

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett 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 IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palsonify 20 mg pilloli miksijin b'rita
Palsonify 30 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Palsonify 20 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' paltusotone (bħala paltusotone hydrochloride).

Palsonify 30 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg ta' paltusotone (bħala paltusotone hydrochloride).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Palsonify 20 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli miksijin b'rita ovali, imbuzzati miż-żewġ naħat, roża, b'tul ta' 16 mm u wiesgħa 8 mm, imnaqqxa b'"PAL" fuq naħa waħda u "20" fuq in-naħa l-oħra.

Palsonify 30 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli miksijin b'rita ovali, imbuzzati miż-żewġ naħat, sofor, b'tul ta' 18 mm u wiesgħa 9 mm, imnaqqxa b'"PAL" fuq naħa waħda u "30" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Palsonify huwa indikat għat-trattament mediku ta' pazjenti adulti b'akromegalija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Għal pazjenti li qatt ma ġew medikament ittrattati fil-passat, id-doża inizjali rakkomandata hija ta' 20 mg Palsonify mill-ħalq darba kuljum għal ġimagħtejn u jekk din tiġi ttollerata tajjeb, id-doża għandha tiżdied għal 40 mg darba kuljum. Wara ġimagħtejn sa 4 ġingħat fuq Palsonify 40 mg darba kuljum, jekk 40 mg tiġi ttollerata tajjeb, id-doża tista' tiżdied għal 60 mg abbażi tal-livelli tal-fattur ta' tkabbir 1 li jixbah l-insulina (IGF-1, insulin-like growth factor-1) jew tas-sinjali u s-sintomi kliniċi.

Għal pazjenti li ġew medikament ittrattati fil-passat, id-doża inizjali rakkomandata hija ta' 40 mg Palsonify mill-halq darba kuljum. Wara ġimagħtejn sa 4 ġimghat fuq Palsonify 40 mg darba kuljum, abbażi tal-livelli ta' IGF-1 jew tas-sinjali u s-sintomi kliniċi, id-doża tista' tiżdied għal 60 mg darba kuljum.

Abbażi tat-tollerabbiltà (ara sezzjoni 4.8), id-doża tista' titnaqqas temporanjament b'20 mg. Ladarba r-reazzjonijiet avversi jkunu għaddew, paltusotine jista' jitkompla bid-doża preċedenti.

Kull tant żmien, u fid-diskrezzjoni tat-tabib, għandu jsir monitoraġġ tal-livelli ta' IGF-1 u valutazzjoni tas-sintomi. In-normalizzazzjoni tal-livelli ta' IGF-1 jistgħu jehtiegu tul tat-trattament itwal f'pazjenti b'livelli ta' IGF-1 għoljin fil-linja bażi. F'pazjenti b'żieda fil-livelli ta' IGF-1 fil-linja bażi (eż. $\geq 2.5 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal [ULN, upper limit of normal]), b'mod partikolari f'pazjenti li qatt ma ġew medikament ittrattati fil-passat, għandha tiġi kkunsidrata evalwazzjoni mill-ġdid aktar regolari tal-benefiċċji u r-riskji tat-trattament fil-monoterapija.

Doża maqbuża

Jekk id-doża ta' kuljum ta' Palsonify tinqabeż, il-pazjent għandu jiġi mgħarraf biex ma jihux id-doża maqbuża u jkompli bid-doża skedata li jmiss.

Interazzjonijiet bejn medicina u oħra

Induttur qawwi ta' CYP3A4/5, UGT1A1, u P-gp

Fil-każ ta' għoti flimkien ma' induttori qawwjin (eż. carbamazepine), abbażi tal-livelli ta' IGF-1 u s-sigurtà tal-pazjent, id-doża ta' paltusotine għandha tiżdied sa massimu ta' tliet darbiet aktar id-doża terapewtika mingħajr ma jinqabżu 120 mg kuljum (ara sezzjoni 4.5).

Induttur moderat jew dgħajjef ta' CYP3A4/P-gp

Fil-każ ta' għoti flimkien ma' induttori moderati (eż. efavirenz) jew dgħajfin (eż. prednisone), abbażi tal-livelli ta' IGF-1 u s-sigurtà tal-pazjent, id-doża ta' paltusotine tista' tiżdied mingħajr ma jinqabżu 120 mg kuljum (ara sezzjoni 4.5).

Inibitur tal-pompa tal-protoni (PPI, proton pump inhibitor)

Fil-każ ta' għoti flimkien ma' PPIs (eż. lansoprazole, omeprazole), id-doża ta' paltusotine tista' tiżdied sa massimu ta' darbtejn aktar id-doża terapewtika abbażi tal-livelli ta' IGF-1 u s-sigurtà tal-pazjent (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥ 65 sena)

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża abbażi tal-età (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif, moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Palsonify fit-tfal li għandhom taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Dan il-prodott mediċinali għandu jinbela' shiħ ma' tazza ilma, fuq stonku vojt, mill-inqas 6 sigħat wara l-ikel (eż. wara sawm matul il-lejl), u mill-inqas siegħa qabel l-ikel.

