

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Opsumit 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 madwar 37 mg ta' lactose (bħala monohydrate) u madwar 0.06 mg ta' lecithin li huwa derivat mill-fażola tas-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, ta' 5.5 mm, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'“10” imnaqqax fuq iż-żewġ naħat.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Opsumit, bħala monoterapija jew f'kombinazzjoni, 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

Opsumit, bħala monoterapija jew f'kombinazzjoni, 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-ġisem 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-ġisem tal-inqas 40 kg
Id-doża rakkomandata hija 10 mg darba kuljum. Opsumit għandu jittiehed kuljum bejn wiehded u ieħor fl-istess hin.

Jekk pazjent jaqbez doża ta' Opsumit, wiehded għandu jgħid lill-pazjent biex joħodha malajr kemm jista' jkun u mbagħad jiehu d-doża li jmiss fil-hin skedat regolari. Wiehded għandu jgħid lill-pazjent biex ma jihux żewġ dożi fl-istess hin 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, hemm disponibbli qawwa iktar baxxa ta' 2.5 mg

pilloli li jinxterdu. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' Opsumit - pilloli li jinxterdu

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 hafif, 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. Opsumit 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' Opsumit mhux irrakkomandat f'pazjenti li qed jagħmlu dijalisi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Id-doži u l-effikaċja ta' macitentan fit-tfal taht l-età ta' sentejn ma gewx 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 joħorġu tqal li mhumex 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 prekawzjonijiet 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). Opsumit 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 Opsumit.

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

Bidu mill-ġdid ta' Opsumit 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 4-12-il ġimgħa ta' kura u baqa' stabbli waqt kura kronika. Każijiet ta' anemija li teħtieġ trasfużjoni ta' ċelluli tad-demem ġew irrappurtati b'macitentan u b'ERAs oħra. Bidu ta' Opsumit 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 isehhu 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'Opsumit 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' Opsumit. Waqt kura b'Opsumit 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 mnaqqsata 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. Għalhekk, 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 rakkomandata attenzjoni f'din il-popolazzjoni. M'hemmx esperjenza bl-użu ta' macitentan f'pazjenti li qed jagħmlu dijaliżi, għalhekk Opsumit mhux irrakkomandat f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Opsumit 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.

Opsumit fih lecithin li huwa derivat mill-fażola tas-sojja. Jekk pazjent għandu sensitività eċċessiva għas-sojja, Opsumit 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' tnehhija 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-tnehhija 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. Wiehed 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-ghoti flimkien ma' macitentan 10 mg darba kuljum. Sildenafil, sottostrat ta' CYP3A4, ma affettwax il-farmakokinetika ta' macitentan, filwaqt li kien hemm tnaqqis ta' 15% fl-esponiment għall-metabolit attiv ta' macitentan. Dawn il-bidliet mhumieq meqjusa klinikament rilevanti. Fi prova kkontrollata bil-placebo f'pazjenti b'PAH, ntwerew l-effikaċja u s-sigurtà ta' macitentan flimkien ma' sildenafil.

Cyclosporine A

Kura flimkien ma' cyclosporine A 100 mg darbtejn kuljum, inibitur kombinat ta' CYP3A4 u OATP, ma bidlitx 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 jhorgu tqal/ Kontraċezzjoni fl-irgiel u n-nisa

F'nisa li jistgħu jhorgu tqal kura b'Opsumit 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 jhorgu tqal għal xahar wara l-waqfien ta' Opsumit. Waqt kura b'Opsumit 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'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bniedem għadu mhux magħruf. Opsumit huwa kontraindikant waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu jhorgu tqal li mhumex qed jużaw kontraċezzjoni affidabbli (ara sezzjoni 4.3).

Treddigh

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

Fertilità maskili

Kien osservat żvilupp ta' atrofiya tat-tubuli tat-testikoli f'animali 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-ispermatogenezi fl-irgiel.

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., uġiġh 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%), uġiġh 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-placebo 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-placebo. Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' macitentan miksuba minn dan l-istudju kliniku huma elenkati fit-tabella ta' hawn taht. Ir-reazzjonijiet avversi ta' wara t-tqegħid fis-suq huma inklużi wkoll.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); 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 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	Influenza
	Komuni	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Anemija, tnaqqis fl-emoglobina ⁵
	Komuni	Lewkopenija ⁶
	Komuni	Tromboċitopenija ⁷
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (eż., anġioedima, ħakk, raxx) ¹
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Uġiħ ta' ras
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni baxxa ² , tiħmar
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 ħafna	Edima, żamma ta' fluwidi ³

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

⁸ Jinkludi PTs ta' ħruġ ta' demm menstruali tqil, ħruġ ta' demm menstruali mhux normali, ħruġ ta' demm intermenstruali, emorraġja uterina/vaġinali, polimenorrea u menstrowazzjoni mhux regolari. Il-frekwenza hija bbazzata fuq esponent fin-nisa.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

² Pressjoni baxxa ġiet 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 ġiet 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' židiet 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. Židiet ta' $> 5 \times \text{ULN}$ seħhew 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-konċentrazzjoni 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-demm

F'SERAPHIN, studju double-blind f'pazjenti b'PAH, macitentan 10 mg kien assoċjat ma' tnaqqis fl-ghadd 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-ghadd 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-koħort OL kien jinkludi 182 pazjent li komplew fuq macitentan 10 mg u 368 pazjent li rċievew 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 giet 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 rċievew Opsumit. L-età medja fil-ħin tar-reġistrazzjoni kienet ta' 10.5 snin (firxa 2.1 snin-17.9 snin). Id-dewmien medjan ta' trattamen fl-istudju randomizzat kien ta' 168.4 ġimġhat (firxa 12.9 ġimġhat-312.4 ġimġhat) fil-fergħa ta' Opsumit.

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%).

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 Opsumit mingħajr randomizzazzjoni, 9 pazjenti mill-fergħa open-label tal-istudju TOMORROW u 2 pazjenti Ġappuniżi mill-istudju PAH3001. Fil-ħin 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 ġimġhat (firxa 7.0-72.9 ġimġhat). Fil-ħin tar-reġistrazzjoni, l-etajiet taż-żewġ pazjenti minn PAH3001 kienu 21 xhur u 22 xhur.

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 imnizżla 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 Proprietajiet 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 insuffiċjenza tan-naħa tal-lemin tal-qalb); u l-htieġa 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 ntlahaq 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 ġimgħa (sa massimu ta' 188 ġimgħa fuq macitentan).

L-età medja tal-pazjenti kollha kienet ta' 46 sena (firxa ta' 12-85 sena, inkluż 20 pazjent taħt it-18, 706 pazjent bejn 18-74 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.

