

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daybu 200 mg/mL soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 200 mg ta' trofinetide.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 30 mg maltitol, 1.12 mg sodium methyl parahydroxybenzoate, 0.25 mg sodium propyl parahydroxybenzoate, 4.9 mg propylene glycol, u 0.02 mg Allura Red AC.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali.

Soluzzjoni orali roża għal ħamra, pH 4.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Daybu huwa indikat għall-kura ta' sintomi newrokomportamentali tas-sindrome ta' Rett f'adulti u pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 5 snin 'il fuq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Trofinetide għandu jittiehed darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija, skont il-piż tal-pazjent kif jidher f'Tabella 1.

Tabella 1 Dożaġġ rakkomandat ta' trofinetide f'pazjenti li għandhom minn 5 snin 'il fuq

Piż tal-pazjent	Dożaġġ ta' trofinetide	Volum ta' trofinetide
9 kg sa inqas minn 12 kg	5 g darbtejn kuljum	25 mL darbtejn kuljum
12 kg sa inqas minn 20 kg	6 g darbtejn kuljum	30 mL darbtejn kuljum
20 kg sa inqas minn 35 kg	8 g darbtejn kuljum	40 mL darbtejn kuljum
35 kg sa inqas minn 50 kg	10 g darbtejn kuljum	50 mL darbtejn kuljum
50 kg jew iktar	12 g darbtejn kuljum	60 mL darbtejn kuljum

Il-benefiċċju kontinwu tat-trattament għandu jiġi vvalutat mill-ġdid regolarment.

Modifiki fid-doża għal reazzjonijiet avversi magħżula

L-impatt tat-tnaqqis fid-doża fuq l-effikaċja ta' trofinetide mhuwiex magħruf b'ċertezza. Wara tnaqqis fid-doża għall-immanigġjar ta' reazzjonijiet avversi, għandu jiġi kkunsidrat li d-doża rakkomandata terġa' tinbeda, abbażi ta' ġudizzju kliniku.

Dijarea

Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jieqfu jieħdu lassattivi qabel ma jibdew jieħdu trofinetide. Għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża, jew it-twaqqif ta' trofinetide jekk isseħħ dijarea severa jew jekk ikun hemm suspett ta' deidratazzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Rimettar

Jekk isseħħ rimettar wara l-ġhoti ta' trofinetide, m'għandhiex tittiehed doża addizzjonali. Minflok, għandha tittiehed id-doża skedata li jmiss. Għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża, jew it-twaqqif ta' trofinetide jekk ir-rimettar ikun sever jew isseħħ minkejja l-immanigġjar mediku (ara sezzjoni 4.4).

Telf ta' piż

Għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża, jew it-twaqqif ta' trofinetide jekk isseħħ telf ta' piż sinifikanti (ara sezzjoni 4.4).

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' trofinetide, din għandha tittiehed mill-aktar fis possibbli. Jekk ikun wasal il-ħin għad-doża li jmiss, id-doża maqbuża m'għandhiex tittiehed. Minflok, għandha tittiehed id-doża skedata li jmiss. M'għandhiex tittiehed doża doppja biex tpatti għal doża maqbuża.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

L-istudji kliniċi ta' trofinetide ma kinux jinkludu pazjenti ta' 65 sena u aktar biex jiġi ddeterminat jekk dawn jirrispondux b'mod differenti minn pazjenti iżgħar. Dan il-prodott mediċinali huwa magħruf li jiġi eliminat b'mod sostanzjali mill-kliwi. Minhabba li l-pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi, jista' jkun utli li l-funzjoni tal-kliwi tiġi mmonitorjata.

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif (rata stmata tal-filtrazzjoni glomerulari [eGFR, estimated glomerular filtration rate]) ta' 60 sa 89 mL/min/1.73 m²). Id-dożaġġ rakkomandat ta' trofinetide għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat (eGFR 30 sa 59 mL/min/1.73 m²) huwa deskritt f'Tabella 2:

Tabella 2 Dożaġġ rakkomandat ta' trofinetide f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat

Piż tal-pazjent	Dożaġġ ta' trofinetide	Volum ta' trofinetide
9 kg sa inqas minn 12 kg	2.5 g darbtejn kuljum	12.5 mL darbtejn kuljum
12 kg sa inqas minn 20 kg	3 g darbtejn kuljum	15 mL darbtejn kuljum
20 kg sa inqas minn 35 kg	4 g darbtejn kuljum	20 mL darbtejn kuljum
35 kg sa inqas minn 50 kg	5 g darbtejn kuljum	25 mL darbtejn kuljum
50 kg jew iktar	6 g darbtejn kuljum	30 mL darbtejn kuljum

L-ġhoti ta' trofinetide lil pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (eGFR 15 sa 29 mL/min/1.73 m²) mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti pedjatriki taht l-età ta' 5 snin għadhom ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 5.1).

Adulti

L-effikaċja u s-sigurtà tal-bidu tat-trattament b'trofinetide f'pazjenti 'l fuq minn 20 sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. F'pazjenti li fihom intwera benefiċċju ċar tat-trattament, it-trattament jista' jitkompla f'pazjenti 'l fuq minn 20 sena.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Daybu huwa għal użu orali jew jingħata minn go tubu gastriku (G, gastric). Jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Bl-użu ta' tazza tad-dożaġġ (30 mL jew 110 mL) ipprovduta mal-prodott mediċinali, għandu jitkejjel il-volum xieraq (mL) tas-soluzzjoni orali li jikkorrispondi għad-doża preskritta ta' Daybu.

Il-kontenut kollu tat-tazza tad-dożaġġ għandu jingħata mill-ħalq. Wara l-ġhoti, it-tazza tad-dożaġġ għandha titlaħlaħ taht ilma ġieri kiesaħ u tithalla tinxfel bl-arja. Ahżen it-tazza tad-dożaġġ imnaddfa mal-flixkun sakemm terġa' tużaha.

L-ġhoti tas-soluzzjoni orali ta' Daybu minn go tubu għat-tmiġh gastriku

Daybu jista' jingħata minn go tubu G; doži mogħtija minn go tubi GJ iridu jingħataw mill-G-port (ara sezzjoni 6.6).