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

Espansjoni tat-tumur

Peress li tumuri tal-glandola pitwitarja li jerġu l-ormon tat-tkabbir (GH, growth hormone) kultant jistgħu jespandu u jikkawżaw komplikazzjonijiet serji (eż. difetti fil-kamp viżiv), huwa essenzjali li l-pazjenti kollha jiġu mmonitorjati b'attenzjoni. Jekk tidher evidenza ta' espansjoni tat-tumur, jistgħu jiġu rakkomandati proċeduri alternattivi.

Nisa li jistgħu joħorgu tqal

Il-benefiċċji terapewtiċi tat-tnaqqis fil-livelli ta' GH u tan-normalizzazzjoni tal-konċentrazzjoni ta' IGF-1 f'pazjenti nisa b'akromegalija potenzjalment jistgħu jreġġgħu lura l-fertilità. Pazjenti nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni adegwata jekk ikun meħtieġ waqt it-trattament b'paltusotone (ara sezzjoni 4.6).

Anormalitajiet kardjovaskulari

Anormalitajiet fil-konduktività kardijaka u bidliet oħra fl-ECG bħal titwil tal-intervall tal-PR u bradikardija sehħew waqt it-trattament b'paltusotone fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-bidliet fl-ECG jistgħu jsehħu f'pazjenti b'akromegalija. Għandu mnejn ikunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' prodotti mediċinali użati b'mod konkomitanti li għandhom effetti bradikardiċi (eż. imblokkaturi tar-riċetturi beta) (ara sezzjoni 4.5).

Avvenimenti relatati mal-marrara

Palsonify jista' jinibixxi l-kontrattilità tal-marrara u jnaqqas is-sekrezzjoni tal-bili, li jista' jwassal għal ġebel fil-marrara jew ħama biljari. Ġew irrappurtati kolelitjażi u l-kumplikazzjonijiet tagħha bl-użu ta' paltusotone (ara sezzjoni 4.8). Jekk ikun hemm suspett ta' kumplikazzjonijiet tal-kolelitjażi, għandhom jinbdew evalwazzjoni u trattament xieraq, u għandhom jiġu kkunsidrati l-benefiċċji u r-riskji meta jkun se jiġi determinat jekk it-trattament b'paltusotone għandux jtkompla jew le.

Metaboliżmu tal-glucose

Minħabba l-effett tiegħu fuq GH, glucagon, u l-insulina, paltusotone jista' jaffettwa r-regolazzjoni tal-glucose. Ġiet irrappurtata iperglicemija f'pazjenti ttrattati b'Palsonify fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Il-livelli ta' glucose fid-demm għandhom jiġu mmonitorjati meta jinbada t-trattament b'Palsonify jew jekk id-doża tinbidel, u t-trattament kontra d-dijabete għandu jiġi aġġustat kif xieraq (ara sezzjoni 4.5).

Anormalitajiet fil-funzjoni tat-tirojde

Analogi ta' somatostatin jistgħu jrażżnu s-sekrezzjoni tal-ormon li jstimula t-tirojde (TSH, thyroid-stimulating hormone), li jista' jirriżulta f'ipotiroidiżmu. Huwa rakkomandat li kull tant żmien issir valutazzjoni tal-funzjoni tat-tirojde (TSH u T4 totali u/jew ħielsa) matul it-trattament b'paltusotone (ara sezzjoni 4.5).

Nutrizzjoni

Analogi ta' somatostatin jistgħu jibdlu l-assorbiment tax-xaħmijiet fid-dieta f'xi pazjenti.

Defiċjenza tal-vitamina B12

Ġie osservat tnaqqis fil-livelli tal-vitamina B12 f'pazjenti ttrattati b'analogi ta' somatostatin. Il-livelli tal-vitamina B12 matul it-trattament b'Palsonify għandhom jiġu mmonitorjati jekk dan ikun indikat klinikament.

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

Sustanzi li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjoni ta' paltusotine fil-plażma

Indutturi qawwjin ta' diversi enzimi u trasportaturi (CYP3A4/5, UGT1A1, u P-gp)

Studju kliniku f'individwi f'saħħithom wera li wara għoti ta' 60 mg ta' paltusotine, carbamazepine, induttur qawwi ta' CYP3A4/5, UGT1A1, u P-gp, naqqas is- C_{max} u l-AUC ta' paltusotine b'madwar 40% u 70%, rispettivament. L-għoti ta' paltusotine flimkien ma' indutturi qawwjin jista' b'hekk inaqas ir-rispons terapewtiku.

Fil-każ ta' għoti flimkien ma' indutturi qawwjin (eż. carbamazepine), abbażi tal-livelli ta' IGF-1 u s-sigurtà tal-pazjent, id-doża ta' paltusotine għandha tiżdied sa massimu ta' tliet darbiet aktar id-doża terapewtika mingħajr ma jinqabżu 120 mg kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Indutturi moderati jew dgħajfin ta' CYP3A4/P-gp

Abbażi tat-tnaqqis osservat ta' 70% fl-esponiment għal paltusotine wara l-għoti ta' induttur qawwi (carbamazepine), huwa mistenni tnaqqis iżgħar fl-esponiment wara l-għoti ta' induttur moderat jew dgħajjef. L-għoti ta' paltusotine flimkien ma' induttur moderat (eż. efavirenz) jew dgħajjef (eż. prednisone) ta' CYP3A4/P-gp jista' b'hekk inaqas ir-rispons terapewtiku, u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża skont ir-rispons kliniku.