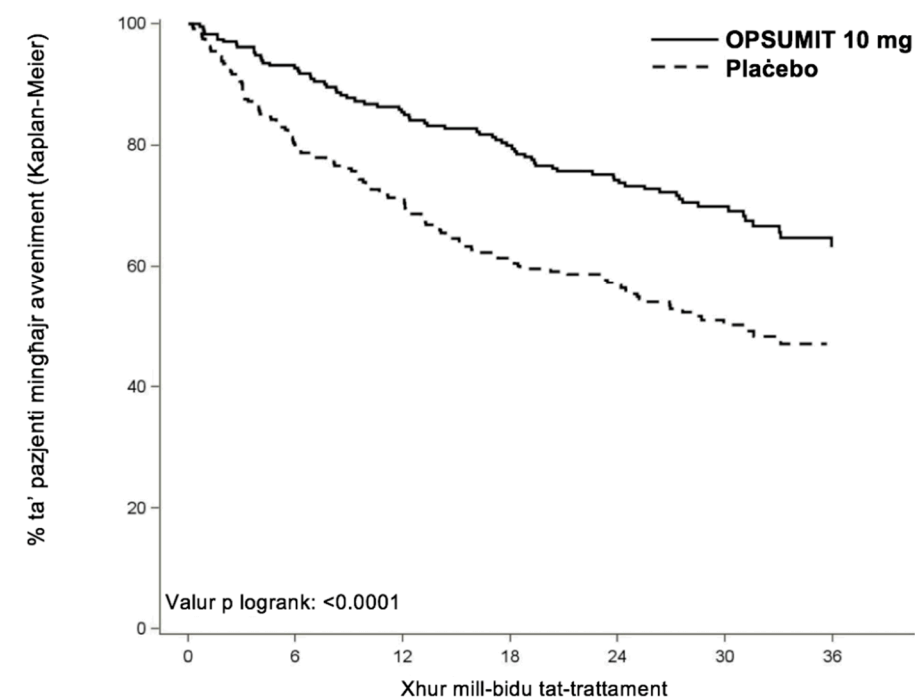
PAH idjopatika jew li tintiret kienet l-aktar etjoloġija komuni fil-popolazzjoni tal-istudju (57%), segwita minn PAH ikkawżata minn disturbi tat-tessut konnettiv (31%), PAH assoċjata ma' mard tal-qalb kongenitali sempliċi kkoreġut (8%), u PAH assoċjata ma' etjoloġiji oħra (prodotti mediċinali u tossini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



Numru f'riskju							
OPSUMIT 10 mg	242	208	187	171	155	91	41
Placebo	250	188	160	135	122	64	23

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%			

^a = abbaži ta' Mudell ta' Perikli Proporzjonali ta' Cox

^b = % ta' pazjenti b'avveniment wara 36 xahar = 100 × (1 - Estimatu ta' KM)

^c = mewt minn kull kawża sa EOT indipendenti minn irkadar preċedenti

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 daħħlu 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 taħt.

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-Avvenimenti Kliniċi (CEC, Clinical Events Committee) li jseħh 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' ossigenu 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-moħħ (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 prostanooids. L-età medja kienet ta' 9.8 snin (firxa 2.1 snin-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 żgħar tipiċi bħal pre-tricuspid, mogħdijiet post-tricuspid, difetti settali atrijali, difetti settali ventrikulari, patent ductus arteriosus, l-ebda waħda minnhom mhi kkunsidrata kawżattiva tal-grad ta' PAH.

Id-dewmien ta' trattament medju fl-istudju randomizzat kien ta' 183.4 ġimġhat fil-fergħa ta' macitentan u 130.6 ġimġhat 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'Ġimġha 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'Ġimġha 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'Ġimġha 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'Ġimġha 24 (proporzjon medju ġeometriku: 0.97; 95% CI: 0.66 sa 1.43; valur p fuq 2 naħat ta' 0.884).

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 irregjistrati 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. 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.

Fil-linja bażi, 6 pazjenti mill-istudju TOMORROW kienu fuq terapija PDE5i. Waqt ir-registrazzjoni, il-firxa ta' età tal-pazjenti kienet mifruxa minn 1.2 snin-1.9 snin. Il-pazjenti kienu jew WHO FC II (4) jew FC I (5). PAH assoċjata ma' mard tal-qalb kongenitali 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 l-età ta' sentejn. Wara segiwtu medjan ta' 37.3 ġimgħat, l-ebda wieħed 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'Ġimgħa 12, 53.2% (n=5) f'Ġimgħa 24 u 26.1% (n=6) f'Ġimgħa 36.

Fil-linja bażi, pazjent Ġappuniż 1 mill-istudju PAH3001 kien fuq terapija PDE5i. Iż-żewġ pazjenti Ġappuniżi kienu maskili u l-etajiet tagħhom fir-registrazzjoni kienu ta' 21 xahar u 22 xahar. Iż-żewġ pazjenti kienu f'Panama FC I u II u l-etjoloġija ewlenija kienet PAH wara l-operazzjoni. F'Ġimgħa 24, gie osservat tnaqqis fil-livelli NT-proBNP fil-linja bażi ta' -3.894 pmol/L u -16.402 pmol/L.

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-ghoti 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 primarji. Tnehhija ossidattiva ta' propyl minn sulfamide tagħti metabolit attiv aprocitentan farmakologikament. 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 żgħir minn CYP2C8, CYP2C19 u CYP3A4.

Eliminazzjoni

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

Tqabbil bejn il-formulazzjonijiet tal-pillola miksija b'rita u l-pillola li tinxtered

Il-bijoequivalenza ta' macitentan 10 mg kienet stabbilita bejn il-pillola miksija b'rita u 4 x 2.5 mg pilloli li jinxterdu fi studju bi 28 individwu f'saħħtu.

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment tal-kliwi

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-kliwi. 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 f'47 pazjent pedjatriku li kellhom età ta' ≥ sentejn u fi 11-il pazjent li kellhom età ta' ≥ xahar sa inqas minn sentejn.

Skedi ta' dożaġġ ta' macitentan ibbażati fuq il-piż irriżultaw f'esponimenti osservati / simulati f'pazjenti pedjatriki 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 rċievu 10 mg darba kuljum. Esponimenti għal macitentan kumparabbli għal dawk ta' pazjenti adult b'PAH li kienu qed jirċievu 10 mg darba kuljum ma ntlahqux għall-grupp ta' età ta' ≥ 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-demmi b'esponimenti simili għall-esponiment terapewtiku fil-bniedem. Thaxxin intimali tal-arterji koronarji gie osservat b'esponiment ta' 17-il darba dak fil-

bniedem wara 4 sa 39 ġimġhat ta' kura. Minhabba s-sensittività speċifika għall-ispeċi u l-margini ta' sikurezza, din is-sejba ma titqiesx rilevanti għall-bniedmin.

