandu jkun hemm attenzjoni meta macitentan jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.4).

Fluconazole

Fil-preżenza ta' fluconazole 400 mg kuljum, inibitur moderat doppju ta' CYP3A4 u CYP2C9, esponiment għal macitentan jista' jiżdied madwar 3.8 drabi aktar abbażi ta' immudellar PBPK. Madankollu, ma kien hemm l-ebda bidla klinika rilevanti fl-esponiment għall-metabolit attiv ta' macitentan. Għandhom jitqiesu l-inċerteżzi ta' immudellar bħal dan. Għandu jkun hemm attenzjoni meta macitentan jingħata flimkien ma' inibituri moderati doppji ta' CYP3A4 u CYP2C9 (eż., fluconazole u amiodarone) (ara sezzjoni 4.4).

Għandu jkun hemm attenzjoni wkoll meta macitentan jingħata flimkien ma' kemm inibitur moderat ta' CYP3A4 (e.g., ciprofloxacin, cyclosporine, diltiazem, erythromycin, verapamil) kif ukoll ma' inibitur moderat ta' CYP2C9 (eż., miconazole, piperine) (ara sezzjoni 4.4).

Warfarin

Macitentan mogħti bħala dozi multipli ta' 10 mg darba kuljum ma kellu l-ebda effett fuq l-esponiment għal S-warfarin (sottostrat ta' CYP2C9) jew R-warfarin (sottostrat ta' CYP3A4) wara doża waħda ta' 25 mg warfarin. L-effett farmakodinamiku ta' warfarin fuq il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR – International Normalized Ratio) ma kienx affettwat minn macitentan. Il-farmakokinetika ta' macitentan u tal-metabolit attiv tiegħu ma ġietx affettwata minn warfarin.

Sildenafil

Fi stat fiss, l-esponiment għal sildenafil 20 mg tliet darbiet kuljum żdied bi 15% waqt l-għoti flimkien ma' macitentan 10 mg darba kuljum. Sildenafil, sottostrat ta' CYP3A4, ma affettwax il-farmakokinetika ta' macitentan, filwaqt li kien hemm naqqis ta' 15% fl-esponiment għall-metabolit attiv ta' macitentan. Dawn il-bidliet mhumiex meqjusa klinikament rilevanti.

Cyclosporine A

Kura flimkien ma' cyclosporine A 100 mg darbtejn kuljum, inibitur kombinat ta' CYP3A4 u OATP, ma bidltx l-esponiment fi stat fiss għal macitentan u għall-metabolit attiv tiegħu b'ammont klinikament rilevanti.

Kontraċettivi ormonali

Macitentan 10 mg darba kuljum ma affettwax il-farmakokinetika ta' kontraċettivi orali (norethisterone 1 mg u ethinyl estradiol 35 µg).

Mediċini li huma sustrati għall-proteina ta' rezistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein)

Macitentan 10 mg darba kuljum m'affettwax il-farmakokinetika ta' mediċina li hija sustrat ta' BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Użu f'nisa li jistgħu joħorġu tqal/ Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

F'nisa li jistgħu joħorġu tqal kura b'macitentan għandha tinbeda biss meta n-nuqqas tat-tqala ikun ġie verifikat, ikun ingħata parir xieraq dwar kontraċezzjoni, u tkun qed tiġi pprattikata kontraċezzjoni

affidabbli (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). In-nisa m'għandhomx joħorġu tqal għal xahar wara l-waqfien ta' macitentan. Waqt kura b'macitentan huma rrakkomandati testijiet tat-tqala kull xahar biex jippermettu l-iskoperta bikrija ta' tqala.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' macitentan f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bniedem għadu mhux magħruf. Macitentan huwa kontraindikant waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex qed jużaw kontraċezzjoni affidabbli (ara sezzjoni 4.3).

Treddigh

Mhux magħruf jekk macitentan jigi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Fil-firien, macitentan u l-metaboliti tiegħu jigu eliminati fil-ħalib waqt it-treddigh (ara sezzjoni 5.3). Riskju għat-tarbija li qed tiġi mredda' ma jistax jiġi eskluż. Macitentan hu kontraindikant waqt it-treddigh (ara 4.3).

Fertilità maskili

Kien osservat żvilupp ta' atrofiya tat-tubuli tat-testikoli f'annimali maskili wara kura b'macitentan (ara sezzjoni 5.3). Tnaqqis fl-għadd tal-isperma ġie osservat f'pazjenti li kienu qed jieħdu ERAs. Macitentan, bħal ERAs oħra, jista' jkollu effett avvers fuq l-ispermatoġenesi fl-irġiel.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Macitentan għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, jista' jkun hemm effetti mhux mixtieqa (eż., uġiġħ ta' ras, pressjoni baxxa) li jistgħu jaffettwaw il-hila biex issuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni fl-istudju SERAPHIN kienu nażofaringite (14%), uġiġħ ta' ras (13.6%) u anemija (13.2%, ara sezzjoni 4.4).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà ta' macitentan ġiet evalwata fi prova fit-tul ikkontrollata bil-plaċebo ta' 742 pazjent adult u adoloxxenti b'PAH sintomatika (studju SERAPHIN). It-tul medju tal-kura kien ta' 103.9 ġimgħat fil-grupp ta' macitentan 10 mg, u ta' 85.3 ġimgħat fil-grupp tal-plaċebo. Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' macitentan miksuba minn dan l-istudju kliniku huma elenkati fit-tabella ta' hawn taħt. Ir-reazzjonijiet avversi ta' wara t-tqegħid fis-suq huma inklużi wkoll.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1 000 sa <1/100); rari (≥1/10 000 sa <1/1 000); rari ħafna (<1/10 000), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Nażofaringite
	Komuni ħafna	Bronkite
	Komuni	Faringite
	Komuni	Influwenza
	Komuni	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	Anemija, tnaqqis fl-emoglobina ⁵
	Komuni	Lewkopenija ⁶
	Komuni	Tromboċitopenija ⁷
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (eż., angjoedima, ħakk, raxx) ¹
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Ugħigh ta' ras
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni baxxa ² , tiġmar
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Kongestjoni fl-imnieher ¹
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Żidiet fl-aminotransferase ⁴
Disturbi tas-sistema riproduttiva u tas-sider	Komuni	Żieda fil-ħruġ ta' demm mill-utru ⁸
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Edima, żamma ta' fluwidi ³

¹ Data miksuba minn studji kkontrollati bi placebo miġbura f'daqqa.

⁸ Jinkludi PTs ta' ħruġ ta' hafna demm menstruwal, ħruġ ta' demm mill-utru mhux normali, ħruġ ta' demm intermenstruwal, emorraġija mill-utru/mill-vaġina, polimenorrea u menstrowazzjoni irregolari. Il-frekwenza hija bbażata fuq esponiment fin-nisa.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

² Pressjoni baxxa giet assoċjata mal-użu ta' ERAs inkluż macitentan. F'SERAPHIN, studju double-blind fit-tul f'pazjenti b'PAH, pressjoni baxxa kienet irrappurtata f'7.0% u 4.4% tal-pazjenti fuq macitentan 10 mg u placebo, rispettivament. Dan jikkorrispondi għal 3.5 avvenimenti/100 sena ta' pazjent fuq macitentan 10 mg imqabbel ma' 2.7 avvenimenti/100 sena ta' pazjent fuq il-placebo.

³ Edima/żamma ta' fluwidi giet assoċjata mal-użu ta' ERAs inkluż macitentan. F'SERAPHIN, studju double-blind fit-tul f'pazjenti b'PAH, l-inċidenza ta' AEs ta' edima fil-gruppi ta' kura ta' macitentan 10 mg u tal-placebo kienet ta' 21.9% u 20.5%, rispettivament. Fi studju double-blind f'pazjenti adulti b'fibrozi idjopatika tal-pulmun, l-inċidenza ta' AEs ta' edima periferali fil-gruppi ta' kura ta' macitentan u tal-placebo kienet ta' 11.8% u 6.8%, rispettivament. F'żewġ studji kliniċi double-blind f'pazjenti adulti b'ulċeri fis-swaba assoċjati ma' sklerozi sistemika, l-inċidenzi ta' AEs ta' edima periferali varjat minn 13.4% sa 16.1% fil-gruppi ta' macitentan 10 mg u minn 6.2% sa 4.5% fil-gruppi tal-placebo.