Fil-każ ta' għoti flimkien ma' indutturi moderati (eż. efavirenz) jew dgħajfin (eż. prednisone) ta' CYP3A4/P-gp, abbażi tal-livelli ta' IGF-1 u s-sigurtà tal-pazjent, id-doża ta' paltusotine tista' tiżdied mingħajr ma jinqabżu 120 mg kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Inibituri tal-pompa tal-protoni

Studju kliniku f'individwi f'saħħithom wera li l-PPIs ikkawżaw tnaqqis dipendenti fuq id-doża fl-AUC ta' paltusotine ta' madwar 20% u 40% wara l-għoti tad-doži ta' paltusotine ta' 20 mg u 60 mg, rispettivament.

L-għoti ta' paltusotine flimkien ma' PPIs wera tnaqqis dipendenti fuq id-doża fl-esponiment għal paltusotine li b'hekk jista' jnaqqas ir-rispons terapewtiku, u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża skont ir-rispons kliniku.

Fil-każ ta' għoti flimkien ma' PPIs (eż. lansoprazole, omeprazole), id-doża ta' paltusotine tista' tiżdied b'darbtejn aktar id-doża terapewtika abbażi tal-livelli ta' IGF-1 u s-sigurtà tal-pazjent (ara sezzjoni 4.2).

Cyclosporine

Studju kliniku li twettaq f'individwi f'saħħithom wera, wara għoti ta' 200 mg ta' cyclosporine, li l-esponiment għal paltusotine żdied b' \leq darbtejn aktar. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' paltusotine.

Effetti ta' paltusotine fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħrajn

Cyclosporine

Fi studju kliniku f'individwi f'saħħithom, 40 mg ta' paltusotine kkawża tnaqqis ta' madwar 50% u 35% fis- C_{max} u l-AUC ta' cyclosporine fid-demm shiħ, rispettivament. L-ghoti ta' paltusotine flimkien ma' cyclosporine rriżulta fi tnaqqis fil-bijodisponibbiltà ta' cyclosporine.

Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' cyclosporine biex jinżammu l-livelli terapewtiċi. Għandu jsir monitoraġġ rakkomandat tal-prodott mediċinali terapewtiku għal cyclosporine.

Substrati ta' CYP3A4

Fi studju kliniku f'individwi f'saħħithom, 60 mg ta' paltusotine kkawża żidiet ta' madwar 30% fl-AUC ta' midazolam, substrat ta' CYP3A4. Aġġustamenti fid-doża għal substrati ta' CYP3A4 mingħajr indiċi terapewtiku dejjaq mhumiex meħtieġa. Hija rakkomandata kawtela u monitoraġġ xieraq jekk paltusotine jingħata flimkien ma' substrat ta' CYP3A4 b'indiċi terapewtiku dejjaq (eż. tacrolimus).

Substrati ta' CYP2D6

In vitro, paltusotine huwa inibitur ta' CYP2D6 (ara sezzjoni 5.2). Hija rakkomandata l-kawtela jekk paltusotine jingħata flimkien ma' substrat ta' CYP2D6 (eż. carvedilol, nebivolol, metoprolol, fluoxetine, jew dextromethorphan). Ma twettaq l-ebda studju kliniku dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra. Aġġustamenti fid-doża għal substrati ta' CYP2D6 mhumiex meħtieġa.

Substrati ta' P-gp

In vitro, paltusotine huwa inibitur ta' P-gp (ara sezzjoni 5.2). Hija rakkomandata l-kawtela jekk paltusotine jingħata flimkien ma' substrat ta' P-gp b'indiċi terapewtiku dejjaq (eż. digoxin). Ma twettaq l-ebda studju kliniku dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra. Aġġustamenti fid-doża għal substrati ta' P-gp mhumiex meħtieġa.

Metformin

Studju kliniku f'voluntiera f'saħħithom wera li l-ghoti konkomitanti ta' metformin u paltusotine rriżulta fi tnaqqis fl-esponiment għall-metformin bi 22%, fis- C_{max} b'39%. Ir-riżultat kliniku huwa kkunsidrat rilevanti peress li dan ir-riżultat mhux mistenni abbażi tas-sejba *in vitro* ta' inibizzjoni ta' MATE minn paltusotine. Madankollu, il-bidla fl-esponiment għall-metformin mhijiex ikkunsidrata klinikament sinifikanti. Għalhekk, ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Prodotti mediċinali antidijabetiċi

Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fl-insulina u fil-prodotti mediċinali antidijabetiċi meta paltusotine jingħata fl-istess hin (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali kardjovaskulari

Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' prodotti mediċinali li għandhom effetti bradikardiċi, bħal imblokkaturi tar-riċetturi beta, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, jew aġenti li jikkontrollaw il-bilanċ tal-fluwidi u l-elettroliti (ara sezzjoni 4.4).

Terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde

Analogi tas-somatostatin jistgħu jaffettwaw il-funzjoni tat-tirojde (ara sezzjoni 4.4). Għalhekk, huwa rakkomandat monitoraġġ tal-funzjoni tat-tirojde u monitoraġġ kliniku waqt it-trattament fl-istess hin b'terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde peress li dan jista' jwassal għal żbilanċ tat-tirojde.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm data limitata dwar l-użu ta' paltusotine f'nisa tqal. Studji f'animali ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fl-esponiment fil-bniedem fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni hu preferibbli li ma jintużax Palsonify waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk paltusotine/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Data tossikoloġika fl-animali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' paltusotine/metaboliti fil-ħalib tas-sider tal-bniedem (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Palsonify.

Fertilità

M'hemm l-ebda data dwar il-bniedem disponibbli fuq l-effett ta' paltusotine fuq il-fertilità. Għalkemm ma gie identifikat l-ebda effett fuq it-tgħammir jew il-fertilità fl-istudji f'animali, ġew irrappurtati bidliet fil-parametri riproduttivi f'firien nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Palsonify m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Sintomi gastrointestinali ta' dijarea (18%), uġiġħ addominali (7%), dardir (5%) u skumdità addominali (3%) kienu l-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod frekwenti b'paltusotine.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Is-sigurtà ta' paltusotine ġiet evalwata f'169 adult b'akromegalija f'żewġ studji kkontrollati bi placebo, double-blind, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali.

Total ta' 233 pazjent ġew esposti għal paltusotine fl-istudji kollha ta' estensjoni, open-label (OLE, open-label extension) u ta' fażi 2 u 3 dwar l-akromegalija. It-tul medjan tat-trattament b'paltusotine f'pazjenti b'akromegalija kien ta' 65.4 ġimgħat (medda: 0.7 sa 244.3 ġimgħat).

Ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u l-frekwenza, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji huma mniżżla l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Iperglicemija	Komuni
	Tnaqqis fl-aptit	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Komuni
	Sturdament	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	Bradikardija tas-sinus ^a	Komuni
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Komuni ħafna

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
	Uġiġh addominali	Komuni
	Dardir	Komuni
	Skumdità addominali	Komuni
	Nefha addominali	Komuni
	Rimettar	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Kolelitjaži	Komuni
	Ġebbla fil-passaġġ biljari	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja	Komuni

^a Bradikardija tas-sinus tinkludi termini preferuti: bradikardija tas-sinus u bradikardija.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Bradikardija

Avvenimenti ta' bradikardija seħhew f'6% tal-pazjenti ttrattati b'paltusotine, kienu asintomatiċi u ma wasslux għal twaqqif tal-prodott mediċinali. L-avvenimenti seħhew f'pazjenti bi storja medika ta' bradikardija u mingħajrha, seħhew fl-ewwel tliet xhur tat-ttrattament u ma kienx hemm assoċjazzjoni ċara mad-doża. It-tnaqqis medju fir-rata tat-tahbit tal-qalb kien ta' 6 taħbitiet fil-minuta (bpm, beats per minute) (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi relatati mal-marrara

Fi studji b'għażla każwali, il-kolelitjaži seħhet bejn 6 u 9 xhur wara l-bidu ta' paltusotine. Fil-pazjenti kollha esposti għal paltusotine fil-programm tal-iżvilupp kliniku, il-kolelitjaži seħhet f'4.7% u l-ġebbla fil-passaġġ biljari seħhet f'0.4%. F'pazjenti li ma kinux irċevew trattament preċedenti b'terapiji tal-ligand tar-riċettur ta' somatostatin, il-kolelitjaži kienet irrappurtata fi 8.3% (2/24) tal-pazjenti. L-ebda pazjent ma waqqaf paltusotine minhabba kolelitjaži (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi gastrointestinali

Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi gastrointestinali seħhew fi żmien l-ewwel xahrejn tal-bidu ta' paltusotine, l-ebda reazzjoni ma kienet serja, u kellhom tul medjan li kien ivarja bejn 4 sa 12-il jum. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi gastrointestinali kienu ħfief, l-ebda waħda ma kienet serja u tjiebu bit-tkomplija tat-ttrattament. Ma kien hemm l-ebda twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi gastrointestinali.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda data klinika disponibbli dwar l-effetti assoċjati ma' doża eċċessiva u ma ġie osservat l-ebda inċident ta' doża eċċessiva b'paltusotine. Studji f'annimali juru li bradikardija jew ipertensjoni jistgħu jirriżultaw minn doża eċċessiva. Jekk ikun hemm suspett ta' doża eċċessiva, għandu jkun hemm trattament ta' appoġġ fil-ġestjoni tad-doża eċċessiva bi prodott mediċinali li jista' jikkawża bradikardija.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Ormoni u analogi tal-glandola pitwitarja u ipotalamiċi, Kodiċi ATC: H01CB06

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Simili għall-ormon naturali somatostatin (SST), paltusotone juri soppressjoni qawwija tas-sekrezzjoni ta' GH u IGF-1. Paltusotone jeżerċita l-attività farmakoloġika tiegħu permezz ta' rbit selettiv ħafna (> 4 000 darba aktar) mar-riċettur ta' somatostatin 2 (SST2) u juri ftit affinità, jew ma juri ebda affinità, għal sottotipi oħra tar-riċettur SST. Paltusotone jinibixxi l-akkumulazzjoni ta' adenosine monophosphate ċikliku (cAMP, cyclic adenosine monophosphate) permezz ta' attivazzjoni SST2 fil-bniedem b'koncentrazzjoni medja tal-medicina (agonista) li tirriżulta f'rispons ta' nofs il-massimu (EC₅₀) ta' 0.25 nM.