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 wahda f'esponimenti sa 24 darba l-esponiment fil-bniedem.

Studji dwar ir-riskju ta' kanċer li damu sentejn ma wrewx potenzjal karċinogeniku 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-tossicità kronika b'firien u klieb maskili b'margini 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' hja fil-firien u fl-istudji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti fil-klieb b'esponimenti li jipprovdur margini ta' sigurtà ta' 9.7 fil-firien u ta' 23 fil-klieb. Il-margini tas-sigurtà għall-fertilità kienu ta' 18 għall-firien maskili u 44 għal dawk 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-xedeq.

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 mwahhar tal-hajja fil-guf u permezz tal-halib 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-għadam 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 (E460i)

Sodium starch glycolate Tip A

Povidone

Magnesium stearate (E470b)

Polysorbate 80 (E433)

Kisi b'rita

Poly(vinyl-alcohol) (E1203)

Titanium dioxide (E171)

Talkum (E553b)

Lecithin derivat mill-fażola tas-sojja (E322)

Xanthan gum (E415)

6.2 Inkompattibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

Folji bojod, opaki magħmula minn PVC/PE/PVdC/Aluminju f'kartun li fihom 15 jew 30 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

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

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Diċembru 2013

Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' Awissu 2018

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>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Opsumit 2.5 mg pilloli li jinxterdu

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li tinxtered fiha 2.5 mg ta' macitentan.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola li tinxtered fiha madwar 25 mg ta' isomalt.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinxtered.

Pillola li tinxtered tondi (9 mm) ta' lewn abjad sa kważi abjad, b'“2.5” imnaqqax fuq naħa waħda u “Mn” fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Opsumit, bħala monoterapija jew f'kombinazzjoni, hu indikat għat-trattament fit-tul ta' pressjoni arterjali pulmonari għolja (PAH – pulmonary arterial hypertension) f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena 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

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

Id-doża ta' kuljum ta' Opsumit rakkomandata hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (Tabella 1). Opsumit għandu jittiehed kuljum bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin.

Tabella 1: Skeda ta' dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem

Piż tal-ġisem (kg)	Doża ta' kuljum	Numru ta' pilloli rakkomandat biex jiġu dispersi
≥ 10 u < 20	5 mg	2×2.5 mg
≥ 20 u < 40	7.5 mg	3×2.5 mg
≥ 40	10 mg	4×2.5 mg*

*Opsumit huwa disponibbli wkoll bħala pillola miksija b'rita ta' 10 mg. Opsumit mogħti fil-forma ta' pillola miksija b'rita waħda huwa bijoekwivalenti għal erba' pilloli li jinxterdu ta' 2.5 mg. Għalhekk, pillola miksija b'rita waħda tista' tintuża bħala sostituzzjoni diretta għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu tal-inqas 40 kg u għandhom età ta' sentejn jew aktar (ara sezzjoni 5.2). Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' Opsumit pilloli miksija b'rita.

Jekk pazjent jaqbeż doża ta' Opsumit, agħtiha malajr kemm jista' jkun u mbagħad jiehu d-doża li jmiss fil-hin skedat regolari. Il-pazjent m'għandux jiehu żewġ doži fl-istess hin jekk doża tiġi maqbuża.

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. Opsumit m'għandux jinbada 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-kliewi

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

Popolazzjoni pedjatrika

Id-doži u l-effikaċja ta' macitentan fit-tfal taħt 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

Opsumit għandu jittiehed oralment darba kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Opsumit pillola li tinxtored trid tiġi dispersa f'likwidi b'temperatura tal-kamra u għandhom jittiehdu biss b'ħala sospensjoni orali. Is-sospensjoni orali għandha tiġi ppreparata u tiġi mogħtija bl-użu jew ta' mgħarfa jew tazza żgħira. Għandha tittiehed kura biex jiġi żgurat li d-doża kollha tal-medicina tkun ittiedet. Jekk ma tingħatax minnufih il-medicina għandha tintrema u għandha tiġi ppreparata doża ġdida tal-medicina. L-idejn għandhom jiġu maħsula b'mod sħiħ u xxuttati qabel u wara l-preparazzjoni tal-medicina (ara sezzjoni 6.6).

Għoti b'mgħarfa

Id-doża ta' kuljum preskritta ta' pillola li tinxtored għandha tiġi miżjuda ma' ilma li jista' jinxtorob f'temperatura tal-kamra f'mgħarfa biex jiffurma likwidu abjad imsahhab. Il-likwidu jista' jiġi mħawwad bil-galbu għal minuta sa 3 minuti bl-użu tal-ponta ta' sikkina biex thaffef it-tahlil. Jew agħti l-medicina lill-pazjent minnufih jew hawwadha iktar ma' porzjon żgħir ta' zalza tat-tuffieħ jew jogurt biex tgħin fl-għoti. Ftit iktar ilma jew zalza tat-tuffieħ jew jogurt għandhom jiġu miżjuda mal-mgħarfa u mogħtija lill-pazjent biex jiġi żgurat li d-doża sħiha tal-medicina ngħatat.

B'mod alternattiv, minflok ilma li jista' jinxtorob, is-sospensjoni orali tista' tiġi ppreparata f'meraq tal-laring, meraq tat-tuffieħ jew ħalib xkumat.

Għoti b'tazza

Id-doża ta' kuljum preskritta ta' pillola li tinxtored għandha titpoġġa f'tazza żgħira li fiha volum żgħir (massimu 100 mL) ta' ilma li jista' jinxtorob f'temperatura tal-kamra biex jiffurma likwidu abjad imsahhab. Il-likwidu jista' jiġi mħawwad bil-galbu b'mgħarfa għal minuta sa 2 minuti. Agħti l-medicina lill-pazjent minnufih. Għandu jiġi miżjud ftit iktar ilma fit-tazza u jiġi mħawwad bl-istess

mgharfa biex jiġi sospiż mill-ġdid kwalunkwe mediċina li jkun fadal. Il-kontenut kollu tat-tazza għandu jinghata lill-pazjent biex jiġi żgurat li tkun ittiegħet il-mediċina kollha.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumex qed jużaw kontraċezzjoni affidabbli (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
- Treddiġh (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 prekawzjonijiet 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). Opsumit 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 Opsumit.

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'Opsumit għandha titwaqqaf.

Bidu mill-ġdid ta' Opsumit 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.