Anormalitajiet tal-laboratorju

⁴ Aminotransferases tal-fwied

L-inċidenza ta' żidiet fl-aminotransferase (ALT/AST) ta' $>3 \times \text{ULN}$ kienet ta' 3.4% fuq macitentan 10 mg u 4.5% fuq placebo f'SERAPHIN, studju double-blind f'pazjenti b'PAH. Żidiet ta' $>5 \times \text{ULN}$ seħħew fi 2.5% tal-pazjenti fuq macitentan 10 mg kontra 2% tal-pazjenti fuq placebo.

⁵ Emoglobina

F'SERAPHIN, studju double-blind f'pazjenti b'PAH, macitentan 10 mg kien assoċjat ma' tnaqqis medju fl-emoglobina kontra placebo ta' 1 g/dL. Tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-emoglobina mil-linja bażi għal inqas minn 10 g/dL kien irrappurtat fi 8.7% tal-pazjenti kkurati b'macitentan 10 mg u fi 3.4% tal-pazjenti kkurati bil-placebo.

⁶ Ċelluli bojod tad-demem

F'SERAPHIN, studju double-blind f'pazjenti b'PAH, macitentan 10 mg kien assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd medju ta' lewkoċiti mil-linja bażi ta' $0.7 \times 10^9/L$ kontra l-ebda bidla f'pazjenti kkurati bil-placebo.

⁷ Plejtlits

F'SERAPHIN, studju double-blind f'pazjenti b'PAH, macitentan 10 mg kien assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd medju ta' plejtlits ta' $17 \times 10^9/L$, kontra tnaqqis medju ta' $11 \times 10^9/L$ f'pazjenti kkurati bil-placebo.

Sigurtà fit-tul

Mis-742 pazjent li ħadu sehem fl-istudju kruċjali double-blind SERAPHIN, 550 pazjent daħlu fi studju ta' estensjoni open-label (OL) fit-tul. (Il-kohort OL kien jinkludi 182 pazjent li komplew fuq macitentan 10 mg u 368 pazjent li rċewew placebo jew macitentan 3 mg u qalbu għal macitentan 10 mg.)

Segwitu fit-tul ta' dawn il-550 pazjent għal espożizzjoni medjana ta' 3.3 snin u espożizzjoni massima ta' 10.9 snin urew profil ta' sigurtà li kien konsistenti kif deskritt hawn fuq waqt il-fażi double-blind ta' SERAPHIN.

Popolazzjoni pedjatrika (b'età $\geq$ sentejn sa inqas minn 18-il sena)

Is-sigurtà ta' macitentan ġiet evalwata f'TOMORROW, studju ta' Fażi 3 f'pazjenti pedjatriki b'PAH. Total ta' 72 pazjent b'età $\geq$ sentejn sa inqas minn 18-il sena ġew randomizzati u rċewew macitentan. L-età medja fil-hin tar-reġistrazzjoni kienet ta' 10.5 snin (firxa 2.1 snin sa 17.9 snin). Id-dewmien medjan ta' trattament fl-istudju randomizzat kien ta' 168.4 ġimgħat (firxa 12.9 ġimgħat sa 312.4 ġimgħat) fil-fergħa ta' macitentan.

Globalment, il-profil ta' sigurtà f'din il-popolazzjoni pedjatrika kien konsistenti ma' dak osservat fil-popolazzjoni tal-adulti. B'mod addizzjonali għar-reazzjonijiet avversi tabulati hawn fuq, ġew irrappurtati r-reazzjonijiet avversi pedjatriki li ġejjin: infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq (31.9%), rinite (8.3%), u gastroenterite (11.1%).

5 pazjenti Ġappuniżi oħra (fl-età $\geq$ sentejn sa inqas minn 18-il sena) ġew ittrattati b'macitentan fl-istudju ta' Fażi 3 open-label PAH3001. L-età medjana fir-reġistrazzjoni kienet ta' 9 snin (firxa sentejn sa 13-il sena). It-tul ta' żmien medjan ta' trattament b'macitentan fl-istudju kien ta' 51.1 ġimgħa (firxa 50.1 ġimgħa sa 52.6 ġimgħa). B'mod globali, il-profil tas-sigurtà f'din il-popolazzjoni pedjatrika kien konsistenti ma' dak li ġie osservat fl-istudju TOMORROW.

Popolazzjoni pedjatrika (b'età $\geq$ xahar sa inqas minn sentejn)

Ġew irreġistrati 11-il pazjent addizzjonali, b'età $\geq$ xahar sa inqas minn sentejn sabiex jirċievu macitentan mingħajr randomizzazzjoni, 9 pazjenti mill-fergħa open-label tal-istudju TOMORROW u 2 pazjenti Ġappuniżi mill-istudju PAH3001. Fil-hin tar-reġistrazzjoni, il-firxa ta' etajiet tal-pazjenti mill-istudju TOMORROW kienet ta' 1.2 snin sa 1.9 snin u d-dewmien medjan ta' trattament kien ta' 37.1 ġimgħat (firxa 7.0 sa 72.9 ġimgħat). Fil-hin tar-reġistrazzjoni, l-etajiet taż-żewġ pazjenti minn PAH3001 kienu 21 xhur u 22 xhur u t-tul ta' żmien tat-trattament kien ta' 52.7 ġimgħa u 51.6 ġimgħa, rispettivament.

Globalment, il-profil ta' sigurtà f'din il-popolazzjoni pedjatrika kien konsistenti ma' dak osservat fil-popolazzjoni tal-adulti u l-popolazzjoni pedjatrika b'età $\geq$ sentejn sa inqas minn 18-il sena, madanakollu, id-data disponibbli dwar is-sigurtà klinika hija limitata ħafna biex tistabbilixxi konklużjoni robusta dwar is-sigurtà fil-popolazzjoni pedjatrika taħt is-sentejn.

Is-sigurtà ta' macitentan fit-tfal taht l-età ta' sentejn ma gietx determinata (ara sezzjoni 4.2).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati 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-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Macitentan ingħata bħala doża waħda sa 600 mg lill-individwi adulti f'saħħithom. Kienu osservati reazzjonijiet avversi ta' uġiġħ ta' ras, dardir, u rimettar. F'każ ta' doża eċċessiva, għandhom jittiehdu miżuri standard ta' appoġġ, kif meħtieġ. Minhabba l-grad għoli ta' twaħħil ta' macitentan mal-proteini, dijalisi x'aktarx li ma tkunx effettiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini kontra l-pessjoni għolja, mediċini kontra l-pessjoni għolja għall-pessjoni arterjali pulmonari għolja. Kodiċi ATC: C02KX04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Endothelin (ET)-1 u r-riċetturi tiegħu (ET_A u ET_B) jimmedjaw varjetà ta' effetti bħal vażokonstrizzjoni, fibrozi, proliferazzjoni, ipertrofija, u infjammazzjoni. F'kondizzjonijiet ta' mard bħal PAH, is-sistema lokali ta' ET tihrax u hija involuta f'ipertrofija vaskulari u fi ħsara lill-organi.

Macitentan huwa antagonist qawwi tar-riċettur ta' endothelin attiv b'mod orali, li huwa attiv kemm fuq ir-riċetturi ET_A kif ukoll ET_B u madwar 100 darba aktar selettiv għal ET_A meta mqabbel ma' ET_B *in vitro*. Macitentan juri affinità għolja u okkupazzjoni sostnuta tar-riċetturi ta' ET fiċ-ċelluli tal-muskoli lixxi tal-arterja pulmonari umana. Dan jimpedixxi l-attivazzjoni medjata minn endothelin tas-sistemi ta' messaggġiera sekondarji li jwassal għal vażokonstrizzjoni u proliferazzjoni taċ-ċelluli tal-muskoli lixxi.

Effikaċja klinika u sigurtà

Effikaċja f'pazjenti bi pressjoni arterjali pulmonari għolja

Twettaq studju ta' Fażi 3 dwar ir-riżultat, b'aktar minn ċentru wiehed, double-blind, ikkontrollat bil-placebo, bi grupp parallel, immexxi minn avvenimenti (AC-055-302/SERAPHIN) f'742 pazjent b'PAH sintomatika, li kienu randomised għal tliet gruppi ta' kura (placebo [N=250], 3 mg [N=250] jew 10 mg [N=242] ta' macitentan darba kuljum), biex jevalwa l-effett fit-tul fuq il-morbidità jew il-mortalità.