Effetti farmakodinamiċi

Paltusotone jnaqqas b'mod sostanzjali, u f'ħafna każijiet, jinnormalizza l-livelli ta' IGF-1 u GH f'pazjenti b'akromegalija.

Elettrofizjoloġija kardijaka

B'4.6 darbiet aktar l-esponiment tad-doża terapewtika ta' 60 mg paltusotone, ma ġiex osservat titwil tal-intervall QTc klinikament sinifikanti.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' paltusotone għat-trattament mediku tal-adulti b'akromegalija ġie stabbilit f'żewġ studji kliniċi ta' fażi 3 ikkontrollati bi placebo, bi gruppi paralleli, double-blind, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (PATHFNR-2 u PATHFNR-1).

Studju PATHFNR-2

Dan l-istudju li dam 24 ġimgħa (PATHFNR-2) irreġistra 111-il pazjent adult b'akromegalija li ma kinux qed jirċievu trattament mediku u kienu bijokimikament mhux ikkontrollati waqt l-għażla każwali. Il-pazjenti jew ma kinux ittrattati medikament qabel jew ma kellhom l-ebda trattament fl-4 xhur preċedenti qabel l-iskrinjar (mhux ittrattati medikament) jew kienu qed jirċievu, u waqfu jirċievu, monoterapija tal-ligand tar-riċettur ta' somatostatin b'octreotide jew lanreotide waqt l-iskrinjar (twaqqif). Il-livelli ta' IGF-1 kienu meħtieġa li jkunu $\geq 1.3 \times \text{ULN}$ għal dawm mhux ittrattati medikament u $\geq 1.1 \times \text{ULN}$ b'mill-inqas żieda ta' 30% f'IGF-1 waqt il-perjodu tal-iskrinjar għall-pazjenti li waqfu mit-trattament. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew paltusotone (N=54) jew placebo (N=57) għall-perjodu tat-trattament li dam 24 ġimgħa. Id-doża tal-bidu kienet 20 mg/jum għal ġimagħtejn u d-doża tista' tiżdied għal 40 mg/jum waqt iż-żjara ta' ġimgħa 2 wara li tiġi kkonfermata t-tollerabbiltà. F'ġimgħa 6, id-doża tista' tiżdied għal 60 mg darba kuljum, jekk id-doża ta' 40 mg kienet ittollerata b'mod aċċettabbli u abbażi tal-kontroll bijokimiku u jekk l-IGF-1 kien $> 0.9 \times \text{ULN}$ f'ġimgħa 4. Titrazzjoni 'l isfel tad-doża kienet permessa fi kwalunkwe ħin waqt il-fażi ta' kontroll każwali tal-istudju jekk id-doża ma kinitx ittollerata. Wara ġimgħa 12, id-doża nżammet sa tmiem il-perjodu każwali kkontrollat tal-istudju (ġimgħa 24).

Tlieta u ħamsin fil-mija (53%) tal-pazjenti kienu nisa; 52% kienu Bojod, 31% Asjatiċi, 3% Suwed jew Afrikani Amerikani, 9% Oħrajn u 5% ta' Razza mhux magħrufa. L-età medja fil-ħin tar-reġistrazzjoni kienet ta' 47 sena (9% kellhom ≥ 65 sena). It-tul medju mid-dijanjsi ta' akromegalija kien 87 xahar b'89% tal-pazjenti li rċevew kirurgija tal-glandola pitwitarja fi żmien medju ta' 75 xahar qabel il-partecipazzjoni fl-istudju. L-IGF-1 medju globali fil-linja bażi kien $2.3 \times \text{ULN}$ fil-pazjenti mhux ittrattati medikament u $1.5 \times \text{ULN}$ fil-pazjenti li waqfu mit-trattament.

Il-punt aħhari primarju ntlahaq, b'55.6% tal-pazjenti li rċewew paltusotine li kisbu kontroll bijokimiku (livell ta' IGF-1 ta' $\leq 1.0 \times \text{ULN}$) f'gimġha 24 meta mqabbla ma' 5.3% tal-pazjenti ttrattati bi placebo (valur p ta' < 0.0001).

Minbarra li nkiseb il-punt aħhari primarju, paltusotine pproduċa tnaqqis statistikament sinifikanti (valur p ta' < 0.0001) ta' IGF-1 għal livelli normali kemm fil-pazjenti mhux ittrattati medikament (42.5%) kif ukoll fil-pazjenti li waqfu mit-ttrattament (92.9%) meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi placebo, irrispettivament mill-istorja medika ta' trattament preċedenti (Tabella 2).

Analizi tal-bidla mil-linja bażi f'IGF-1 sa gimġha 24 uriet li, filwaqt li l-livelli medji fil-linja bażi ta' IGF-1 $\times \text{ULN}$ kienu konsistenti bejn il-gruppi ta' paltusotine u tal-placebo (2.0 u 2.2, rispettivament), paltusotine rriżulta f' differenza statistikament sinifikanti (valur p ta' < 0.0001) meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati bi placebo fost il-pazjenti kollha, kif ukoll fil-grupp ta' pazjenti mhux ittrattati medikament u anki f'dak ta' pazjenti li waqf u mit-ttrattament (Tabella 2).