Koncentrazzjoni tal-emoglobina

Tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet tal-emoglobina kien assoċjat ma' antagonisti tar-riċettur ta' endothelin (ERAs) inkluż macitentan (ara sezzjoni 4.8). Fi studji kkontrollati bil-placebo, tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-emoglobina relatat ma' macitentan ma kienx progressiv, stabbilizza wara l-ewwel 4-12-il ġimgħa ta' kura u baqa' stabbli waqt kura kronika. Każijiet ta' anemija li tehtiegħ trasfużjoni ta' ċelluli tad-demm ġew irrappurtati b'macitentan u b'ERAs oħra. Bidu ta' Opsumit mhux irrakkomandat f'pazjenti b'anemija severa. Huwa rrakkomandat li l-koncentrazzjonijiet 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 irrappurtati b'vazodilataturi (l-aktar prostacyclins) meta ntuzaw f'pazjenti b'marda veno-okklussiva tal-pulmun. Konsegwentement, jekk isehħu sinjali ta' edima pulmonari meta macitentan jinghata 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'Opsumit 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' Opsumit. Waqt kura b'Opsumit 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 oġġla ta' pressjoni baxxa u anemija waqt kura b'macitentan. Għalhekk, 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 dijalisi, għalhekk Opsumit mhux irrakkomandat f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Il-pilloli li jinxtardu ta' Opsumit fihom isomalt. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal fructose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

Eċċipjenti ohra

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

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

Studji *in vitro*

Iċ-ċitokroma P450 CYP3A4 hija l-enzima prinċipali involuta fil-metabolizmu 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-teħid tal-fwied jew tal-kliwi, 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-kliwi, 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-inċertezz 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-inċertezz 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 gietx 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 naqqas ta' 15% fl-esponiment għall-metabolit

attiv ta' macitentan. Dawn il-bidliet mhumieq meqjusa klinikament rilevanti. Fi prova kkontrollata bil-placebo f'pazjenti adulti b'PAH, ntwerew l-effikaċja u s-sigurtà ta' macitentan flimkien ma' sildenafil.

Cyclosporine A

Kura flimkien ma' cyclosporine A 100 mg darbtejn kuljum, inibitur kombinat ta' CYP3A4 u OATP, ma bidlitz 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'Opsumit 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' Opsumit. Waqt kura b'Opsumit 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. Opsumit huwa kontraindikata waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumieq qed jużaw kontraċezzjoni affidabbli (ara sezzjoni 4.3).

Treddigh

Mhux magħruf jekk macitentan jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Fil-firien, macitentan u l-metaboliti tiegħu jiġu eliminati fil-ħalib waqt it-treddigh (ara sezzjoni 5.3). Riskju għat-tarbija li qed tiġi mreda' ma jistax jiġi eskluż. Opsumit hu kontraindikata 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 ohra, 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 tuża rota, 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 tuża rota, issuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni fl-istudju SERAPHIN kienu nażofaringite (14%), uġigh 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-placebo ta' 742 pazjent adult u adoloxxenti b'PAH sintomatika (studju SERAPHIN). It-tul medju tal-kura kien ta' 103.9 ġimghat fil-grupp ta' macitentan 10 mg, u ta' 85.3 ġimghat fil-grupp tal-placebo. Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' macitentan miksuba minn dan l-istudju kliniku huma elenkati fit-tabella ta' hawn taht. Ir-reazzjonijiet avversi ta' wara t-tqeghid fis-suq huma inklużi wkoll.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); 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 ħafna ($< 1/10\,000$), mhux magħruf (ma tistax tittejjer 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-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	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 ħafna	Uġigh ta' ras
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni baxxa ² , tiħmar
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' demem mill-utru ⁸
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Edima, żamma ta' fluwidi ³

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

⁸ Jinkludi PTs ta' ħruġ ta' demem menstruali tqil, ħruġ ta' demem menstruali mhux normali, ħruġ ta' demem intermenstruali, emorraġija uterina/vaġinali, polimenorrea u menstrowazzjoni mhux regolari. Il-frekwenza hija bbażata fuq esponiment fin-nisa.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

² Pressjoni baxxa ġiet 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 ġiet 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'fibriżi 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' sklerożi 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 adulti b'PAH. Żidiet ta' $> 5 \times \text{ULN}$ sehhew fi 2.5% tal-pazjenti fuq macitentan 10 mg kontra 2% tal-pazjenti fuq placebo.

⁵ Emoglobina

F'SERAPHIN, studju double-blind f'pazjenti adulti 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-demm

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

⁷ Plejtlits

F'SERAPHIN, studju double-blind f'pazjenti adulti b'PAH, macitentan 10 mg kien assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd medju ta' plejtlits ta' $17 \times 10^9/\text{L}$, kontra tnaqqis medju ta' $11 \times 10^9/\text{L}$ 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-koħort OL kien jinkludi 182 pazjent li komplew fuq macitentan 10 mg u 368 pazjent li rċievew 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 pedjatriċi b'PAH. Total ta' 72 pazjent b'età $\geq$ sentejn sa inqas minn 18-il sena ġew randomizzati u rċievew Opsumit. L-età medja fil-hin tar-reġistrazzjoni kienet ta' 10.5 snin (firxa 2.1 snin-17.9 snin). Id-dewmien medjan ta' trattamen fl-istudju randomizzat kien ta' 168.4 ġimġhat (firxa 12.9 ġimġhat-312.4 ġimġhat) fil-fergħa ta' Opsumit.

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%).

Popolazzjoni pedjatrika (b'età ≥ xahar sa inqas minn sentejn)

Ġew irregistrati 11-il pazjent addizzjonali, b'età ≥ xahar sa inqas minn sentejn sabiex jirċievu Opsumit mingħajr randomizzazzjoni, 9 pazjenti mill-fergħa open-label tal-istudju TOMORROW u 2 pazjenti Ġappuniżi mill-istudju PAH3001. Fil-ħin 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 Ġimghat (firxa 7.0-72.9 ġimghat). Fil-ħin tar-reġistrazzjoni, l-etajiet taż-żewġ pazjenti minn PAH3001 kienu 21 xhur u 22 xhur.

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 ≥ sentejn sa inqas minn 18-il sena, madanakollu, id-data disponibbli dwar is-sigurtà klinika hija limitata ħafna biex tistabilixxi konklużjoni robusta dwar is-sigurtà fil-popolazzjoni pedjatrika taħt is-sentejn.

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla 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' uġiġh ta' ras, dardir, u rimettar. F'każ ta' doża eċċessiva, għandhom jittiehdu miżuri standard ta' appoġġ, kif mehtieg. 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' messaġġiera sekondarji li jwassal għal vażokonstrizzjoni u proliferazzjoni taċ-ċelluli tal-muskoli lixxi.

Effikaċja klinika u sigurtà

Effikaċja f'pazjenti bi pressjoni arterjali pulmonari għolja

Twettag studju ta' Fażi 3 dwar ir-riżultat, b'aktar minn ċentru wiehed, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, bi grupp parallel, immexxi minn avvenimenti (AC-055-302/SERAPHIN) f'742 pazjent b'PAH sintomatika, li kienu randomised għal tliet gruppi ta' kura (plaċebo [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 taħt 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 insuffiċjenza tan-naħa tal-lemin tal-qalb); u l-htieġa 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 ntlahaq 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 ġimgħa (sa massimu ta' 188 ġimgħa fuq macitentan).