Fil-linja bażi, il-maġġoranza tal-pazjenti rreġistrati (64%) kienu kkurati b'doża stabbli ta' terapija speċifika għal PAH, inibituri orali ta' phosphodiesterase (61%) u/jew prostanoids meħuda man-nifs/orali (6%).

Il-punt finali primarju kien iż-żmien sal-ewwel okkorrenza ta' avveniment ta' morbidità jew mortalità, sa tmiem il-kura double-blind, definit bħala mewt, jew septostomija atrijali, jew trapjant tal-pulmun, jew bidu ta' prostanoids fil-vini (i.v. – intravenous) jew taht il-ġilda (s.c. – subcutaneous), jew aggravar ieħor ta' PAH. Aggravar ieħor ta' PAH kien definit bħala l-preżenza tat-tliet komponenti kollha li ġejjin: tnaqqis sostnut fid-distanza koperta f'mixja ta' 6 minuti (6MWD – 6-minute walk

distance) ta' mill-inqas 15% mil-linja bażi; aggravar tas-sintomi ta' PAH (aggravar ta' WHO FC jew insufficjenza tan-naħa tal-lemin tal-qalb); u l-ħtieġa ta' kura ġdida għal PAH. L-avvenimenti kollha kienu kkonfermati minn kumitat ta' ġudizzju indipendenti, li ma kienx jaf x'kura ngħatat.

Il-pazjenti kollha kienu segwiti sat-tmiem tal-istudju (EOS – end-of-study) għall-istat vitali. EOS kien iddikjarat meta ntlaħaq in-numru definit minn qabel ta' avvenimenti ta' punt finali primarju. Fil-perjodu bejn it-tmiem tal-kura (EOT – end-of-treatment) u EOS, il-pazjenti setgħu jirċievu open-label macitentan 10 mg jew terapija alternattiva għal PAH. It-tul medjan globali ta' kura double-blind kien ta' 115-il ġimġha (sa massimu ta' 188 ġimġha fuq macitentan).

L-età medja tal-pazjenti kollha kienet ta' 46 sena (firxa ta' 12 sa 85 sena, inkluż 20 pazjent taħt it-18, 706 pazjent bejn 18 sa 74 sena, u 16-il pazjent b'età minn 75 'il fuq) bil-maġġoranza tal-individwi kienu Kawkasi (55%) u nisa (77%). Madwar 52%, 46%, u 2% tal-pazjenti kienu f'WHO FC II, III, u IV, rispettivament.

PAH idjopatika jew li tintiret kienet l-aktar etjoloġija komuni fil-popolazzjoni tal-istudju (57%), segwita minn PAH ikkawżata minn disturbi tat-tessut konnettiv (31%), PAH assoċjata ma' mard tal-qalb kongenitali sempliċi kkoreġut (8%), u PAH assoċjata ma' etjoloġiji oħra (prodotti mediċinali u tossini [3%] u HIV [1%]).

Punti finali tar-riżultat

Kura b'macitentan 10 mg wasslet għal tnaqqis fir-riskju ta' 45% (proporzjon ta' periklu [HR – hazard ratio] 0.55; CI ta' 97.5% 0.39 sa 0.76; logrank $p < 0.0001$) tal-punt finali kompost ta' morbidità-mortalità sa EOT meta mqabbel mal-plaċebo [Figura 1 u Tabella 1]. L-effett tal-kura kien stabbilit kmieni u kien sostnut.

L-effikaċja ta' macitentan 10 mg fuq il-punt finali primarju kienet konsistenti fis-sottogruppi kollha ta' età, sess, oriġini etnika, reġjun ġeografiku, etjoloġija, bħala monoterapija jew flimkien ma' terapija oħra għal PAH u skont WHO FC (I/II u III/IV).

Figura 1 Stimi Kaplan-Meier tal-ewwel avveniment ta' morbidità-mortalità f'SERAPHIN

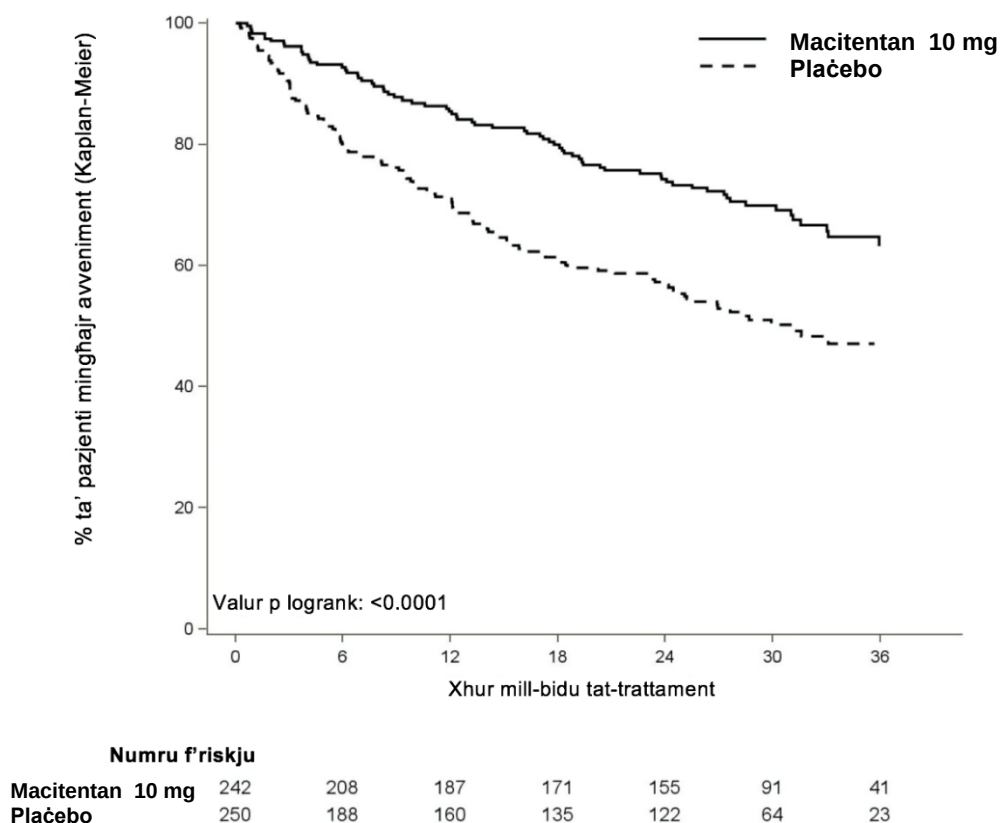


Tabella 1: Sommarju ta' avvenimenti finali

Punti finali u statistika	Pazjenti b'avvenimenti		Paragun tal-kura: macitentan 10 mg kontra placebo			
	Placebo (N=250)	Macitentan 10 mg (N=242)	Tnaqqis assolut tar-riskju	Tnaqqis relattiv tar-riskju (CI ta' 97.5%)	HR ^a (CI ta' 97.5%)	Valur p logrank
Avveniment ta' morbidità-mortalità^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0.55 (0.39; 0.76)	< 0.0001
Mewt^c n (%)	19 (7.6%)	14 (5.8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0.64 (0.29; 1.42)	0.20
Irkadar ta' PAH n (%)	93 (37.2%)	59 (24.4%)	13%	49% (27%; 65%)	0.51 (0.35; 0.73)	< 0.0001
Bidu ta' prostanoid i.v./s.c. n (%)	6 (2.4%)	1 (0.4%)	2%			

^aabbazi ta' Mudell ta' Perikli Proporzjonali ta' Cox

^b% ta' pazjenti b'avveniment wara 36 xahar = $100 \times (1 - \text{Stima ta' KM})$

^cmewt minn kull kawża sa EOT indipendenti minn aggravar precedenti

In-numru ta' mwiet minn kull kawża sa EOS fuq macitentan 10 mg kien ta' 35 kontra 44 fuq placebo (HR 0.77; CI ta' 97.5%: 0.46 sa 1.28).