Tagħtix minn go tubu nażogastriku (NG, nasogastric).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Dijarea

Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jieqfu jieħdu lassattivi qabel ma jibdew jieħdu trofinetide. Pazjenti li jesperjenzaw dijarea waqt it-trattament b'trofinetide għandhom jiġu mmaniġġjati bl-użu ta' trattament għal kontra d-dijarea, u jkunu mmonitorjati għall-istat ta' idratazzjoni tagħhom, u għandhom jiżiedu l-fluwidi orali, jekk meħtieġ. Għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża, jew it-twaqqif ta' trofinetide jekk isseħħ dijarea severa jew jekk ikun hemm suspett ta' deidratazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Rimettar

Pazjenti bis-sindrome ta' Rett huma f'riskju ta' aspirazzjoni u ta' pulmonite minn aspirazzjoni. Ġew irrappurtati każijiet ta' aspirazzjoni u pulmonite minn aspirazzjoni wara rimettar f'pazjenti li kienu qed jiġu ttrattati b'trofinetide. Għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża, jew it-twaqqif ta' trofinetide jekk ir-rimettar ikun sever jew isseħħ minkejja l-immaniġġjar mediku (ara sezzjoni 4.2).

Telf ta' piż

Il-piż tal-pazjent għandu jiġi mmonitorjat. Għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża, jew it-twaqqif ta' trofinetide jekk isseħħ telf ta' piż sinifikanti (ara sezzjoni 4.2).

Interazzjonijiet ma' substrati sensittivi ta' CYP3A4 u/jew P-gp

Huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib meta trofinetide jintuża flimkien ma' substrati sensittivi ta' CYP3A4 u/jew P-gp mogħtija mill-halq (eż., cyclosporine, digoxin) li fil-każ tagħhom, bidla żgħira fil-koncentrazzjoni tas-substrat fil-plażma tista' twassal għal reazzjonijiet avversi serji (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti b'effett maġħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 30 mg maltitol f'kull mL. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih 4.9 mg propylene glycol f'kull mL.

Dan il-prodott mediċinali fih 1.12 mg ta' sodium methyl parahydroxybenzoate u 0.25 mg ta' sodium propyl parahydroxybenzoate f'kull mL. Dawn l-eċċipjenti jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi (li jistgħu jittardjaw).

Dan il-prodott mediċinali fih Allura Red AC. Dan l-eċċipjent jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

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

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

Effett ta' trofinetide fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali ohrajn

Trofinetide huwa inibitur dġajjed ta' CYP3A4 u P-gp; għalhekk, il-koncentrazzjonijiet ta' substrati ta' CYP3A4 u/jew P-gp fil-plażma jistgħu jiżdiedu jekk jingħataw flimkien ma' trofinetide. Studju kliniku ta' interazzjoni bejn mediċina u ohra f'individwi f'saħħithom li vvaluta l-effett ta' trofinetide fuq il-farmakokinetika ta' loperamide, substrat kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp, wera li l-ġoti konkomitanti rriżulta f'żieda fis- C_{max} ta' loperamide b'1.95 darba u fl-AUC b'1.73 darba.

Huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib meta trofinetide jintuża flimkien ma' substrati sensittivi ta' CYP3A4 u/jew P-gp mogħtija mill-halq (eż., cyclosporine, digoxin) li fil-każ tagħhom, bidla żgħira fil-koncentrazzjoni tas-substrat fil-plażma tista' twassal għal reazzjonijiet avversi serji.

Abbażi ta' data in vitro, il-potenzjal ta' trofinetide li jinibixxi MATE1 u MATE2-K ma jistax jiġi eskluż, u dan jista' jżid il-koncentrazzjoni tas-substrati ta' MATE1 u MATE2-K fil-plażma (eż., metformin).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir li jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament.

Tqala

M'hemmx data jew hemm data limitata dwar l-użu ta' trofinetide f'nisa tqal. Studji f'annimali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' trofinetide mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumieqx jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux maghruf jekk trofinetide jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-eliminazzjoni ta' trofinetide fil-halib tas-sider tal-annimali (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Fertilità

M'hemmx data fuq il-bniedem dwar l-effett ta' trofinetide fuq il-fertilità. Studji f'annimali mhux biżżejjed biex juru r-riskju fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Trofinetide m'ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi osservati b'mod komuni f'ACP-2566-003 (Studju 1), studju ta' 12-il ġimgħa, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-placebo, kienu dijarea (80.6 %) u rimettar (26.9 %) (ara sezzjoni 4.4).

Fi Studju 1 u l-istudji ta' estensjoni open-label li damu sa 144 ġimgħa, 43.3 % tal-pazjenti waqqfu t-trattament minhabba reazzjonijiet avversi. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għat-twaqqif kienu jinkludu dijarea (25.8 %), rimettar (6.7 %), aċċessjonijiet (2.8 %), telf ta' piż (2.2 %), u tnaqqis fl-aptit (2.2 %).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

It-Tabella 3 ta' hawn taht tippreżenta r-reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'trofinetide identifikati fi Studju 1 skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-grupp ta' frekwenza MedDRA. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti bis-sindrome ta' Rett

Sistema tal-Klassifika tal- Organi MedDRA	Komuni ħafna	Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n- nutrizzjoni		Tnaqqis fl-aptit
Disturbi psikjatriċi		Irritabilità
Disturbi fis-sistema nervuża		Aċċessjoni ^a
Disturbi gastrointestinali	Dijarea Rimettar ^b	
Investigazzjonijiet	Telf ta' piż	

^a Tinkludi aċċessjoni parzjali

^b Jinkludi r-rimettar fil-vojt (retching)

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Dijarea

Dijarea seħhet fi 80.6 % tal-pazjenti ttrattati b'trofinetide fi Studju 1. Iż-żmien medju għall-bidu tad-dijarea kien ta' 7 ijiem b'tul medju ta' 51 jum. Is-severità tad-dijarea kienet hafifa fi 52 % tal-każijiet, moderata f'45.3 % tal-każijiet, u severa fi 2.7 % tal-każijiet. Fi Studju 1 u l-istudji ta' estensjoni open-label, 53.3 % tal-pazjenti kellhom jew dijarea persistenti jew rikorrenza wara r-risoluzzjoni minkejja interruzzjonijiet jew tnaqqis fid-doża, jew terapija konkomitanti ta' kontra d-dijarea.