L-età medja tal-pazjenti kollha kienet ta' 46 sena (firxa ta' 12-85 sena, inkluż 20 pazjent taħt it-18, 706 pazjent bejn 18-74 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.

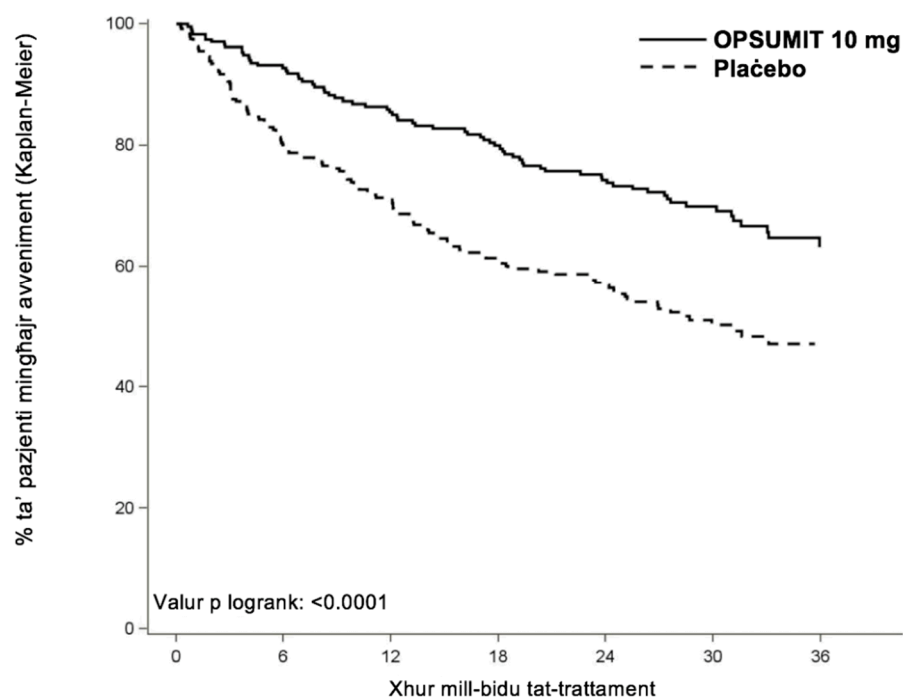
PAH idjopatika jew li tintiret kienet l-aktar etjoloġija komuni fil-popolazzjoni tal-istudju (57%), segwita minn PAH ikkawżata minn disturbi tat-tessut konnettiv (31%), PAH assoċjata ma' mard tal-qalb kongenitali sempliċi kkoreġut (8%), u PAH assoċjata ma' etjoloġiji oħra (prodotti mediċinali u tossini [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 2]. 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



Numru f'riskju	
OPSUMIT 10 mg	242 208 187 171 155 91 41
Placebo	250 188 160 135 122 64 23

Tablella 2: 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%			

^a = abbaži ta' Mudell ta' Perikli Proporzjonali ta' Cox

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

^c = mewt minn kull kawża sa EOT indipendenti minn irkadar preċedenti

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 dhul l-isptar minhabba 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-plaċebo (84 avveniment). Wara 36 xahar, 44.6% tal-pazjenti fuq plaċebo u 29.4% tal-pazjenti fuq macitentan 10 mg (Tnaqqis Assolut tar-Riskju = 15.2%) kienu dahhlu l-isptar minhabba PAH jew mietu minn kawża relatata ma' PAH.

Punti finali sintomatiċi

Il-kapaċità ta' eżerċizzju kienet evalwata b'hala punt finali sekondarju. Il-kura b'macitentan 10 mg f'Xahar 6 wasslet għal żieda medja kkoreguta għall-plaċebo 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 kkoreguta għall-plaċebo 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-plaċebo (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 (plaċebo [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' plaċebo.

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 wahda (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 jsehh bejn ir-randomizzazzjoni u l-vista fit-tmiem tal-perjodu ċentrali (EOCP, end of the core period) definita b'hala, imwiet (kawżi kollha), jew septostomija atriġali jew anastomosi ta' Potts, jew registrazzjoni fuq il-lista ta' trapjant tal-pulmun, jew dhul l-isptar minhabba PAH li tmur għall-agħar jew profil kliniku ta' PAH li jmur għall-agħar. Profil kliniku ta' PAH li jmur għall-agħar kien definit b'hala: bżonn għal, jew bidu ta' terapija ġdida speċifika għal PAH jew dijuretiċi IV jew użu kontinwu ta' ossigenu U tal-inqas 1 minn li ġejjin: WHO FC li jmur għall-agħar, jew okkorrenzi ġodda ta' sinkope jew li tmur

għall-aġġar, jew okkorrenzi godda ta' 2 sintomi ta' PAH jew li jmorru għall-aġġar jew okkorrenza ġdida ta' falliment fin-naħa tal-lemin tal-qalb jew li tmur għall-aġġar li ma jirrispondux għal diġuretiċi 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-moħħ (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 randomizzati 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-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%), segwita minn PAH assoċjata ma' marda tal-qalb kongenitali wara l-operazzjoni (28%), 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 atrijali, difetti settali ventrikulari, patent ductus arteriosus, l-ebda 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-aġġar.

Analizijiet 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 oghla 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).

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 ≥ xahar sa inqas minn sentejn)

Ġew irregistrati 11-il pazjent addizzjonali, b'età ≥ 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. 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.

Fil-linja bażi, 6 pazjenti mill-istudju TOMORROW kienu fuq terapija PDE5i. Waqt ir-registrazzjoni, il-firxa ta' età tal-pazjenti kienet mifruxa minn 1.2 snin-1.9 snin. Il-pazjenti kienu jew WHO FC II (4) jew FC I (5). PAH assoċjata ma' mard tal-qalb kongenitali 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 l-età ta' sentejn. Wara segiwtu 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. Iż-żewġ pazjenti Ġappuniżi kienu maskili u l-etajiet tagħhom fir-registrazzjoni kienu ta' 21 xahar u 22 xahar. Iż-żewġ pazjenti kienu f'Panama FC I u II u l-etjoloġija ewlenija kienet PAH wara l-operazzjoni. F'Ġimgha 24, ġie osservat tnaqqis fil-livelli NT-proBNP fil-linja bażi ta' -3.894 pmol/L u -16.402 pmol/L.

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 adulti 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 jinxtardu. 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 adulti 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 haġna 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 (V_{ss}/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 aprocitentan farmakologikament. 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-sensjela ta' reazzjonijiet, CYP2C9 għandu rwol predominanti b'kontribuzzjonijiet żgħir minn CYP2C8, CYP2C19 u CYP3A4.