Tabella 2: Riżultati globali tal-effikaċja tal-istudju PATHFND-2 abbażi tal-livelli ta' IGF-1

Normalizzazzjoni ta' IGF-1	paltusotine (N=54)	placebo (N=57)	Valur p
Proporzjon ta' pazjenti li kisbu l-livell ta' IGF-1 ta' $\leq 1.0 \times \text{ULN}$ f'gimġha 24, n (%)	30 (55.6%)	3 (5.3%)	< 0.0001
Mhux ittrattati medikament jew ġew ittrattati qabel, n/N (%)	17/40 (42.5%)	1/42 (2%)	< 0.0001
Qatt ma ġew medikament ittrattati fil-passat, n/N (%)	5/22 (22.7%)	1/24 (4.2%)	0.1509
Ġew ittrattati qabel, n/N (%)	12/18 (66.7%)	0/18 (0)	< 0.0001
Waqfu mit-ttrattament, n/N (%)	13/14 (92.9%)	2/15 (13.3%)	< 0.0001
Bidla mil-linja bażi f'IGF-1	paltusotine (N=54)	placebo (N=57)	Valur p
Bidla mil-linja bażi f'IGF-1 f'gimġha 24 ($\times \text{ULN}$), medja LS (SE)	-0.819 (0.0789)	0.087 (0.0751)	< 0.0001
Mhux ittrattati medikament jew ġew ittrattati qabel, medja LS (SE)	-0.887 (0.0903)	0.070 (0.0881)	< 0.0001
Qatt ma ġew medikament ittrattati fil-passat, medja LS (SE)	-0.829 (0.1357)	0.046 (0.1299)	< 0.0001
Ġew ittrattati qabel, medja LS (SE)	-0.964 (0.1151)	0.108 (0.1151)	< 0.0001
Waqfu mit-ttrattament, medja LS (SE)	-0.600 (0.1044)	0.152 (0.1008)	< 0.0001

IGF-1 f'gimġha 24 huwa bbażat fuq il-medja tal-aħħar 2 istanzi ta' kejl ta' IGF-1 li ngabru f'gimġhat 22 u 24. Meta wiehed mill-aħħar żewġ istanzi ta' kejl ta' IGF-1 kien nieqes, intuża valur uniku. Gimġha 24 hija tmien il-porzjon ikkontrollat każwali tal-istudju; jekk pazjent irċieva terapija ta' salvataġġ, tintuża l-aħħar valutazzjoni ta' qabel is-salvataġġ.

IGF-1=fattur ta' tkabbir 1 li jixbah l-insulina (insulin-like growth factor-1), LS=l-inqas kwadri (least squares), SE=żball standard (standard error), ULN=limitu ta' fuq tan-normal (upper limit of normal).

It-ttrattament b'paltusotine rriżulta fi tnaqqis ta' madwar 37% f'IGF-1 sa 4 gimġhat wara l-bidu tat-ttrattament u nżamm sa tmien il-perjodu ta' trattament (Figura 1).

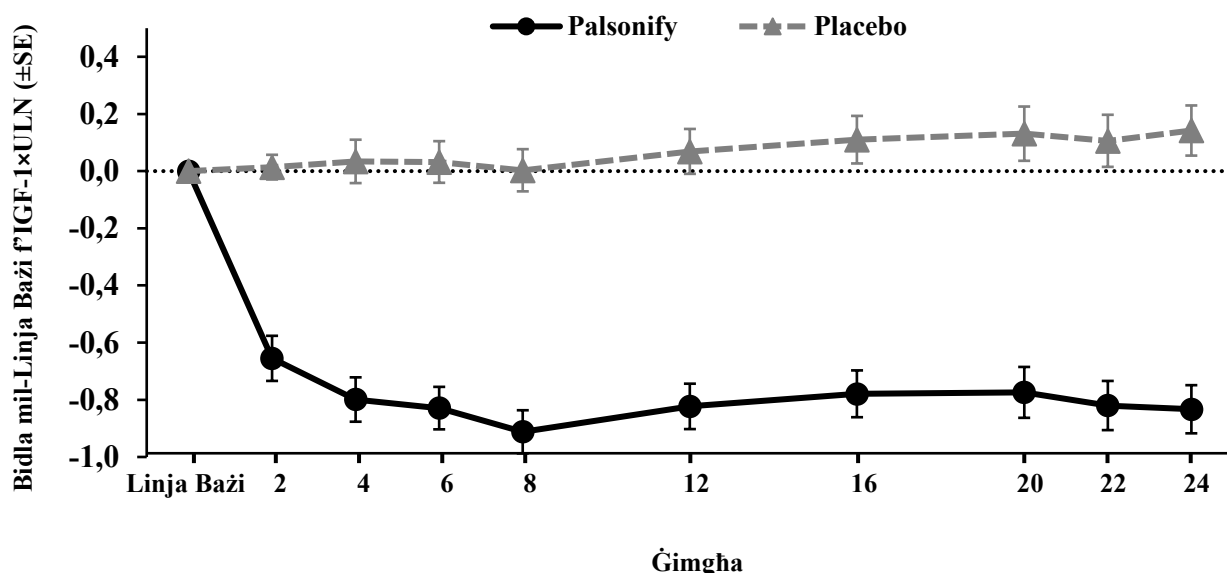


Figura 11: Medja LS (±SE) tal-bidla f'IGF-1 (×ULN) mil-linja baži tal-istudju PATHFND-2 skont iż-żjara għall-pazjenti kollha

Il-popolazzjoni tinkludi l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali abbażi ta' diversi metodi ta' imputazzjoni. IGF-1=fattur ta' tkabbir 1 li jixbah l-insulina, LS=l-inqas kwadri, SE=żball standard, ULN=limitu ta' fuq tan-normal.