Rimettar

Rimettar seħh f'26.9 % tal-pazjenti ttrattati b'trofinetide fi Studju 1. Iż-żmien medju għall-bidu tar-rimettar kien ta' 20 jum b'tul medju ta' 26 jum. Is-severità tar-rimettar kienet hafifa fi 72 % tal-każijiet, moderata f'24 % tal-każijiet, u severa f'4 % tal-każijiet. Fi Studju 1 u l-istudji ta' estensjoni open-label, 36.4 % tal-pazjenti kellhom rikorrenza ta' rimettar wara r-risoluzzjoni.

Telf ta' piż

Fi Studju 1, 12.9 % tal-pazjenti ttrattati b'trofinetide esperjenzaw telf ta' piż ta' aktar minn 7 % mill-linja bażi, meta mqabbla ma' 4.7 % tal-pazjenti li rċewew il-plaċebo.

Aċċessjoni

Fi Studju 1, aċċessjoni giet irrappurtata fi 8.6 % tal-pazjenti ttrattati b'trofinetide u 6.4 % tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo irrappurtaw aċċessjoni jew aċċessjonijiet parzjali. Is-severità tal-aċċessjoni kienet hafifa f'37.5 % tal-pazjenti ttrattati b'trofinetide, u moderata fi 62.5 % tal-pazjenti ttrattati b'trofinetide.

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-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Fl-istudji kliniċi, l-oġġla doża eċċessiva rrapportata kienet id-doppju tad-doża rakkomandata. Pazjent wiehed fi Studju 1 fil-medda ta' piż bejn 35 kg sa 50 kg irċieva id-doppju tad-doża tiegħu ta' filgħaxija u rrapporta rimettar assoċjat ma' din id-doża eċċessiva.

Immaniġġjar ta' doża eċċessiva

Jekk isseħh jew tkun issuspettata doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jiġi offrut trattament ta' appoġġ fejn meħtieġ.

M'hemmx antidotu speċifiku rakkomandat għal doża eċċessiva ta' trofinetide.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini oħra tas-sistema nervuża, Kodiċi ATC: N07XX24

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Trofinetide huwa analogu sintetiku tal-N-terminal tripeptide tal-fattur tat-tkabbir simili għall-insulina I. Il-mekkaniżmu molekulari preċiż tal-attività ta' trofinetide fit-trattament ta' sintomi newrokomportamentali tas-sindrome ta' Rett mhux magħruf.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' trofinetide għall-kura ta' sintomi newrokomportamentali tas-sindrome ta' Rett giet evalwata fl-Istudju ACP-2566-003 (Studju 1), studju ta' 12-il ġimgħa, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-placebo f'pazjenti nisa (N=187) bis-sindrome ta' Rett bl-età ta' bejn 5 snin u 20 sena. L-età medja ġenerali kienet ta' 10.9 snin (medda 5 snin sa 20 sena). Madwar nofs l-individwi (58.2 %) kienu fil-kategorija tal-età ta' 5 sa < 12-il sena, b'24.5 % fil-kategorija ta' 12 sa < 17-il sena u 17.4 % fil-kategorija ta' ≥ 17-il sena. Il-piż medju tal-ġisem kien ta' 29.7 kg (medda minn 13 sa 78 kg).

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu trofinetide (N=93) jew placebo li jaqbel (N=94) għal 12-il ġimgħa. Id-dożagġ ta' trofinetide kien ibbażat fuq il-piż tal-pazjent biex jinkiseb esponiment simili fil-pazjenti kollha (sezzjoni 4.2).

Il-miżuri koprimarji tal-effikaċja kienu l-bidla mil-Linja Bażi wara 12-il ġimgħa ta' trattament fil-puntegġ totali tal-Kwestjonarju dwar l-Imġiba tas-Sindrome ta' Rett (RSBQ, Rett Syndrome Behaviour Questionnaire) u l-puntegġ tat-Titjib fl-Impressjoni Globali Klinika (CGI-I, Clinical Global Impression-Improvement). L-RSBQ huwa skala ta' klassifikazzjoni ta' 45 punt li jimtela mill-persuna li tiegħu hsieb il-pazjent li tivvaluta firxa ta' sintomi tas-sindrome ta' Rett (in-nifs, il-movimenti tal-idejn jew sterjotipi, l-imġiba ripetittiva, l-imġiba billejl, il-vokalizzazzjonijiet, l-espressjonijiet tal-wiċċ, il-harsa tal-ghajnejn, u l-burdata). Kull fattur jingħata punteġġ ta' 0 (mhux veru), 1 (xi ftit veru jew kultant veru), jew 2 (veru ħafna jew ta' spiss veru), b'puntegġ massimu possibbli ta' 90 punt. Puntegġi aktar baxxi jirriflettu severità inqas tas-sinjali u s-sintomi tas-Sindrome ta' Rett. Il-fatturi tal-puntegġ totali tal-RSBQ huma miġbura fi 8 sottoskali għal Burdata Ġenerali, Problemi bin-Nifs, Imġiba tal-Idejn, Movimenti Ripetittivi tal-Wiċċ, Tbandil tal-Ġisem/Wiċċ bla Espressjoni, Imġiba ta' Billejl, Biża'/Ansjetà, Mixi/Bilwieqfa, u seba' fatturi mhux miġbura fi grupp. Is-CGI-I huwa kklassifikat minn tobbja kliniċi (bl-użu ta' ankri speċifiċi għas-sindrome ta' Rett) biex jivvalutaw jekk pazjent marx għall-aħjar jew marx għall-agħar fuq skala ta' 7 punti (1=mar ħafna għall-aħjar sa 7=mar ħafna għall-agħar) fejn tnaqqis fil-puntegġ jindika titjib.