Eliminazzjoni

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

Tqabbil bejn il-formulazzjonijiet tal-pillola miksija b'rita u l-pillola li tinxtered

Il-bijoequivalenza ta' macitentan 10 mg kienet stabbilita bejn il-pillola miksija b'rita u 4 x 2.5 mg pilloli li jinxterdu fi studju bi 28 individwu f'saħħtu.

Popolazzjonijiet speċjali

M'hemm l-ebda effett klinikament rilevanti tas-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 it-tnaqqis 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 f'47 pazjent pedjatriku li kellhom età ta' ≥ sentejn u fi 11-il pazjent li kellhom età ta' ≥ xahar sa inqas minn sentejn.

Skedi ta' dożaġġ ta' macitentan ibbażati fuq il-piż irriżultaw f'esponimenti osservati / simulati f'pazjenti pedjatriki 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 rċievu 10 mg darba kuljum. Esponimenti għal macitentan kumparabbli għal dawk ta' pazjenti adult b'PAH li kienu qed jirċievu 10 mg darba kuljum ma ntlahqux għall-grupp ta' età ta' ≥ 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-pressjoni tad-demmi b'esponimenti simili għall-esponiment terapewtiku fil-bniedem. Thaxxin intimali tal-arterji koronarji gie 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-margini 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'margini 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 jipprovdut margini ta' sigurtà ta' 9.7 fil-firien u ta' 23 fil-klieb. Il-margini tas-sigurtà għall-fertilità kienu ta' 18 għall-firien maskili u 44 għal daww 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-xedeq.

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-morfoloġija tal-isperma kienu rreġistrati b'esponimenti 3.8 darbiet l-esponiment fil-bniedem.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)
Isomalt (E953)
Croscarmellose sodium (E468)
Magnesium stearate (E470b)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kondizzjonijiet partikolari ta' ħażna.

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

30 x 1 pilloli li jinxterdu f'folji ta' doża unità Alu/Alu pperforat li jikkonsistu minn rita b'forma kiesha tal-aluminju b'dessikant integrat u fojl għatu tal-aluminju tat-tip push-through.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Is-sospensjoni orali għandha tiġi ppreparata billi żżid il-pillola li tinxtered ma ftit likwidu f'temperatura tal-kamra fuq mgħarfa jew f'tazza żgħira biex tagħmel mediċina likwida. Meta pillola tkun ġiet mifruxa kompletament, agħti l-likwidu li jkun irriżulta lill-pazjent (ara sezzjoni 4.2).

L-idejn għandhom jiġu maħsula u xxuttati b'mod shiħ qabel u wara l-preparazzjoni tal-mediċina.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/13/893/004

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Diċembru 2013
Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' Awissu 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI 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 OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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 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.

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-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid 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 (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Opsumit ikun fuq is-suq, il-pazjenti kollha li huma mistennija li jużaw Opsumit 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 għall-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Opsumit 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

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 jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/13/893/001
EU/1/13/893/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Opsumit 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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA għall-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Opsumit 2.5 mg pilloli li jinxterdu
macitentan

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

Kull pillola li tinxtered fiha 2.5 mg ta' macitentan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha wkoll isomalt. Ara l-fuljett ta' tagħrif għall-aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola li tinxtered
30 x 1 pillola li tinxtered

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

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/13/893/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Opsumit 2.5 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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Opsumit 10 mg pilloli
macitentan

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

Janssen-Cilag Int

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lot

5. OHRAJN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Opsumit 2.5 mg pilloli li jinxterdu
macitentan

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

Janssen-Cilag Int

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lot

5. OHRAJN

Kartuna tal-Pazjent

Paġna 1

Kartuna tal-Pazjent Din il-kartuna fiha taghrif importanti dwar is-sigurtà li jehtieg tkun konxju dwaru meta tirċievi kura b'Opsumit. Zomm din il-kartuna miegħek f'kull hin u uriha lil kull tabib involut fil-kura medika tiegħek. Opsumit macitentan MT	Paġna 2 Huwa importanti li tirrapporta immedjatament lit-tabib li ppreskrivilek il-medicina tiegħek tqala jew kwalunkwe effett sekondarju li jista' jsehh waqt kura b'Opsumit. Ċentru tal-kura: _____ Isem it-tabib li qed jippreskrivi: _____ Numru tat-telefon tat-tabib li qed jippreskrivi: _____
--	--

Paġna 3

Tqala Opsumit jista' jagħmel ħsara lill-iżvilupp tal-fetu. Għalhekk m'għandekx tiegħu Opsumit jekk inti tqila u m'għandekx toħroġ tqila waqt li qed tiegħu Opsumit. 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 tiegħu Opsumit. Kun żgur li tiddiskuti kwalunkwe mistoqsija li jista' jkollok mat-tabib tiegħek.	Paġna 4 Għandek tagħmel test tat-tqala qabel tibda Opsumit u kull xahar matul il-kura anki jekk tahseb li m'intix tqila. Bhal medicini ohra ta' din il-klassi, Opsumit jista' jkollu effetti fuq il-fwied. It-tabib tiegħek se jiehu test tad-demm qabel ma tibda l-kura b'Opsumit u matul il-kura biex jittestja jekk il-fwied tiegħek huwiex qed jahdem kif suppost.
---	--

Paġna 5

Sinjali li l-fwied tiegħek jista' ma jkunx qed jahdem kif suppost jinkludu: • dardir (impuls biex tirremetti) • rimettar • deni (temperatura għolja) • uġiġh fl-istonku tiegħek (addome) • suffeġra (sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-abjad ta' għajnejk) • awrina ta' lewn skur • ħakk fil-ġilda • letargija jew gheja (gheja mhux tas-soltu jew thossok bla saħħa) • sindrome tixbah lill-influenza (uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli bid-deni)	Paġna 6 Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sinjali għid lit-tabib tiegħek immedjatament. Jekk ikollok xi mistoqsija dwar il-kura tiegħek, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
---	--

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Opsumit 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, jew lill-ispizjar 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, jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Opsumit u għalxiex jintuża

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

Opsumit 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-għisem ta' mill-inqas 40 kg bi Klassi Funzjonali tad-WHO II sa III.

Jista' jintuża wahdu jew flimkien ma' medicini oħra għal PAH. 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.

Opsumit 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 Opsumit

Tihux Opsumit

- 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 wahda minn dawn tapplika għalik, jekk jogħgbok għid lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel tiehu Opsumit.