Analizi taż-żmien għar-rispons minn għażla każwali wriet li 59% tal-pazjenti ttrattati b'paltusotone kisbu normalizzazzjoni ta' IGF-1 meta mqabbla ma' 9% fil-grupp ta' pazjenti ttrattati bi placebo waqt l-istudju. Il-maġġoranza ta' avvenimenti ta' normalizzazzjoni ta' IGF-1 sehhew waqt l-ewwel 4 ġimghat ta' trattament. Dawn ir-riżultati huma konsistenti mal-analizi tal-punt aħhari primarju li wera rispons kontinwu f'maġġoranza tal-pazjenti ttrattati b'paltusotone sa tmiem ġimgha 24.

Tabella 3: Proporzjon ta' pazjenti b'IGF-1 ta' < 1.3×ULN fl-istudju PATHFND-2

IGF-1 ta' < 1.3×ULN	paltusotone (N=54)	placebo (N=57)	Valur p
Proporzjon ta' pazjenti li kisbu l-livell ta' IGF-1 ta' < 1.3×ULN f'ġimgha 24, n (%)	36 (66.7%)	8 (14%)	< 0.0001
Mhux ittrattati medikament jew ġew ittrattati qabel, n/N (%)	22/40 (55%)	4/42 (9.5%)	< 0.0001
Qatt ma ġew medikament ittrattati fil-passat, n/N (%)	8/22 (36.4%)	2/24 (8.3%)	0.0495
Ġew ittrattati qabel, n/N (%)	14/18 (77.8%)	2/18 (11.1%)	0.0001
Waqfu mit-trattament, n/N (%)	14/14 (100%)	4/15 (26.7%)	< 0.0001

IGF-1 f'ġimgha 24 huwa bbażat fuq il-medja tal-aħħar 2 istanzi ta' kejl ta' IGF-1 li ngabru f'ġimghat 22 u 24. Meta wiehed mill-aħħar żewġ istanzi ta' kejl ta' IGF-1 kien nieqes, intuża valur uniku. Ġimgha 24 hija tmiem il-porzjon ikkontrollat każwali tal-istudju; jekk pazjent irċieva terapija ta' salvataġġ, tintuża l-aħħar valutazzjoni ta' qabel is-salvataġġ.

IGF-1=fattur ta' tkabbir 1 li jixbah l-insulina, ULN=limitu ta' fuq tan-normal.

Konsistenti mal-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' paltusotone, il-livelli ta' GH fil-mira ta' < 1.0 ng/mL inkisbu f'57.4% tal-pazjenti ttrattati b'paltusotone meta mqabbla ma' 17.5% tal-pazjenti ttrattati bi placebo (valur p ta' < 0.0001) f'ġimgha 24 (Tabella 4).

Tabella 4: Proporzjon ta' pazjenti b'GH ta' < 1.0×ULN fl-istudju PATHFNDR-2

GH ta' < 1.0×ULN	paltusotine (N=54)	plaċebo (N=57)	Valur p
Proporzjon ta' pazjenti li kisbu GH ta' < 1.0×ULN f'gimgha 22, n (%)	31 (57.4%)	10 (17.5%)	< 0.0001
Mhux ittrattati medikament jew ġew ittrattati qabel, n/N (%)	21/40 (52.5%)	3/42 (7.1%)	< 0.0001
Qatt ma ġew medikament ittrattati fil-passat, n/N (%)	8/22 (36.4%)	1/24 (4.2%)	0.0148
Ġew ittrattati qabel, n/N (%)	13/18 (72.2%)	2/18 (11.1%)	0.0005
Waqfu mit-ttrattament, n/N (%)	10/14 (71.4%)	7/15 (46.7%)	0.3297

GH=ormon tat-tkabbir (growth hormone), ULN=limitu ta' fuq tan-normal.