Il-punt ta' tmiem sekondarju ewlieni kien il-bidla mil-Linja Bażi sa Ġimgħa 12 fil-Lista ta' Kontroll dwar il-Profil tal-Iżvilupp għall-Valutazzjoni bl-Iskali tal-Komunikazzjoni u l-Imġiba Simbolika fit-Trabi u t-Tfal Żgħar – Puntegġ Kompost Soċjali (CSBS-DP-IT Social, Communication and Symbolic Behaviour Scales Development Profile Infant-Toddler Checklist). Il-Lista ta' Kontroll CSBS-DP-IT tivvaluta l-hiliet ta' komunikazzjoni u dawk pre-lingwistiċi fi tfal żgħar u fi tfal akbar b'dewmien fl-iżvilupp. Is-CSBS-DP-IT Social għandha 13-il fattur b'puntegġ possibbli ta' bejn 0 u 26. Il-Puntegġ Kompost Soċjali jevalwa firxa ta' modalitajiet ta' komunikazzjoni mhux verbali li ġeneralment jintużaw minn pazjenti bis-sindrome ta' Rett u zieda fil-puntegġ tindika titjib.

It-trattament bi trofinetide wera titjib statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-placebo fuq il-punti tat-tmiem koprimarji tal-effikaċja, il-bidla mil-linja bażi fil-puntegġ totali tal-RSBQ, u l-puntegġ tas-CGI-I f'ġimgħa 12 (Tabella 4 u Figura 1). Differenza statistikament sinifikanti meta mqabbla mal-placebo giet osservata fuq il-Puntegġ Kompost tas-CSBS-DP-IT-Social f'Ġimgħa 12.

Tabella 4 Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja għal pazjenti li temmew Studju 1

		Punteġġ medju fil-linja bażi (SE)	Punteġġ medju f'gimgha 12 (SE)	Bidla medja LS mil-linja bażi sa gimgha 12 (SE)	Differenza bejn it-trattament bi trofinetide u bil-plaċebo, medja LS (CI ta' 95 %)
RSBQ	Trofinetide	43.7 (1.21)	39.9 (1.38)	-4.9 (0.94)	-3.1 (-5.7, -0.6)
	Plaċebo	44.5 (1.26)	42.8 (1.42)	-1.7 (0.90)	
CGI-I	Trofinetide	--	3.5 (0.08)	--	-0.3 (-0.5, -0.1)
	Plaċebo	--	3.8 (0.06)		
CSBS-DP-IT-Social	Trofinetide	8.7 (0.35)	8.9 (0.44)	-0.1 (0.26)	1.0
	Plaċebo	8.8 (0.34)	7.5 (0.33)	-1.1 (0.25)	

CI=intervall ta' kunfidenza; medja LS=medja tal-inqas kwadri; SE=żball standard

Minn 187 pazjent, 82 % (n=154) kienu rreġistrati fi studju ta' estensjoni open-label (OLE, open-label extension) u rċewew trofinetide għal mhux aktar minn 40 ġimgha. 54 % tal-pazjenti (n=84) lestew l-istudju OLE.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'trofinetide f'pazjenti li għandhom inqas minn sentejn bis-sindrome ta' Rett (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku). Hija disponibbli *data* limitata għal pazjenti li għandhom bejn sentejn u 4 snin.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Linearità/nuqqas ta' linearità

Trofinetide juri kinetika lineari fuq il-parametri farmakokinetiċi, mingħajr effett dipendenti fuq il-ħin jew id-doża. L-esponiment sistemiku għal trofinetide kien proporzjonali għad-doża fil-medda tad-doża klinika (sa 12 g kuljum). Giet osservata akkumulazzjoni minima jew ebda akkumulazzjoni wara l-ghoti ta' doži multipli.

Tabella 5 Sommarju tal-parametri farmakokinetiċi fi stat fiss ta' trofinetide kif stmati minn mudelli PK tal-popolazzjoni fil-popolazzjoni ġenerali tas-sindrome ta' Rett

Dożaġġ rakkomandat ^a	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _τ (µg•siegħa/mL)
5 g darbtejn kuljum (N=3)	203.1	1.71	1 108.3
6 g darbtejn kuljum (N=23)	161.1	1.97	966.5
8 g darbtejn kuljum (N=41)	156.8	1.98	926.5
10 g darbtejn kuljum (N=21)	146.3	2.17	933.3
12 g darbtejn kuljum (N=7)	143.9	2.03	853.0

^a Dożaġġ rakkomandat: darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija, skont il-piż tal-pazjent.

Assorbiment

Il-hin biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima tal-mediċina (t_{max}) huwa madwar sagħtejn sa 3 sigħat wara l-ghoti. Abbażi tal-istudju ta' bilanċ tal-massa, mill-inqas 84 % tad-doża mogħtija għet assorbita wara l-ghoti orali ta' 12 g trofinetide.

Distribuzzjoni

Wara l-ghoti orali, il-volum apparenti ta' distribuzzjoni ta' trofinetide kien ta' madwar 60 L. L-irbit ta' trofinetide mal-proteini fil-plażma tal-bniedem huwa inqas minn 6 %.

Bijotrasformazzjoni

Trofinetide ma jiġix metabolizzat b'mod sinifikanti mill-enzimi CYP450 jew UGT. Il-metabolizmu tal-fwied mhuwiex rotta sinifikanti għall-eliminazzjoni ta' trofinetide.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' trofinetide mogħti mill-ħalq f'suġġetti umani kienet ikkaratterizzata minn fażi inizjali ta' eliminazzjoni rapida (half-life tal-fażi inizjali ta' 1.5 sigħat) segwita minn fażi ta' eliminazzjoni relattivament bil-mod (half-life tal-fażi terminali ta' 30 siegħa). Aktar minn 80 % tad-doża mogħtija għet irkuprata mhux mibdula fl-awrina, b'ammont żgħir eliminat fl-ippurgar.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' data mill-provi kliniċi, pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif (eGFR 60 sa 89 mL/min/1.73 m²) ma wrew l-ebda impatt sinifikanti fuq l-esponiment ta' trofinetide meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali. Abbażi ta' studju dwar l-indeboliment tal-kliwi f'individwi adulti, l-effett ta' indeboliment tal-kliwi moderat (eGFR 30 sa 59 mL/min/1.73 m²) iżid l-esponiment (AUC_{0-inf}) ta' trofinetide b'madwar 80 % meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali li ngħataw l-istess doża (ara sezzjoni 4.2). L-effett ta' indeboliment tal-kliwi sever (eGFR 15 sa 29 mL/min/1.73 m²) fuq l-esponiment ta' trofinetide ma ġiex investigat.