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

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

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

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

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

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

Sinjali li l-fwied tieghek jista' ma jkunx qed jahdem 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, **ghid lit-tabib tieghek minnufih.**

Jekk għandek problemi tal-kliewi, kellem lit-tabib tieghek qabel tuża Opsumit. 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 Opsumit, jista' jwassal għal edima pulmonari. Jekk għandek xi sinjali ta' edima pulmonari meta tkun qed tuża Opsumit, bħal zieda f'daqqa u importanti fil-qtugħ ta' nifs u livell baxx ta' ossiġnu, **ghid 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

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

Mediċini oħra u Opsumit

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

Jekk tiehu Opsumit flimkien ma' mediċini oħra, inklużi daww elenkati taħt, l-effetti ta' Opsumit 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)

Opsumit 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 Opsumit. Jekk jogħġbok kellem 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.

Opsumit jista' jagħmel ħsara lil trabi mhux imwielta 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 Opsumit. Kellem lit-tabib tiegħek dwar dan.
- Tihux Opsumit jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.
- Jekk toħroġ tqila jew taħseb li tista' tkun tqila waqt li tkun qiegħda tiehu Opsumit, jew ftit wara li twaqqaf Opsumit (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 Opsumit u b'mod regolari (darba fix-xahar) waqt li tkun qed tiehu Opsumit.

Mhux magħruf jekk Opsumit jgħaddix fil-halib tas-sider. Treddax waqt li tkun qed tiehu Opsumit. Kellem lit-tabib tiegħek dwar dan.

Fertilità

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Opsumit fih lactose, lecithin derivat mis-sojja u sodium

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

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

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

3. Kif għandek tiehu Opsumit

Opsumit għandu jiġi preskritt biss minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' pressjoni arterjali pulmonari għolja.

Dejjem għandek tiegħu 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' Opsumit hija pillola waħda ta' 10 mg, darba kuljum. Ibla' l-pillola sħiħa, ma' tazza ilma, tomgħodx u taqsamx il-pillola. Tista' tiegħu Opsumit mal-ikel jew mingħajr ikel. Ikun aħjar li tiegħu l-pillola fl-istess ħin kuljum.

Għal tfal li jiżnu inqas minn 40 kg, Opsumit huwa disponibbli bħala pilloli li jinxterdu ta' 2.5 mg. It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar id-doži tiegħek.

Jekk tiegħu Opsumit aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiegħu Opsumit

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

Jekk tiegħaf tiegħu Opsumit

Opsumit huwa kura li se jkollok bżonn tibqa' tiegħu biex tikkontrolla l-PAH tiegħek. Tiqafx tiegħu Opsumit 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

Bhal 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
- Uġiġħ 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)
- Ħmura (ħmura tal-gilda)
- Żieda fil-ħruġ ta' demmi 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 (sajnis tal-immieher infettati, jew gerżuma) u gastroenterite (stonku u msaren infjammati). Rinite (immieher bil-ħakk, li jqattar, jew imblukkat) dehret b'mod komuni fit-tfal.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar 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 taħzen Opsumit

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

Tużax Opsumit 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 gurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ 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 ohra

X'fih Opsumit

- Is-sustanza attiva hi macitentan. Kull pillola fiha 10 mg ta' macitentan.
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 "Opsumit fih lactose, lecithin derivat mis-sojja u sodium"), microcrystalline cellulose (E460i), povidone, sodium starch glycolate Tip A (ara sezzjoni 2 "Opsumit fih lactose, lecithin derivat mis-sojja u sodium"), magnesium stearate (E470b), polysorbate 80 (E433), polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), talkum (E553b), lecithin derivat mill-fażola tas-sojja (E322) (ara sezzjoni 2 "Opsumit fih lactose, lecithin derivat mis-sojja u sodium"), u xanthan gum (E415).

Kif jidher Opsumit u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita Opsumit 10 mg huma ta' lewn abjad sa abjad maħmuġ, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, tondi, b'"10" fuq iż-żewġ naħat.

Opsumit huwa fornuta bħala pilloli miksija b'rita ta' 10 mg f'pakketti bil-folji ta' 15 jew 30 pillola.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

Manifattur

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Opsumit 2.5 mg pilloli li jinxterdu macitentan

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik. Dan il-fuljett għe miktub għall-pazjent (“inti”) u l-ġenitur jew min jieh u hsieb li se jagħtu din il-medicina lit-tifel/tifla.

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

F'dan il-fuljett:

1. X'inh u Opsumit u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu jew tagħti Opsumit
3. Kif għandek tiehu jew tagħti Opsumit
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Opsumit
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inh u Opsumit u għalxiex jintuza

Opsumit fih is-sustanza attiva macitentan, li tagħmel parti minn klassi ta' medicini msejja “antagonisti tar-riċettur ta' endothelin”.

Opsumit jintuza għat-trattament fit-tul ta' pressjoni arterjali pulmonari għolja (PAH – pulmonary arterial hypertension) fi tfal b'età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena b'Klassi Funzjonali (FC – Functional Class) tad-WHO II sa III.

Jista' jintuza waħdu jew flimkien ma' medicini oħra għal PAH. 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 jidjieu, u għalhekk il-qalb ikollha taħdem aktar biex tippompja d-demmi minnhom. Dan jikkawza lill-persuni jhossuhom għajjiena, sturduti, u bi qtugħ ta' nifs.

Opsumit 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 jew tagħti Opsumit

Tihux jew tagħtix Opsumit

- jekk inti allergiku għal macitentan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti tqila, jekk qed tippjana li toħroġ tqila, jew jekk tista' toħroġ tqila minhabba li m'intix qed tuza 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 jew taghti Opsumit.

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

It-tabib tieghek se jiehu d-demmm qabel u matul il-kura b'Opsumit 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/dgħjufija
- taħbit tal-qalb mghaġġel, palpitazzjonijiet
- tkun pallidu

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi, **ghid 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-influwenza (uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli bid-deni)

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

Jekk għandek problemi tal-kliewi, kellem lit-tabib tieghek qabel tuża Opsumit. 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-medicini għall-kura ta' PAH, inkluż Opsumit, jista' jwassal għal edima pulmonari. Jekk għandek xi sinjali ta' edima pulmonari meta tkun qed tuża Opsumit, bhal zieda f'daqqa u importanti fil-qtugħ ta' nifs u livell baxx ta' ossiġnu, **ghid 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

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

Medicini oħra u Opsumit

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek qiegħed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra. Opsumit jista' jkollu effett fuq medicini oħra.

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

- rifampicin, clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, erythromycin (antibijotiċi użati biex jikkuraw infezzjonijiet),
- phenytoin (medicina 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)

Opsumit 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 Opsumit. Jekk jogħġbok kellem 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.