Ir-riskju ta' mewt relatat ma' PAH jew dħul l-isptar minħabba PAH sa EOT naqas b'50% (HR 0.50; CI ta' 97.5%: 0.34 sa 0.75; logrank $p < 0.0001$) f'pazjenti li kienu qed jirċievu macitentan 10 mg (50 avveniment) meta mqabbel mal-placebo (84 avveniment). Wara 36 xahar, 44.6% tal-pazjenti fuq placebo u 29.4% tal-pazjenti fuq macitentan 10 mg (Tnaqqis Assolut tar-Riskju = 15.2%) kienu dahħlu l-isptar minħabba PAH jew mietu minn kawża relatata ma' PAH.

Punti finali sintomatiċi

Il-kapaċità ta' eżerċizzju kienet evalwata bħala punt finali sekondarju. Il-kura b'macitentan 10 mg f'Xahar 6 wasslet għal żieda medja kkoreġuta għall-placebo f'6MWD ta' 22 metru (CI ta' 97.5%: 3 sa 41; $p = 0.0078$). Valutazzjoni ta' 6MWD skont il-klassi funzjonali wasslet għal żieda medja kkoreġuta għall-placebo mil-linja bażi sa Xahar 6 f'pazjenti ta' FC III/IV ta' 37 metru (CI ta' 97.5%: 5 sa 69) u ta' FC I/II ta' 12-il metru (CI ta' 97.5%: -8 sa 33). Iż-żieda f'6MWD miksuba b'macitentan inżammet għat-tul tal-istudju.

Il-kura b'macitentan 10 mg f'Xahar 6 wasslet għal opportunità oghla b'74% ta' titjib f'WHO FC meta mqabbel mal-placebo (proporzjon ta' riskju 1.74; CI ta' 97.5%: 1.10 sa 2.74; $p=0.0063$).

Macitentan 10 mg tejjeb il-kwalità tal-ħajja evalwata mill-kwestjonarju SF-36.

Punti finali emodinamiċi

Parametri emodinamiċi kienu evalwati f'sottogrupp ta' pazjenti (placebo [N=67], macitentan 10 mg [N=57]) wara 6 xhur ta' kura. Pazjenti kkurati b'macitentan 10 mg kisbu tnaqqis medjan ta' 36.5% (CI ta' 97.5%: 21.7 sa 49.2%) fir-reżistenza vaskulari tal-pulmun u żieda ta' 0.58 L/min/m² (CI ta' 97.5%: 0.28 sa 0.93 L/min/m²) fl-indiċi kardijaku meta mqabbla ma' placebo.

Dejta fit-tul f'PAH

Fis-segwitu fit-tul ta' 242 pazjent li kienu trattati b'macitentan 10 mg fil-fażi double-blind (DB) tal-istudju SERAPHIN, li minnhom 182 komplew b'macitentan fl-istudju ta' estensjoni open-label (OL) (SERAPHIN OL) (DB/OL cohort), stimi Kaplan-Meier ta' sopravivenza ta' sena, sentejn, 5 snin, 7 snin u 9 snin kienu 95%, 89%, 73%, 63% and 53%, rispettivament. Iż-żmien ta' segwitu medjan kien ta' 5.9 snin.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja fil-popolazzjoni pedjatrika hija prinċipalment ibbażata fuq eżerċizzju ta' estrapolazzjoni li huwa bbażat fuq tqabbil tal-esponiment għall-firxa ta' doża effikaċi fl-adulti meta wiehed iqis is-similarità tal-marda fit-tfal u fl-adulti, kif ukoll fuq id-*data* ta' support dwar l-effikaċja u s-sigurtà mill-istudju ta' Fażi 3 TOMORROW deskritt hawn taht.

Studju ta' Fażi 3, multicentriku, open-label, randomizzat b'perjodu ta' estensjoni open-label b'fergħa waħda (TOMORROW) twettaq biex jassessja l-farmakokinetika, l-effikaċja u s-sigurtà ta' macitentan f'pazjenti pedjatriċi b'PAH sintomatika.

Il-punt finali kien il-karatterizzazzjoni tal-farmakokinetika (ara sezzjoni 5.2).

Il-punt finali ewlieni sekondarju kkombinat kien iż-żmien għall-ewwel progressjoni tal-marda kkonfermat minn Kumitat tal-Avvenimanti Kliniċi (CEC, Clinical Events Committee) li jseħħ bejn ir-randomizzazzjoni u l-vista fit-tmiem tal-perjodu ċentrali (EOCP, end of the core period) definita bħala, imwiet (kawżi kollha), jew septostomija atriġali jew anastomosi ta' Potts, jew registrazzjoni fuq il-lista ta' trapjant tal-pulmun, jew dħul l-isptar minħabba PAH li tmur għall-aġħar jew profil kliniku

ta' PAH li jmur għall-agħar. Profil kliniku ta' PAH li jmur għall-agħar kien definit bħala: bżonn għal, jew bidu ta' terapija ġdida speċifika għal PAH jew dijuretiċi IV jew użu kontinwu ta' ossignu U tal-inqas 1 minn li ġejjin: WHO FC li jmur għall-agħar, jew okkorrenzi ġodda ta' sinkope jew li tmur għall-agħar, jew okkorrenzi ġodda ta' 2 sintomi ta' PAH jew li jmorru għall-agħar jew okkorrenza ġdida ta' falliment fin-naħa tal-lemin tal-qalb jew li tmur għall-agħar li ma jirrispondux għal dijuretiċi orali.

Punti finali sekondarji oħra kienu jinkludu ż-żmien għall-ewwel dħul l-isptar minhabba PAH ikkonfermat minn CEC, żmien għall-ewwel mewt minhabba PAH ikkonfermat minn CEC kemm bejn ir-randomizzazzjoni u EOCP, żmien għall-mewt mill-kawżi kollha bejn ir-randomizzazzjoni u EOCP, bidla fil-WHO FC, u *data* tal-proormon N-terminali tal-peptid natrijoretiku tal-mohħ (NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide).

Popolazzjoni pedjatrika (b'età ≥sentejn sa inqas minn 18-il sena)

Total ta' 148 pazjenti b'età ≥sentejn sa inqas minn 18-il sena ġew randimizzati 1:1 biex jirċievu jew macitentan jew Standard ta' Kura (SoC, Standard of Care). SoC kienet tinkludi trattament mhux speċifiku għal PAH u/jew sa 2 medikazzjonijiet speċifiċi għal PAH (li jinkludu ERA oħra) u li jeskludu macitentan u IV/SC prostanoids. L-età medja kienet ta' 9.8 snin (firxa 2.1 snin sa 17.9 snin), b'35 (23.6%) b'età ta' ≥sentejn sa <6 snin, 61 (41.2%) b'età ta' ≥6 sa <12-il sena, u 52 (35.1%) b'età ta' ≥12 sa <18-il sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (51.4%) u nisa (59.5%). Il-pazjenti kienu jew WHO FC I (25.0%), FC II (56.1%), jew FC III (18.9%).

PAH idjopatika kienet l-etjoloġija l-iktar komuni fil-popolazzjoni tal-istudju (48.0%), segwita minn PAH assoċjata ma' marda tal-qalb kongenitali wara l-operazzjoni (28.4%), PAH b'marda tal-qalb kongenitali b'koinċidenza (17.6%), PAH eritabbli (4.1%) u PAH assoċjat ma' marda tat-tessut konjittiv (2.0%). CHD b'koinċidenza inkluda biss difetti b'koinċidenza żgħira tipiċi bħal pre-tricuspid, mogħdijiet post-tricuspid, difetti settali atriġali, difetti settali ventrikulari, patent ductus arteriosus, l-ejda waħda minnhom mhi kkunsidrata kawżattiva tal-grad ta' PAH.

Id-dewmien ta' trattament medju fl-istudju randomizzat kien ta' 183.4 ġimgħat fil-fergħa ta' macitentan u 130.6 ġimgħat fil-fergħa ta' SoC.

Ġew osservati inqas avvenimenti għall-punt finali sekondarju ewlieni tal-progressjoni tal-marda kkonfermata mis-CEC fil-fergħa ta' macitentan (21 avveniment/73 pazjent, 29%) kontra l-fergħa ta' SoC (24 avveniment/75 pazjent, 32%), tnaqqis fir-riskju assolut ta' 3%. Il-proporzjon ta' periklu kien ta' 0.828 (95% CI 0.460; 1.492; valur p stratifikat fuq 2 naħat=0.567). Ix-xejra numerika lejn benefiċċju kien prinċipalment immexxija bil-profil kliniku tal-PAH li kien sejjer għall-agħar.