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ma għetx studjata. Madankollu, l-indeboliment tal-fwied mhux mistenni li jkollu impatt fuq l-esponiment ta' trofinetide għaliex il-metabolizmu tal-fwied mhuwiex rotta sinifikanti għall-eliminazzjoni ta' trofinetide (ara sezzjoni 4.2).

Effett tal-età, il-piż, is-sess u l-etniċità

L-età ma kellha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment sistemiku ta' trofinetide bid-dożaġġ rakkomandat ta' trofinetide. L-analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni kienu jinkludu individwi bis-sindrome ta' Rett (età: minn sentejn sa 4 snin (n=13), > 4 sa 12-il sena (n=46), > 12 sa 17-il sena (n=98), u ≥ 18-il sena (n=41)).

L-esponiment medjan ($AUC_{0-12,ss}$) kien fil-medda fil-mira (800 sa 1200 µg·h/mL) fil-gruppi kollha tal-piż hliet f'individwi > 100 kg, fejn 71% kellhom esponimenti taħt il-medda fil-mira.

Ma ġie osservat l-ebda effett klinikament rilevanti tas-sess fuq l-esponiment sistemiku ta' trofinetide fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, li kienet tinkludi 196 individwu raġel u 259 individwu mara.

Ma għet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-esponiment sistemiku ta' trofinetide bejn individwi Ispaniċi/Latini (n=58) u Mhux Ispaniċi/Latini (n=397) fl-analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni.

Studji dwar Interazzjonijiet bejn Mediċina u Ohra

In vitro

Trofinetide jinibixxi l-enzimi UGT, UGT1A9, 2B7, u 2B15. Mhi mistennija l-ebda inibizzjoni klinikament rilevanti tal-UGTs.

Mhi mistennija l-ebda inibizzjoni tal-enzimi CYP450, CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, u 2D6, f'konċentrazzjonijiet sistemiċi terapewtiċi.

Trofinetide huwa inibitur dgħajjed ta' OATP1B1 u OATP1B3. Mhi mistennija l-ebda inibizzjoni klinikament rilevanti tat-trasportaturi OATP1B1 u OATP1B3.

Ma giet osservata l-ebda inibizzjoni f'konċentrazzjonijiet sistemiċi terapewtiċi fuq P-gp, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, u OCT2.

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

Tagħrif mhux kliniku huwa bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, riskju ta' kanċer, jew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp. F'data mhux klinika, l-esponiment fil-plażma (AUC) fl-ogħla dozi ttestjati kien inqas minn dak tal-esponiment kliniku fil-bnedmin bid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin (MRHD, maximum recommended human dose) ta' 12 g darbtejn kuljum (24 g/jum).

Karċinoġeniċità

Studju dwar il-karċinoġeniċità fi grieden transġeniċi b'għoti orali ta' trofinetide għal 26 ġimgha ma wera l-ebda żieda fl-inċidenza ta' tumuri meta mqabbel mal-grupp tal-placebo.

Studju ta' sentejn dwar l-għoti orali fuq il-karċinoġeniċità fil-firien għadu għaddej. Il-potenzjal karċinoġeniku ta' trofinetide attwalment mhux magħruf.

Ġenotossiċità

Ma twettaq l-ebda studju dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni konformi mal-GLP. Madankollu, abbażi tal-modifika minima tal-prolin metilat li ma fihix allerta strutturali għall-ġenotossiċità, u n-nuqqas ta' sejbiet karċinoġeniċi fl-istudju tal-grieden transġeniċi, jista' jiġi konkluż li trofinetide ma għandu l-ebda potenzjal ta' ġenotossiċità.

Fertilità

L-għoti orali ta' trofinetide lil firien irġiel u nisa qabel u matul it-tgħammir u li kompli fin-nisa sa jum 7 tat-tqala ma rriżulta fl-ebda effett avvers fuq il-fertilità jew il-funzjoni riproduttiva. Studji dwar il-fertilità f'annimali jistgħu ma jkunux biżżejjed biex jivvalutaw b'mod adegwat ir-riskju fuq il-fertilità u s-sistema riproduttiva.

Żvilupp embrijo-fetali u ta' qabel u wara t-twelid

L-għoti orali ta' trofinetide lil fniek tqal, matul il-perjodu ta' organoġenesi, u lil firien tqal matul l-organogenesi, it-tqala u t-treddiġh, ma rriżulta f'ebda effett avvers. Studji fuq l-iżvilupp f'annimali jistgħu ma jkunux biżżejjed biex jivvalutaw b'mod adegwat ir-riskju fuq l-iżvilupp.

Tossicità f'annimali tqal u li qed iredgħu

Studji fuq firien li qed iredgħu u firien tqal ikkonfermaw l-esponiment matern ta' trofinetide wara l-ghoti orali, bl-esponiment jizdied b'mod $\geq$ proporzjonali għad-doża, u n-nuqqas ta' potenzjal ta' akkumulazzjoni. Fi fniek tqal, l-esponiment sistemiku wara l-ghoti orali żdied ukoll b'mod $\geq$ proporzjonali għad-doża, madankollu giet osservata akkumulazzjoni (madwar 4 sa 9 darbiet aktar) matul il-perjodu tat-tqala; l-esponimenti tal-fnien b'mod ġenerali kienu hafna aktar baxxi mill-esponimenti miksuba fi studji tal-effett tossiku minn dozi ripetuti fl-ispeċi l-oħra. Din l-akkumulazzjoni tidher speċifika għall-fnien tqal. Studji f'annimali jistgħu ma jkunux biżżejjed biex jivvalutaw b'mod adegwat ir-riskju ta' effett tossiku waqt it-tqala u waqt it-treddiġ.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Maltitol (E965)

Sodium methyl parahydroxybenzoate (E219)

Sodium propyl parahydroxybenzoate

Sucralose (E955)

Allura Red AC (E129)

Togħma tal-frawli: togħmiet artifiċjali, propylene glycol (E1520)

Ilma ppurifikat

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

Il-kompatibbiltà ta' trofinetide mat-tubu G jew mal-G-port tat-tubi GJ magħmula minn materjali oħra appartidaw imsemmija fis-sezzjoni 6.6 ma gietx stabbilita.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Qabel jinfetaħ

3 snin.