Opsumit jista' jagħmel ħsara lil trabi mhux imwielda 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 Opsumit. Kellem lit-tabib tiegħek dwar dan.
- Tihux Opsumit jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.
- Jekk toħroġ tqila jew taħseb li tista' tkun tqila waqt li tkun qiegħda tiehu Opsumit, jew ftit wara li twaqqaf Opsumit (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 Opsumit u b'mod regolari (darba fix-xahar) waqt li tkun qed tiehu Opsumit.

Mhux magħruf jekk Opsumit jgħaddix fil-halib tas-sider. Treddax waqt li tkun qed tiehu Opsumit. Kellem lit-tabib tiegħek dwar dan.

Fertilità

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Opsumit jista' jikkawża effetti sekondarji bħal uġigh ta' ras u pressjoni baxxa (elenkati fis-sezzjoni 4), u s-sintomi tal-kondizzjoni tiegħek ukoll jistgħu jgħieghluk thossok inqas tajjeb biex tuża rota, issuq jew thaddem magni.

Opsumit fih isomalt u sodium

Opsumit fih sostitut taz-zokkor imsejjaħ isomalt. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-mediċina.

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

3. Kif għandek tiehu jew tagħti Opsumit

Opsumit għandu jiġi preskritt biss minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' pressjoni arterjali pulmonari għolja.

Dejjem għandek tiehu jew tagħti din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Doża rrakkomandata

It-tabib tieghek se jiddetermina n-numru ta' pilloli ta' Opsumit, skont il-piż tal-ġisem tat-tifel/tifla.

Kif għandek tiehu jew taghti din il-mediċina

- Hu jew agħti Opsumit pilloli li jinxterdu darba kuljum.
- Hudhom jew agħtihom bejn wiehied u iehor fl-istess hin kuljum.
- Jistgħu jittiehdu jew jingħataw mal-ikel jew mingħajru.

Hu jew agħti Opsumit pilloli li jinxterdu bhala suspensjoni orali biss

Opsumit pilloli li jinxterdu għandhom jiġu dispersi f'likwidi biex jiffurmaw suspensjoni orali qabel ikunu jistgħu jingħataw lill-pazjenti. Is-suspensjoni orali tista' tiġi ppreparata jew f'mgħarfa jew f'tazza żgħira. Oqgħod attent li d-doża kollha miblugħa. L-idejn għandhom jiġu mahsula b'mod komplet u xxuttati qabel u wara l-preparazzjoni tal-mediċina.

Kif għandek tipprepara u tiehu jew taghti s-suspensjoni orali bl-użu ta' mgħarfa

1. Ipprepara s-suspensjoni orali billi żżid in-numru preskritt ta' pilloli li jinxterdu ma' ilma li jista' jinxtorob f'temperatura tal-kamra f'mgħarfa.
2. Hawwad bil-galbu l-likwidu għal minuta sa 3 minuti bl-użu tal-ponta ta' sikkina. Jew agħti l-likwidu abjad imsahhab li jirriżulta lit-tifel/tifla minnufih jew hawwadha iktar ma' porzjon żgħir ta' zalza tat-tuffieħ jew jogurt biex tgħin fl-ghoti.
3. Żid ftit iktar ilma jew zalza tat-tuffieħ jew jogurt mal-mgħarfa u ġieghel lit-tifel/tifla jibilgħuha biex jiġi żgurat li d-doża sħiħa tal-mediċina nġhatat.
4. Jekk ma tkunx ittiehdet minnufih, armi l-mediċina u pprepara doża ġdida.

B'mod alternattiv, minflok ilma li jista' jinxtorob, is-suspensjoni orali tista' tiġi ppreparata f'meraq tal-laring, meraq tat-tuffieħ jew ħalib xkumat.

Kif għandek tipprepara u tiehu jew taghti s-suspensjoni orali bl-użu ta' tazza żgħira

1. Ipprepara s-suspensjoni orali billi żżid in-numru preskritt ta' pilloli li jinxterdu ma' ammont żgħir (massimu ta' 100 mL) ta' ilma li jista' jinxtorob f'temperatura tal-kamra f'tazza żgħira.
2. Hawwad bil-galbu b'mgħarfa għal minuta sa 2 minuti. Ġieghel it-tifel/tifla jixorbu l-likwidu abjad imsahhab li jirriżulta minnufih.
3. Żid ftit iktar ilma fit-tazza u hawwad bl-istess mgħarfa u ġieghel it-tifel/tifla jixorbu l-kontenut kollu tat-tazza biex jiġi żgurat li tkun ittiehdet il-mediċina kollha.
4. Jekk ma tkunx ittiehdet minnufih, armi l-mediċina u pprepara doża ġdida.

Informazzjoni speċjali għal dawk li jiehdu hsieb

Dawk li jiehdu hsieb jingħataw parir biex jevitaw kuntatt mas-suspensjoni ta' Opsumit pilloli li jinxterdu. Ahsel idejk b'mod komplut qabel u wara l-preparazzjoni tas-suspensjoni.

Jekk tiehu jew taghti Opsumit aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu jew taghti Opsumit

Jekk tinsa tiehu jew taghti Opsumit, hu jew agħti doża hekk kif tiftakar, imbagħad kompli hu jew agħti l-pilloli tieghek fil-hinijiet tas-soltu. M'għandekx tiehu jew taghti doża doppja biex tpatti għal pilloli li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu jew taghti Opsumit

Opsumit huwa kura li se jkollok bżonn tibqa' tiehu biex tikkontrolla l-PAH tieghek. Tiqafx tiehu jew taghti Opsumit sakemm ma qbiltx dwar dan mat-tabib tieghek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina 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-demem) jew tnaqqis fl-emoglobina
- Ugiġħ 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-demem)
- Tromboċitopenija (tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits fid-demem)
- Ħmura (ħmura tal-gilda)
- Żieda fil-ħruġ ta' demm mill-utru

Effetti sekondarji fit-tfal u l-adolesxenti

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar 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 mnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Opsumit

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

Tużax Opsumit 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 gurnata ta' dak ix-xahar.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kondizzjonijiet partikolari ta' hażna.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Opsumit

- Is-sustanza attiva hi macitentan. Kull pillola li tinxtered fiha 2.5 mg ta' macitentan.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E421), isomalt (E953), croscarmellose sodium (E468), magnesium stearate (E470b) (ara sezzjoni 2 "Opsumit fih isomalt u sodium").

Kif jidher Opsumit u l-kontenut tal-pakkett

Opsumit 2.5 mg pilloli li jinxterdu huma ta' lewn abjad sa kważi abjad, tondi, b'"2.5" imnaqqax fuq naħa waħda u "Mn" fuq in-naħa l-oħra.

Opsumit huwa fornut bħala pilloli li jinxterdu ta' 2.5 mg ġewwa folji ta' doża unità pperforati (Aluminju/Aluminju) li fihom 30 x 1 pilloli li jinxterdu.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

Manifattur

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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