Analizzjiet tal-effikaċja sekondarji oħra

L-istess numru ta' avvenimenti għall-ewwel dħul l-isptar ikkonfermat għal PAH kien ikkonfermat fiż-żewġ gruppi (macitentan 11 vs. SoC 11; HR aġġustat=0.912, 95% CI=[0.393; 2.118]). Fit-termini taż-żmien għall-mewt ikkonfermat minhabba PAH mis-CEC u mewt mill-kawżi kollha, total ta' 7 imwiet (6 minnhom kienu minhabba PAH skont CEC) ġew osservati fil-fergħa ta' macitentan meta mqabbla m' 6 imwiet (4 minnhom kienu minhabba PAH skont CEC) fil-fergħa ta' SoC.

Kien hemm proporzjon numerikament ogħla ta' pazjenti f'WHO FC I jew II rrappurtati f'Ġimgħa 12 fil-fergħa ta' macitentan meta mqabbla mal-fergħa ta' SoC (88.7% fil-fergħa ta' macitentan versus 81.7% fil-fergħa ta' SoC) u f'Ġimgħa 24 (90.0% fil-fergħa ta' macitentan versus 82.5% fil-fergħa ta' SoC).

It-trattament ta' macitentan kellu xejra li jnaqqas il-perċentwali tal-NT-proBNP fil-linja bażi (pmol/L) f'Ġimgħa 12 meta mqabbel mal-fergħa ta' SoC (proporzjon medju ġeometriku: 0.72; 95% CI: 0.49 sa 1.05) iżda r-riżultati ma kinux statistikament sinifikanti (valur p fuq 2 naħat ta' 0.086). Ix-xejra mhux sinifikattiva kienet inqas evidenti f'Ġimgħa 24 (proporzjon medju ġeometriku: 0.97; 95% CI: 0.66 sa 1.43; valur p fuq 2 naħat ta' 0.884).

5 pazjenti Ġappuniżi oħra (fl-età ta' $\geq$ sentejn sa inqas minn 18-il sena) ġew ittrattati b'macitentan fl-istudju PAH3001. PAH3001 kien studju ta' Fażi 3 multiċentriku, open-label, b'fergħa waħda f'pazjenti pedjatriċi Ġappuniżi (b'età bejn ≥ 3 xhur u < 15 -il sena) b'PAH, li twettaq biex jassessja l-farmakokinetika u l-effikaċja ta' macitentan. L-età medjana fir-reġistrazzjoni kienet ta' 9 snin (firxa sentejn sa 13-il sena). Il-bidla ta' drabi medjana ta' NT-proBNP mil-linja bażi kienet ta' 1.81 (firxa 0.53 sa 3.47) f'Ġimgha 12 u ta' 1.26 (firxa 0.52 sa 1.90) f'Ġimgha 24. It-tnaqqis medjan ta' PVRI (indici tar-reżistenza vaskulari tal-pulmun) mil-linja bażi f'Ġimgha 24 kien ta' 0.21 WU m² (unitajiet ta' Wood għal kull metru kwadru) (tnaqqis fuq firxa ta' 5 għal żieda ta' 2.84).

Ir-riżultati tal-effikaċja minn pazjenti b'età ≥ 2 sentejn għal inqas minn 18-il sena kineu simili għal dawk f'pazjenti adulti.

Popolazzjoni pedjatrika (b'età $\geq$ xahar sa inqas minn sentejn)

Ġew irreġistrati 11-il pazjent addizzjonali, b'età $\geq$ xahar sa inqas minn sentejn sabiex jirċievu macitentan mingħajr randomizzazzjoni, 9 pazjenti mill-fergħa open-label tal-istudju TOMORROW u 2 pazjenti Ġappuniżi mill-istudju PAH3001.

Fil-linja bażi, 6 pazjenti mill-istudju TOMORROW kienu fuq terapija PDE5i. Waqt ir-reġistrazzjoni, il-firxa ta' età tal-pazjenti kienet mifruxa minn 1.2 snin sa 1.9 snin. Il-pazjenti kienu jew WHO FC II (4) jew FC I (5). PAH assoċjata ma' mard tal-qalb konġenitali kienet l-etjoloġija l-iktar komuni (5 pazjenti), segwita minn PAH idjopatika (4 pazjenti). Id-doża ta' kuljum mogħtija fil-bidu kienet ta' 2.5 mg macitentan sakemm il-pazjenti laħqu età ta' sentejn. Wara segiwta medjan ta' 37.3 ġimghat, l-ebda wiehed mill-pazjenti kien esperjenza avveniment ta' progressjoni tal-marda kkonfermat mis-CEC, dhil l-isptar ikkonfermat mis-CEC għal PAH, mewt ikkonfermat minn CEC minhabba PAH, jew avveniment ta' mewt mill-kawżi kollha. NT-proBNP kien imnaqqas b'42.9% (N=6) f'Ġimgha 12, 53.2% (N=5) f'Ġimgha 24 u 26.1% (N=6) f'Ġimgha 36.

Fil-linja bażi, pazjent Ġappuniż 1 mill-istudju PAH3001 kien fuq terapija PDE5i. Iz-żewġ pazjenti Ġappuniżi kienu maskili u l-etajiet tagħhom fir-reġistrazzjoni kienu ta' 21 xahar u 22 xahar. L-etjoloġija ewlenija fiż-żewġ pazjenti kienet PAH wara l-operazzjoni. Id-doża ta' kuljum mogħtija fil-bidu kienet ta' 2.5 mg macitentan sakemm il-pazjenti laħqu l-età ta' sentejn. F'Ġimgha 24, ġie osservat tnaqqis fil-livelli NT-proBNP fil-linja bażi ta' -3.894 pmol/L u -16.402 pmol/L. It-tnaqqis ta' PVRI mil-linja bażi f'Ġimgha 24 kien ta' 2.64 WU m² f'pazjent wiehed. Fit-tieni pazjent, it-tnaqqis ta' PVRI mil-linja bażi ġie ddeterminat f'Ġimgha 39 u kien ta' 5.39 WU m². Iz-żewġ pazjenti baqgħu stabbli f'Panama FC sa Ġimgha 52, filwaqt li żammew il-klassifikazzjonijiet tagħhom ta' FC II u FC I fil-linja bażi, rispettivament.

Tqabbil fl-esponiment mal-pazjenti adulti ma ġiex stabbilit f'dan il-grupp ta' età (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' macitentan u tal-metabolit attiv tiegħu ġew dokumentati primarjament f'individwi adulti f'saħħithom. L-esponiment għal macitentan f'pazjenti b'PAH kien madwar 1.2 darbiet akbar milli f'individwi f'saħħithom. L-esponiment għall-metabolit attiv f'pazjenti, li huwa madwar 5 darbiet inqas qawwi minn macitentan, kien madwar 1.3 darbiet oghla milli f'individwi f'saħħithom. Il-farmakokinetika ta' macitentan f'pazjenti b'PAH ma kinitx influwenzata mis-severità tal-marda.

Wara għoti ripetut, il-farmakokinetika ta' macitentan hija proporzjonali mad-doża sa u inkluż 30 mg.

Assorbiment

Il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ta' macitentan jinkisbu madwar 8-9 sigħat wara l-għoti għall-pilloli miksija b'rita u l-pilloli li jinxterdu. Wara dan, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta'

macitentan u tal-metabolit attiv tiegħu jonqsu bil-mod, b'half-life apparenti tal-eliminazzjoni ta' madwar 16-il siegħa u 48 siegħa, rispettivament.