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba

Daybu għandu jintrema wara 30 jum.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Daybu għandu jinħażen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-friza.

L-għatu rezistenti għall-ftuħ mit-tfal għandu jinżamm magħluq sewwa.

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba

Daybu għandu jinħażen f'pożizzjoni wieqfa.

Huwa permess li jinżamm f'temperatura ambjentali għal perjodi temporanji.

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

Flixxun trasluċidu b'dozi multipli magħmul minn polietilene ta' densità għolja (HDPE, high-density polyethylene) li fih 450 mL ta' soluzzjoni orali b'għatu abjad tal-polipropilene li ma jinfetaħx mit-tfal.

Kull pakkett jinkludi flixxun wiehed b'450 mL ta' soluzzjoni orali Daybu u 2 tazzi tad-dożaġġ (30 mL u 110 mL).

It-tazza tad-dożaġġ ta' 30 mL hija gradwata minn 5 mL sa 30 mL b'inkrementi ta' 2.5 mL.

It-tazza tad-dożaġġ ta' 110 mL hija gradwata minn 10 mL sa 110 mL b'inkrementi ta' 10 mL.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi u ghal immaniġġar iehor

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

It-tazzi tad-dożaġġ ipprovduti ma' Daybu għandhom jintremew wara 30 jum.

L-ġhoti permezz ta' tubu għat-tmigh gastriku

- Ladarba d-doża preskritta titkejjel bl-użu tat-tazza tad-dożaġġ ipprovduta, iġbed is-soluzzjoni orali kollha ta' Daybu mit-tazza tad-dożaġġ billi tuża siringa kompatibbli mat-tubu G jew mal-G-port tat-tubi gastroġejunali (GJ, gastrojejunali).
- Aġhti s-soluzzjoni orali minn ġot-tubu G (12 – 24 fr) jew mill-G-port tat-tubi GJ, magħmulin minn silikon u poliuretan ta' grad mediku, skont l-istruzzjonijiet tal-manifattur. Tagħtix minn ġo tubu nażogastriku (NG, nasogastric).
- Lahlah it-tubu G jew il-G-port tat-tubi GJ b'25 mL ilma wara l-ġhoti ta' Daybu.

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

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
In-Netherlands

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

EU/1/26/2045/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

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. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

PharmaKorell GmbH
Georges-Koehler-Strasse 2
Loerrach 79539
Il-Ġermanja

PharmaKorell GmbH
Schleißheimer Str.373
80935 Munich
Il-Ġermanja

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Daybu 200 mg/mL soluzzjoni orali
trofinetide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 200 mg ta' trofinetide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih maltitol (E965), sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), sodium propyl parahydroxybenzoate, Allura Red AC (E129), u propylene glycol (E1520). Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni orali

Flixxun wieħed b'450 mL ta' soluzzjoni orali.
2 tazzi tad-dożaġġ (30 mL u 110 mL).

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali jew għoti permezz ta' tubu gastriku (G) biss.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

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**

JIS

Wara li jinfetħ għall-ewwel darba, aħżen il-flixxun wieqaf u armih wara 30 jum.
Data ta' meta jinfetħ għall-ewwel darba:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
Żomm l-għatu rezistenti għall-ftuħ mit-tfal magħluq sewwa.

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

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

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

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
In-Netherlands

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

EU/1/26/2045/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Daybu 200 mg/mL

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daybu 200 mg/mL soluzzjoni orali
trofinetide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 200 mg ta' trofinetide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih maltitol (E965), sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), sodium propyl parahydroxybenzoate, Allura Red AC (E129), u propylene glycol (E1520). Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni orali
450 mL ta' soluzzjoni orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali jew għoti permezz ta' tubu gastriku (G) biss.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Wara li jinfetħ għall-ewwel darba, aħżen il-flixkun wieqaf u armih wara 30 jum.
Data ta' meta jinfetħ għall-ewwel darba:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
Żomm l-għatu rezistenti għall-ftuħ mit-tfal magħluq sewwa.

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

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

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

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
In-Netherlands

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

EU/1/26/2045/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Daybu 200 mg/mL

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Daybu 200 mg/mL soluzzjoni orali trofinetide

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Daybu u għalxiex jintuża

Daybu fih is-sustanza attiva trofinetide. Huwa jintuża għall-kura ta' sintomi newrokomportamentali tas-sindrome ta' Rett f'adulti u tfal li għandhom minn 5 snin 'il fuq.

Is-sindrome ta' Rett hija kundizzjoni rari li taffettwa l-iżvilupp tal-moħħ ikkawżata minn mutazzjonijiet fil-ġeni, li tirriżulta f'diżabilità mentali u fiżika severa. Mhux ċar kif is-sustanza attiva f'Daybu, trofinetide, taħdem f'nies bis-sindrome ta' Rett. Dan jista' jgħin biex itejjeb is-sintomi newrokomportamentali tas-sindrome ta' Rett, inkluż in-nifs, il-movimenti anormali tal-idejn, imġiba ripetittiva, problemi bl-irqad, vokalizzazzjonijiet bħal għajjat, dahk, biki, tnehid jew ħsejjes ripetittivi, l-espressjonijiet tal-wieċ, il-ħarsa tal-għajnejn, il-burdata, u l-komunikazzjoni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Daybu

Tihux Daybu

- jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek allergiċi għal trofinetide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Daybu.

Qabel tibda t-trattament b'Daybu, inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom tieqfu tiehdu lassattivi.