F'individwi f'saħħithom, l-esponiment għal macitentan u għall-metabolit attiv tiegħu ma nbidilx fil-preżenza tal-ikel u, għalhekk, macitentan jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

Distribuzzjoni

Macitentan u l-metabolit attiv tiegħu aprocitentan huma marbuta hafna mal-proteini fil-plażma (>99%), primarjament mal-albumina u f'ammont inqas ma' alpha1-acid glycoprotein. Macitentan u l-metabolit attiv tiegħu aprocitentan huma distribwiti sew fit-tessuti kif indikat minn volum ta' distribuzzjoni (Vss/F) apparenti ta' madwar 50 L u 40 L għal macitentan u aprocitentan, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Macitentan għandu erba' rotot metabolici primari. Tnehhija ossidattiva ta' propyl minn sulfamide tagħti metabolit attiv farmakologikament aprocitentan. Din ir-reazzjoni hija dipendenti fuq is-sistema taċ-ċitokromju P450, l-aktar CYP3A4 (madwar 99%) b'kontribuzzjonijiet minuri ta' CYP2C8, CYP2C9 u CYP2C19. Il-metabolit attiv jiċċirkola fil-plażma tal-bniedem u jista' jikkontribwixxi għall-effett farmakologiku. Rotot metabolici oħra jagħtu prodotti mingħajr attività farmakologika. Għal din is-sensiela ta' reazzjonijiet, CYP2C9 għandu rwol predominanti b'kontribuzzjonijiet żgħar minn CYP2C8, CYP2C19 u CYP3A4.

Eliminazzjoni

Macitentan jitneħħa biss wara metabolizmu estensiv. Ir-rota ewlenija tat-tnehhija hija fl-awrina, li hija responsabbli għal madwar 50% tad-doża.

Paragun bejn il-formulazzjoni ta' pillola miksija b'rita u dik ta' pillola li tinxtered

Il-bijoequivalenza ta' macitentan 10 mg giet stabbilita bejn il-pillola miksija b'rita u 4 x 2.5 mg pilloli li jinxtedu fi studju bi 28 individwu b'saħħithom.

Popolazzjonijiet speċjali

M'hemm l-ebda effett klinikament rilevanti tal-età, sess jew oriġini etnika fuq il-farmakokinetika ta' macitentan u tal-metabolit attiv tiegħu.

Indeboliment tal-kliewi

L-esponiment għal macitentan u għall-metabolit attiv tiegħu żdied b'1.3 u b'1.6 darbiet, rispettivament, f'pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-kliewi. Din iż-żieda mhix meqjusa klinikament rilevanti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

L-esponiment għal macitentan kien imnaqqas b'21%, 34%, u 6% u, għall-metabolit attiv b'20%, 25%, u 25% f'individwi adulti b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat jew sever, rispettivament. Dan ittnaqqis mhux ikkunsidrat klinikament rilevanti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika (b'età ≥xahar sa inqas minn 18-il sena)

Il-farmakokinetika ta' macitentan u l-metabolit attiv tiegħu aprocitentan kienet ikkaratterizzata fi 52 pazjent pedjatriku li kellhom età ta' ≥sentejn u fi 11-il pazjent li kellhom età ta' ≥xahar sa inqas minn sentejn. Dawn jinkludu 5 u 2 pazjenti Ġappunizi fil-kategoriji ta' età rispettivi mill-istudju

PAH3001.

Skedi ta' dożaġġ ta' macitentan ibbażati fuq il-piż irriżultaw f'esponimenti osservati / simulati f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' sentejn għal inqas minn 18-il sena li kienu kumparabbli għal esponimenti osservati f'pazjenti adulti b'PAH u individwi f'saħħithom li rċiew 10 mg darba kuljum.

Esponimenti għal macitentan kumparabbli għal dawg ta' pazjenti adult b'PAH li kienu qed jirċiewu 10 mg darba kuljum ma ntlahqux għall-grupp ta' età ta' $\geq$ xahar sa età ta' inqas minn sentejn (ara sezzjoni 4.2).

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

Fil-klieb, macitentan naqqas il-pressure tad-dem b'esponimenti simili għall-esponiment terapewtiku fil-bniedem. Thaxxin intimali tal-arterji koronarji ġie osservat b'esponiment ta' 17-il darba dak fil-bniedem wara 4 sa 39 ġimgħat ta' kura. Minhabba s-sensittività speċifika għall-ispeċi u l-marġini ta' sikurezza, din is-sejba ma titqiesx rilevanti għall-bniedem.

Żieda fil-piż tal-fwied u ipertrofija epatoċellulari kienu osservati fil-ġrieden, firien u klieb wara kura b'macitentan. Dawn il-bidliet fil-biċċa l-kbira kienu reversibbli u kkunsidrati bħala adattamenti mhux avversi tal-fwied għal talba metabolika miżjuda.

Macitentan induċa iperplasija minima sa ħafifa tal-mukuża u infiltrazzjoni infjammatorja fis-sottomukuża tal-kavità tal-imnieher fl-istudju dwar ir-riskju ta' kanċer fil-ġrieden fid-dożi kollha. Ma kienet osservata l-ebda sejba fil-kavità tal-imnieher fl-istudju ta' 3 xhur dwar l-effett tossiku fil-ġrieden jew fi studji fuq il-firien u l-klieb.

Macitentan ma kellux effett tossiku fuq il-ġeni f'sensiela standard ta' analiżi *in vitro* u *in vivo*. Macitentan ma kienx fototossiku *in vivo* wara doża waħda f'esponimenti sa 24 darba l-esponiment fil-bniedem.

Studji dwar ir-riskju ta' kanċer li damu sentejn ma wrewx potenzjal karċinoġeniku f'esponimenti 18-il darba u 116-il darba l-esponiment fil-bniedem fil-firien u fil-ġrieden, rispettivament.

Twessigh tat-tubuli tat-testikoli kien osservat fi studji dwar it-tossiċità kronika b'firien u klieb maskili b'marġini ta' sigurtà ta' 11.6 u 5.8, rispettivament. Twessigh tat-tubuli kien kompletament reversibbli. Wara sentejn ta' kura, atrofija tat-tubuli tat-testikoli kienet osservata fil-firien b'esponiment 4 darbiet dak fil-bniedem.

Ipospermatogenezi kienet osservata fl-istudju dwar ir-riskju ta' kanċer li dam tul ta' ħajja fil-firien u fl-istudji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti fil-klieb b'esponimenti li jipprovdu marġini ta' sigurtà ta' 9.7 fil-firien u ta' 23 fil-klieb. Il-marġini tas-sigurtà għall-fertilità kienu ta' 18 għall-firien maskili u 44 għal dawg femminili. Ma kienet innotata l-ebda sejba fit-testikoli fil-ġrieden wara kura sa sentejn.

Macitentan kien teratoġeniku fil-fniek u fil-firien fid-dożi kollha ttestjati. Fiż-żewġ speċi kien hemm anormalitajiet kardjovaskulari u fil-fużjoni tas-saqaf tax-xedaq.

Għoti ta' macitentan lill-firien femminili minn tard fit-tqala sa matul it-treddigh kollu f'esponimenti għall-omm 5 darbiet l-esponimenti fil-bniedem, ikkawża tnaqqis fis-sopravivenza tal-frieħ u indeboliment tal-kapaċità riproduttiva tal-frieħ li kienu esposti għal macitentan matul il-perjodu mwahħar tal-ħajja fil-ġuf u permezz tal-ħalib matul il-perjodu tat-treddigh.

Kura ta' firien minorenni minn Jum 4 sa Jum 114 wara t-twelid ikkawżat tnaqqis fiż-żieda fil-piż tal-ġisem li wassal għal effetti sekondarji fuq l-iżvilupp (ittardjar żgħir ta' descensus testis, tnaqqis reversibbli tat-tul tal-ġhadam it-twil, ċiklu estrus imtawwal). Żieda żgħira fit-telf qabel u wara l-impjantazzjoni, tnaqqis fin-numru medju ta' frieħ, u tnaqqis fil-piż tat-testikoli u tal-epididimi, kienu osservati b'esponimenti 7 darbiet l-esponiment fil-bniedem. Atrofija tat-tubuli tat-testikoli, u effetti minimi fuq il-varjabbli riproduttivi u l-morfologija tal-isperma kienu rreġistrati b'esponimenti 3.8 darbiet l-esponiment fil-bniedem.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose (E460)

Sodium starch glycolate

Poloxamer 188

Povidone K-30

Magnesium stearate

Kisi b'rita

Polyvinyl alcohol (E1203)

Titanium dioxide (E171)

Talc (E553b)

Lecithin [Sojja] (E322)

Xanthan gum (E415)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

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

Pakkett bil-folji tal-PVC/PE/PVDC trasparenti jew pakkett bil-folji tal-PVC/PVDC trasparenti f'kartuni li fihom 15 jew 30 pillola miksija b'rita jew 15x1 jew 30x1 pillola miksija b'rita f'folji pperforati b'doża waħda.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6ª Planta

08039 Barcelona

Spanja

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

Folja tal-PVC/PE/PVDC

EU/1/25/1970/001	15-il pillola
EU/1/25/1970/002	30 pillola
EU/1/25/1970/003	15 x 1 pillola (doża waħda)
EU/1/25/1970/004	30 x 1 pillola (doża waħda)

Folja tal-PVC/PVDC

EU/1/25/1970/005	15-il pillola
EU/1/25/1970/006	30 pillola
EU/1/25/1970/007	15 x 1 pillola (doża waħda)
EU/1/25/1970/008	30 x 1 pillola (doża waħda)

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 Settembru 2025

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(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, l-Olanda

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

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

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati 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.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV 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' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- 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 (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Macitentan Accord ikun fuq is-suq, il-pazjenti kollha li huma mistennija li jużaw Macitentan Accord ikunu provduti bil-materjal edukattiv li ġej:

- Kartuna tal-Pazjent.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA– 15, 30 Pillola u Pakkett b'15x1, 30x1 pillola

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Macitentan Accord 10 mg pilloli miksija b'rita
macitentan

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' macitentan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha wkoll lactose u lecithin derivat mill-fażola tas-sojja (E322). Ara l-fuljett ta' tagħrif għall-aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

15-il pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

15x1 pillola miksija b'rita

30x1 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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

Folja tal-PVC/PE/PVDC

EU/1/25/1970/001

EU/1/25/1970/002

EU/1/25/1970/003

EU/1/25/1970/004

Folja tal-PVC/PVDC

EU/1/25/1970/005

EU/1/25/1970/006

EU/1/25/1970/007

EU/1/25/1970/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Macitentan Accord 10 mg

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

Folji u folji pperforati b'doża wahda

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Macitentan Accord 10 mg pilloli
macitentan

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

KARTUNA TAL-PAZJENT

Kartuna tal-Pazjent

Din il-kartuna fiha tagħrif importanti dwar is-sigurtà li jehtieg tkun konxju dwaru meta tirċievi trattament b'Macitentan Accord. Żomm din il-kartuna miegħek f'kull hin u wriha lil kull tabib involut fil-kura medika tiegħek.

Macitentan Accord macitentan

Huwa importanti li tirrapporta immedjatement lit-tabib li ordnalek il-medicina tiegħek tqala jew kwalunkwe effett sekondarju li jista' jsehh waqt trattament b'Macitentan Accord.

Ċentru tat-trattament: _____

Isem it-tabib li ordnalek il-medicina: _____

Numru tat-telefon tat-tabib li ordnalek il-medicina: _____

Tqala

Macitentan Accord jista' jagħmel hsara lill-iżvilupp tal-fetu. Għalhekk m'għandekx tiehu Macitentan Accord jekk inti tqila u m'għandekx toħroġ tqila waqt li qed tiehu Macitentan Accord. Barra minn hekk, jekk qed tbat minn pressjoni arterjali pulmonari għolja, l-okkorrenza ta' tqala tista' tiddeterjora severament is-sintomi tal-marda tiegħek.

Kontraċezzjoni

Għandek tuża forma affidabbli ta' kontroll tat-twelid (kontraċezzjoni) waqt li tkun qed tiehu Macitentan Accord. Kun żgur li tiddiskuti kwalunkwe mistoqsija li jista' jkollok mat-tabib tiegħek.

Għandek tagħmel test tat-tqala qabel tibda Macitentan Accord u kull xahar matul it-trattament anki jekk taħseb li m'intix tqila.

Bhal medicini ohra ta' din il-klassi, Macitentan Accord jista' jkollu effetti fuq il-fwied. It-tabib tiegħek se jiehu test tad-demem qabel ma tibda t-trattament b'Macitentan Accord u matul it-trattament biex jittestja jekk il-fwied tiegħek huwiex qed jaħdem kif suppost.

Sinjali li l-fwied tiegħek jista' ma jkunx qed jaħdem sew jinkludu:

- dardir (bżonn kbir li tirremetti)
- rimettar
- deni (temperatura għolja)
- uġiġh fl-istonku (l-addome)
- suffejra (sfurija tal-ġilda jew tal-abjad ta' għajnejk)
- awrina ta' kulur skur
- ħakk fil-ġilda
- letargija jew għeja (għeja jew eżawriment mhux tas-soltu)
- sindrome tixbaħ lill-influenza (uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli bid-deni)

Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sinjali, għid lit-tabib tiegħek immedjatement. Jekk ikollok xi mistoqsija dwar it-trattament tiegħek, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Macitentan Accord 10 mg pilloli miksija b'rita macitentan

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina 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 effetti sekondarji kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Macitentan Accord u għalxiex jintuża

Macitentan Accord fih is-sustanza attiva macitentan, li tagħmel parti minn klassi ta' medicini msejha "antagonisti tar-riċettur ta' endothelin".

Macitentan Accord jintuża għall-kura fit-tul ta' pressjoni arterjali pulmonari għolja (PAH – pulmonary arterial hypertension):

- fl-adult bi Klassi Funzjonali (FC – Functional Class) tad-WHO II sa III
- fi tfal taħt it-18-il sena u b'piż tal-ġisem ta' mill-inqas 40 kg bi Klassi Funzjonali tad-WHO II sa III

PAH hija pressjoni għolja fl-arterji u l-vini tad-demmi li jgħorru demm mill-qalb għall-pulmun (l-arterji tal-pulmun). F'persuni b'PAH, dawn l-arterji jidjiequ, u għalhekk il-qalb ikollha taħdem aktar biex tippompja d-demmi minnhom. Dan jikkawża lill-persuni jhossuhom għajjena, sturduti, u bi qtugħ ta' nifs.

Macitentan Accord iwessa' l-arterji tal-pulmun, u b'hekk ikun aktar faċli għall-qalb biex tippompja d-demmi minnhom. Dan inaqqas il-pressjoni, itaffi s-sintomi u jtejjeb il-kors tal-marda.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Macitentan Accord

Tihux Macitentan Accord

- jekk inti allergiku għal macitentan, sojja jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti tqila, jekk qed tippjana li toħroġ tqila, jew jekk tista' toħroġ tqila minhabba li m'intix qed tuża kontroll tat-twelid affidabbli (kontraċezzjoni). Ara s-sezzjoni 'Tqala u treddigh'.
- jekk qed tredda'. Ara s-sezzjoni 'Tqala u treddigh'.
- jekk għandek mard tal-fwied jew jekk għandek livelli għoljin ħafna ta' enzimi tal-fwied fid-demmi tiegħek. Kellem lit-tabib tiegħek, li se jiddeċiedi jekk din il-medicina hijiex xierqa għalik.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, jekk jogħgbok għid lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel tiehu Macitentan Accord.

Se jkollok bżonn testijiet tad-demmm, kif indikat mit-tabib tieghek:

It-tabib tieghek se jiehru test tad-demmm qabel ma tibda l-kura b'Macitentan Accord u matul il-kura biex jittestja:

- jekk għandekx anemija (numru mnaqqas ta' ċelluli ħomor tad-demmm)
- jekk il-fwied tieghek huwiex qed jaħdem kif suppost

Jekk għandek anemija (numru mnaqqas ta' ċelluli ħomor tad-demmm), jista' jkollok is-sinjali li ġejjin:

- sturdament
- għeja kbira/telqa/dgħufija
- taħbit tal-qalb mghaġġel, palpitazzjonijiet
- tkun pallidu

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi, **għid lit-tabib tieghek.**

Sinjali li l-fwied tieghek jista' ma jkunx qed jaħdem kif suppost jinkludu:

- thossok se tirremetti (dardir)
- rimettar
- deni
- uġiġh fl-istonku tieghek (addome)
- sfurija tal-ġilda tieghek jew tal-abjad ta' għajnejk (suffejra)
- awrina ta' lewn skur
- ħakk fil-ġilda
- għeja mhux tas-soltu jew thossok bla saħħa (letargija jew għeja)
- sindrome tixbaħ lill-influenza (uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli bid-deni)

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sinjali, **għid lit-tabib tieghek minnufih.**

Jekk għandek problemi tal-kliewi, kellem lit-tabib tieghek qabel tuża Macitentan Accord. Macitentan jista' jwassal għal aktar tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm u tnaqqis fl-emoglobina f'pazjenti bi problemi tal-kliewi.