Waqt li tkun qed tiehu din il-medicina, ghandek tkellem lit-tabib tieghek jekk:

- **inti jew it-tifel/tifla tieghek ikollkom id-dijarea.** Id-dijarea hija komuni hafna f'nies li jkun qed jiehu Daybu (ara sezzjoni 4) u huwa importanti li t-trattament ghad-dijarea jinbeda kmieni. Id-dijarea xi kultant tista' tkun severa u tista' tikkawza deidratazzjoni (kundizzjoni li ssehh meta l-gisem jitlef wisq ilma). It-tabib tieghek jista' jirrakkomandalek li tixrob aktar likwidi jew li tiehu medicina ghal kontra d-dijarea skont il-bżonn. Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek ghandkom dijarea severa jew tkunu deidratati, it-tabib tieghek jista' jnaqqas id-doża ta' Daybu jew iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew b'mod permanenti.
- **inti jew it-tifel/tifla tieghek qed tesperjenzaw rimettar sever jew jekk ir-rimettar isehh ta' spiss.** Ir-rimettar huwa effett sekondarju komuni hafna f'nies li jiehu Daybu (ara sezzjoni 4). Huwa importanti li r-rimettar jigi ttrattat kmieni. Xi kultant ir-rimettar jista' jidhol fil-pulmun tieghek (aspirazzjoni), u dan jista' jikkawza infezzjoni (pulmonite minn aspirazzjoni). Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek qed tesperjenzaw rimettar sever jew jekk isehh rimettar minkejja li tkunu qed tiehu l-medicina ghal dan, it-tabib tieghek jista' jnaqqas id-doża ta' Daybu jew iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew b'mod permanenti.
- **inti jew it-tifel/tifla tieghek qed titilfu l-piż.** It-tabib tieghek jista' jitolbok timmonitorja l-piż tieghek jew tat-tifel/tifla tieghek. It-tabib jista' jnaqqas id-doża jew iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew b'mod permanenti jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek tkunu tiftu wisq piż.

Tfal

Taghtix din il-medicina lil tfal taht il-5 snin billi l-użu tagħha mhuwiex rakkomandat f'dan il-grupp ta' età.

Medicini ohra u Daybu

Qabel jinbeda t-trattament, ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek qeghdin tiehdu, hadtu dan l-ahhar, jew tistghu tiehdu xi medicini ohra.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti jew it-tifla tieghek tqal jew qed treddghu, tahseb li inti jew it-tifla tieghek tistghu tkunu tqal jew qed tippjanaw li jkollkom tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tiehdu din il-medicina.

Jekk inti jew it-tifla tieghek nisa li tistghu tohorghu tqal, użaw metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni waqt li tkunu qed tiehdu din il-medicina.

Jekk inti jew it-tifla tieghek tohorghu tqal waqt li qed tiehdu Daybu, ikkonsulta lit-tabib tieghek immedjatament. Int jew it-tifla tieghek m'ghandkomx tiehdu din il-medicina waqt li tkunu tqal jew jekk tistghu tohorghu tqal u ma tkunux qed tużaw kontraċezzjoni effettiva.

Mhuwiex magħruf jekk din il-medicina tgħaddix fil-halib tas-sider tal-bniedem. Jista' jkun hemm riskju għat-tarbija tagħkom jekk inti jew it-tifla tieghek treddghu waqt li tkunu qed tiehdu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Daybu mhux mistenni li jaffettwa l-hila tieghek biex issuq jew thaddem magni.

Daybu fih maltitol

Jekk it-tabib qallek li inti jew it-tifel/tifla tieghek għandkom intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehdu din il-medicina.

Daybu fih propylene glycol

Din il-medicina fiha 4.9 mg propylene glycol f'kull mL li hu ekwivalenti għal 27.2 mg/kg/kuljum.

Daybu fih sodium methyl parahydroxybenzoate u sodium propyl parahydroxybenzoate

Jista' jikkawza reazzjonijiet allergici (li jistghu jittardjaw).

Daybu fih Allura Red AC

Jistghu jikkawżaw reazzjonijiet allergici.

Daybu fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment “hielsa mis-sodium”.

3. Kif ghandek tiehu Daybu

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

Tehid ta' Daybu:

Id-doża rakkomandata ta' Daybu tiddependi fuq il-piż tal-ġisem tiegħek.

Piż tal-pazjent	Dożaġġ ta' Daybu (mL)
9 kg sa inqas minn 12 kg	25 mL darbtejn kuljum
12 kg sa inqas minn 20 kg	30 mL darbtejn kuljum
20 kg sa inqas minn 35 kg	40 mL darbtejn kuljum
35 kg sa inqas minn 50 kg	50 mL darbtejn kuljum
50 kg jew iktar	60 mL darbtejn kuljum

Hu d-doża li ordnalek it-tabib tiegħek darbtejn kuljum, filghodu u filghaxija, mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Hu din il-medicina mill-ħalq, jew agħtiha minn go tubu gastriku (G). Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom tubu gastroġejunali (GJ, gastrojejunal), uża l-G-port biex tagħti din il-medicina. Ara l-istruzzjonijiet ta' hawn taħt.

Wara li tibda tiehu Daybu, jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tesperjenzaw ċerti effetti sekondarji (ara sezzjoni 2), it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek jew iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew b'mod permanenti jekk ikun hemm bżonn.

Nies b'mard tal-kliewi

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom xi mard tal-kliewi, jekk jogħġbok kellek lit-tabib tiegħek. Id-doża tiegħek ta' Daybu jista' jkun hemm bżonn li tiġi aġġustata.

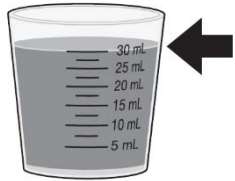
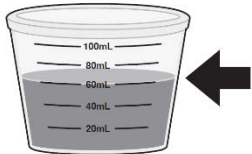
Istruzzjonijiet għad-Dożaġġ

Kejjel id-doża li ordnalek it-tabib tiegħek billi tuża t-tazza tad-dożaġġ ta' 30 mL jew 110 mL ipprovduta. Tużax tazza tal-kejl normali tad-dar.

Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet ta' hawn taħt għal aktar informazzjoni dwar kif tipprepara u tagħti d-doża b'mod korrett. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju dwar kif tuża t-tazza tad-dożaġġ.

Wara li tiehu d-doża li ordnalek it-tabib, laħlaħ it-tazza tad-dożaġġ taħt ilma ġieri kiesaħ u hallieha tinxef bl-arja. Aħżen it-tazza tad-dożaġġ imnaddfa mal-flixxun sakemm terġa' tużaha. It-tazzi tad-dożaġġ għandhom jintremew mal-medicina 30 jum wara li jkun infetaħ il-flixxun.

KIF TIPPREPARA D-DOŻA TIEGHEK TAS-SOLUZZJONI ORALI TA' DAYBU

Qabel ma taghti Daybu		
Pass 1	Nehhi l-ghatu rezistenti għall-ftuħ mit-tfal billi tagħfas l-ghatu 'l isfel u ddawwru kontra l-arloġġ.	
Thejjija ta' doża ta' Daybu		
Pass 2	Jekk id-doża li ordnalek it-tabib hija sa 30 mL: Uża t-tazza tad-dożaġġ ta' 30 mL biex tkejjel il-volum korrett (mL) tas-soluzzjoni orali	<u>Għal Doża ta' 30 mL</u> 
	Jekk id-doża li ordnalek it-tabib hija aktar minn 30 mL: Uża t-tazza tad-dożaġġ ta' 110 mL biex tkejjel il-volum korrett (mL) tas-soluzzjoni orali	<u>Għal Doża ta' 60 mL</u> 
Kif taghti Daybu		
Pass 3	Kun żgur li inti jew it-tifel/tifla tiegħek tixorbu s-soluzzjoni kollha mit-tazza tad-dożaġġ. Inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom toqgħodu bil-qiegħda dritti meta tiehdu l-medicina.	
Pass 4	Aghlaq il-flixxkun bl-ghatu rezistenti għall-ftuħ mit-tfal wara kull użu.	
Pass 5	Lahlah it-tazza tad-dożaġġ taħt ilma ġieri kiesaħ u ħallieha tinxef bl-arja qabel terġa' tużaha.	
Rimi ta' Daybu		
Pass 6	Armi kull fdal tas-soluzzjoni ta' Daybu u tazzi tad-dożaġġ li ma jkunux intużaw 30 jum wara li tiftaħ il-flixxkun għall-ewwel darba.	

L-ghoti ta' Daybu minn ġo tubu Gastriku (G) u mill-G-port ta' tubi Gastroġunali (GJ)

Daybu jista' jingħata minn ġo tubu G jew mill-G-port ta' tubi GJ. Uża t-tazza tad-dożaġġ ipprovduta ma' din il-medicina biex tkejjel id-doża li ordnalek it-tabib. Ara l-istruzzjonijiet ta' hawn fuq. Uża s-siringa inkluża fil-kitt tat-tubu G u t-tubi GJ biex tagħti d-doża, billi ssegwi l-istruzzjonijiet tal-manifattur. It-tubu għandu jkollha b'25 mL ilma wara li tingħata l-medicina.

Jekk tiehu Daybu aktar milli suppost

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ħadtu aktar Daybu milli ordnalek it-tabib jew ħadtu d-doża qabel ma kienet skedata, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Jekk tiehu Daybu aktar milli ordnalek it-tabib, dan jista' jikkawża rimettar.

Jekk tirremetti waqt li qed tiehu doża ta' Daybu

Tiħux doża oħra biex tpatti għal dik id-doża. Stenna u hu d-doża li jmiss fil-ħin li teħodha s-soltu. Ċempel lit-tabib tiegħek jekk ma tiqafx tirremetti.

Jekk tinsa tiehu Daybu

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qbiżtu doża ta' Daybu, aqbez dik id-doża, u hu d-doża li jmissek fil-ħin li teħodha s-soltu. Tiħux 2 dozi biex tpatti għad-doża li tkun qbiżt.

Jekk tieqaf tiehu Daybu

Tiqafx tiehu Daybu mingħajr ma l-ewwel titkellem mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek. Huwa importanti li din il-medicina tittiehed kuljum, dment li t-tabib tiegħek ikompli jordnaha lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Dijarea
- Rimettar
- Telf ta' piż

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Aċċessjoni
- Irritabilità
- Tnaqqis fl-aptit

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'din 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-medicina.

5. Kif taħzen Daybu

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahžen fi frigg (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friza.

Wara li jinfetah għall-ewwel darba, ahžen il-flixxun wieqaf u armi kull fdal tal-medicina li ma jkunx intuża wara 30 jum. Huwa permess li jinżamm f' temperatura ambjentali għal perjodi temporanji.

Żomm l-għatu reżistenti għall-ftuh mit-tfal magħluq sewwa.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-pakkett għandu l-ħsara jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Daybu

Is-sustanza attiva hi trofinetide. Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 200 mg ta' trofinetide.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma maltitol (E965), sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), sodium propyl parahydroxybenzoate, Allura Red AC (E129), sucralose (E955), toġhma tal-frawli (toġhmiet artifiċjali, propylene glycol (E1520)), ilma ppurifikat.

Kif jidher Daybu u l-kontenut tal-pakkett

Daybu huwa soluzzjoni orali roża għal ħamra.

Il-pakkett jinkludi flixxun wieħed b'450 mL ta' soluzzjoni orali Daybu u 2 tazzi tad-dożaġġ (30 mL u 110 mL). It-tazza tad-dożaġġ ta' 30 mL hija gradwata minn 5 mL sa 30 mL b'inkrementi ta' 2.5 mL. It-tazza tad-dożaġġ ta' 110 mL hija gradwata minn 10 mL sa 110 mL b'inkrementi ta' 10 mL.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Strawinskylaan 3051

1077 ZX Amsterdam

In-Netherlands

Manifattur

PharmaKorell GmbH

Georges-Koehler-Strasse 2

Loerrach 79539

Il-Ġermanja

PharmaKorell GmbH

Schleißheimer Str.373

80935 Munich

Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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