F'pazjenti b'marda veno-okklussiva tal-pulmun (imblukkar tal-vini pulmonari), l-użu tal-mediċini għall-kura ta' PAH, inkluż Macitentan Accord, jista' jwassal għal edima pulmonari. Jekk għandek xi sinjali ta' edima pulmonari meta tkun qed tuża Macitentan Accord, bħal zieda f'daqqa u importanti fil-qtuġh ta' nifs u livell baxx ta' ossiġnu, **għid lit-tabib tieghek immedjatament.** It-tabib tieghek jista' jwettaq testijiet addizzjonali, u se jiddetermina x'kors ta' kura jkun l-aktar xieraq għalik.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal b'età taħt is-sentejn għax l-effikaċja u s-sigurtà ma ġewx stabbiliti.

Mediċini oħra u Macitentan Accord

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra. Macitentan Accord jista' jkollu effett fuq mediċini oħra.

Jekk tiehu Macitentan Accord flimkien ma' mediċini oħra, inklużi daww elenkati taħt, l-effetti ta' Macitentan Accord jew tal-mediċini l-oħra jistgħu jiġu mibdula. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- rifampicin, clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, erythromycin (antibijotiċi użati biex jikkuraw infezzjonijiet)
- phenytoin (mediċina użata biex tikkura aċċessjonijiet)
- carbamazepine (użat biex jikkura depressjoni u epilessija)

- St. John's wort (preparazzjoni mill-hxejjex użata biex tikkura depressjoni)
- ritonavir, saquinavir (użati biex jikkuraw infezzjonijiet tal-HIV)
- nefazodone (użat biex jikkura depressjoni)
- ketoconazole (minbarra xampù), fluconazole, itraconazole, miconazole, voriconazole (medicini użati kontra infezzjonijiet fungali)
- amiodarone (biex jikkontrolla t-tahbit tal-qalb)
- cyclosporine (użat biex jevita rifjut ta' organu wara trapjant)
- diltiazem, verapamil (biex jitrattaw pressjoni għolja tad-demem jew problemi speċifiċi tal-qalb)

Macitentan Accord mal-ikel

Jekk inti qed tiehu piperine bħala suppliment mad-dieta, dan jista' jibdel il-mod kif il-ġisem jirrispondi għal xi prodotti mediċinali, inkluż Macitentan Accord. Jekk jogħġbok kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk dan huwa l-każ.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Macitentan Accord jista' jagħmel ħsara lil trabi mhux imwiela konċeputi qabel, waqt jew ftit wara l-kura.

- Jekk huwa possibbli li toħroġ tqila, uża forma affidabbli ta' kontroll tat-twelid (kontraċezzjoni) waqt li tkun qed tiehu Macitentan Accord. Kellek lit-tabib tiegħek dwar dan.
- Tihux Macitentan Accord jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.
- Jekk toħroġ tqila jew taħseb li tista' tkun tqila waqt li tkun qiegħda tiehu Macitentan Accord, jew ftit wara li twaqqaf Macitentan Accord (sa xahar), ara lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek se jgħidlek biex tagħmel test tat-tqala qabel tibda tiehu Macitentan Accord u b'mod regolari (darba fix-xahar) waqt li tkun qed tiehu Macitentan Accord.

Mhux magħruf jekk macitentan jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Treddax waqt li tkun qed tiehu Macitentan Accord. Kellek lit-tabib tiegħek dwar dan.

Fertilità

Jekk inti raġel li qed tiehu Macitentan Accord, hemm possibbiltà li din il-mediċina tista' tnaqqas l-għadd tal-isperma tiegħek. Kellek lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet jew inkwiet dwar dan.

Sewqan u thaddim ta' magni

Macitentan Accord jista' jikkawża effetti sekondarji bħal uġiġħ ta' ras u pressjoni baxxa (elenkati fis-sezzjoni 4), u s-sintomi tal-kondizzjoni tiegħek ukoll jistgħu jgħieghluk tħossok inqas tajjeb biex issuq jew thaddem magni.

Macitentan Accord fih lactose, lecithin derivat mis-sojja u sodium

Macitentan Accord fih zokkor imsejjah lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-mediċina.

Macitentan Accord fih lecithin derivat mis-sojja. Jekk inti allergiku għas-sojja, tużax din il-mediċina (ara sezzjoni 2 'Tihux Macitentan Accord').

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

3. Kif ghandek tiehu Macitentan Accord

Macitentan Accord ghandu jigi preskritt biss minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' pressjoni arterjali pulmonari għolja.

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

Adulti u tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena li jiżnu tal-inqas 40 kg

Id-doża rrakkomandata ta' Macitentan Accord hija pillola waħda ta' 10 mg, darba kuljum. Ibla' l-pillola shiha, ma' tazza ilma, tomgħodx u taqsamx il-pillola. Tista' tiehu Macitentan Accord mal-ikel jew minghajr ikel. Ikun ahjar li tiehu l-pillola fl-istess hin kuljum.

Għal tfal li jiżnu inqas minn 40 kg, iridu jintużaw prodotti oħra.

Jekk tiehu Macitentan Accord aktar milli suppost

Jekk hadt aktar pilloli milli qalulek tiehu, jista' jkollok uġiġh ta' ras, dardir, jew rimettar. Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.

Jekk tinsa tiehu Macitentan Accord

Jekk tinsa tiehu Macitentan Accord, hu doża hekk kif tiftakar, imbagħad kompli hu l-pilloli tiegħek fil-hinijiet tas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Macitentan Accord

Macitentan Accord huwa kura li se jkollok bżonn tibqa' tiehu biex tikkontrolla l-PAH tiegħek. Tiqafx tiehu Macitentan Accord sakemm ma qbiltx dwar dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- Reazzjonijiet allergiċi (nefha madwar l-għajnejn, wiċċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma, ħakk u/jew raxx)

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sinjali, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Anemija (għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmi) jew tnaqqis fl-emoglobina
- Uġiġh ta' ras
- Bronkite (infjammazzjoni tal-passaġġi tan-nifs)
- Nażofaringite (infjammazzjoni tal-gerżuma u l-kanali tal-imnieher)
- Edima (nefha), speċjalment tal-għekiesi u s-saqajn

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

- Faringite (infjammazzjoni tal-gerżuma)
- Influenza (flu)
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina (infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina)
- Pressjoni baxxa
- Kongestjoni fl-imnieher (imnieher imblukkat)
- Livelli għolja fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied
- Lewkopenija (tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demmi)
- Tromboċitopenija (tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits fid-demmi)

- Hmura (hmura tal-ġilda)
- Żieda fil-hruġ ta' demm mill-utru

Effetti sekondarji fit-tfal u l-adolesxenti

L-effetti sekondarji mniżżla hawn fuq jistgħu jidhru wkoll fit-tfal. Effetti sekondarji addizzjonali li jidhru b'mod komuni ħafna fit-tfal jinkludu infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq (sajnużis tal-immieħer infettati, jew gerżuma) u gastroenterite (stonku u msaren infjammati). Rinite (immieħer bil-ħakk, li jqattar, jew imblukkat) dehret b'mod komuni fit-tfal.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħžen Macitentan Accord

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

Tużax Macitentan Accord wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara "JIS" jew "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Macitentan Accord

Is-sustanza attiva hi macitentan. Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' macitentan.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma Lactose monohydrate, Microcrystalline cellulose (E460), Sodium Starch Glycolate, Poloxamer 188, Povidone K-30 u Magnesium stearate.
- Kisja: Polyvinyl Alcohol (E1203), Titanium Dioxide (E171), Talc (E553b), Lecithin [Sojja] (E322), u Xanthan Gum (E415).

Kif jidher Macitentan Accord u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita Macitentan Accord 10 mg huma pilloli miksija b'rita ta' lewn abjad sa abjad maħmuġ, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, tondi, imnaqqxa b'"NL" fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Macitentan Accord jiġi fornut bħala pilloli miksija b'rita ta' 10 mg f'pakkett bil-folji tal-PVC/PE/PVDC trasparenti jew pakkett bil-folji tal-PVC/PVDC trasparenti f'kartuni li fihom 15 jew 30 pillola miksija b'rita jew 15x1 jew 30x1 pillola miksija b'rita f'folji pperforati b'doża waħda.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Spanja

Manifattur

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

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, l-Olanda

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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