Studju PATHFNDR-2 kejjel is-severità tas-sintomi klinici għal 7 elementi assoċjati ma' akromegalija (uġiġh ta' ras, uġiġh fil-ġogi, għaraq, għeja, dgħufija fir-riglejn, nefha, u telf ta' sensazzjoni jew tnefnim) bl-użu tad-djarju tas-sintomi tal-akromegalija (ASD, acromegaly symptoms diary), fejn kull punteġġ ta' element iwarja minn 0 (ebda sintomu) sa 10 (l-aġħar sintomi). Firxa tal-limitu preliminari biex tikkarakterizza s-sinifikanza fil-bidla tal-pazjent għall-punteġġ totali ASD hija bidla minn -4 punti sa -6 punti għal titjib jew aggravar minn punteġġ totali ta' 70. Fil-linja bażi, il-pazjenti pprezentaw b'sintomi ħfief għal moderati. Il-bidla mil-linja bażi sa ġimgha 24 fil-punteġġ totali ASD turi titjib statistikament sinifikanti ta' -2.669 għall-pazjenti ttrattati b'paltusotine meta mqabbla ma' punteġġ li jmur għall-aġħar ta' 2.754 għal pazjenti ttrattati bi plaċebo (valur p=0.0039). F'pazjenti mhux ittrattati medikament jew ittrattati qabel li rċevew paltusotine, il-punteġġ ASD wera titjib ta' -4.187 meta mqabbel ma' punteġġ li jmur għall-aġħar ta' 0.163 f'pazjenti ttrattati bi plaċebo. F'pazjenti li waqfu mit-ttrattament, dawk li rċevew paltusotine wrew titjib ta' -1.610 meta mqabbla ma' punteġġ li jmur għall-aġħar ta' 5.777 f'dawk li rċevew plaċebo (Tabella 5).

Tabella 5: Bidla mil-linja bażi sa ġimgha 24 fil-punteġġ totali ASD fl-istudju PATHFNDR-2

	paltusotine (N=54)	plaċebo (N=57)	Differenza fit-ttrattament (CI ta' 95%)	Valur p
Bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali ASD sa ġimgha 24				
Medja LS (SE)	-2.669 (±1.422)	2.754 (±1.364)	-5.423 (-9.070, -1.776)	0.0039
Mhux ittrattati medikament jew ġew ittrattati qabel	-4.187 (±1.605)	0.163 (±1.565)	-4.349 (-8.831, 0.132)	0.0570
Qatt ma ġew medikament ittrattati fil-passat	-3.189 (±1.976)	2.669 (±1.848)	-5.868 (-11.336, -0.380)	0.0367
Ġew ittrattati qabel	-5.344 (±2.547)	-3.381 (±2.621)	-1.963 (-9.44, 5.518)	0.5967
Waqfu mit-ttrattament	-1.610 (±2.209)	5.777 (±2.054)	-7.387 (-13.638, -1.137)	0.0224

Ġimgha 24 hija tmiem il-porzjon ikkontrollat każwali tal-istudju; jekk pazjent irċieva terapija ta' salvataġġ, tintuża l-aħħar valutazzjoni ta' qabel is-salvataġġ. ASD totali fil-linja bażi huwa s-somma tal-medja fil-ġimgha f'jum 1 jew qabel, u ASD totali wara l-linja bażi huwa s-somma tal-medja fil-ġimgha fid-data taż-żjara skedata jew qabel, inkluża d-data taż-żjara, għal 7 elementi (uġiġh ta' ras, uġiġh fil-ġogi, għaraq, għeja, dgħufija fir-riglejn, nefha, u telf ta' sensazzjoni jew tnefnim). Fil-linja bażi, il-punteġġ totali medju ASD kien 17.48 fil-grupp ta' paltusotine, u 15.54 fil-grupp tal-plaċebo. ASD=Djarju tas-sintomi tal-akromegalija, CI=intervall ta' kunfidenza, LS=l-inqas kwadri, SE=żball standard.

Ir-riżultati skont il-bidla fil-puntegġ tal-elementi individwali tal-ASD mil-linja bażi sa ġimġha 24 għall-pazjenti kollha wrew, għas-7 elementi kollha, xejra favur paltusotone, li minnhom 5 kienu statistikament sinifikanti (uġiġh ta' ras, għaraq, għeja, dgħufija fir-riġlejn, nefha; $p < 0.05$).

Il-bidla medja LS (\pm SE) mil-linja bażi sa tmiem it-trattament fl-aktar sintomi inkwetanti kienet ta' $-0.553 (\pm 0.4219)$ fil-grupp ta' paltusotone u $0.357 (\pm 0.3770)$ fil-grupp tal-plaċebo, b' differenza fit-trattament ta' -0.910 (CI ta' 95%: $-1.976, 0.157$) favur paltusotone (p nominali= 0.0935).

Il-profil osservat tas-sigurtà u t-tolerabbiltà baqa' mhux mibdul (ara sezzjoni 4.8) u d-durabbiltà tal-benefiċċji tat-trattament kliniku nżammu f'pazjenti li ngħataw id-dożi għal 120 ġimġha fl-istudju OLE li għadu għaddej PATHFNDR-2.

Studju PATHFNDR-1

Dan l-istudju li dam 36 ġimġha (PATHFNDR-1) irreġistra 58 pazjent li kienu kkontrollati bijokimikament b'depot octreotide injettabbli jew b'terapija tal-ligand tar-riċettur ta' somatostatin lanreotide. Il-pazjenti kollha kienu meħtieġa li jiġu kkontrollati bijokimikament (definit bħala livelli ta' IGF-1 ta' $\leq 1.0 \times \text{ULN}$) waqt l-iskrinjar u waqt l-għażla każwali. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew paltusotone (N=30) jew plaċebo (N=28) għall-perjodu tat-trattament li dam 36 ġimġha. Id-doża tista' tiġi titrata minn 40 mg għal massimu ta' 60 mg abbażi tal-valur ta' IGF-1 jew imnaqqsa abbażi tal-tollerabbiltà. Wara ġimġha 24, id-doża ta' paltusotone nżammet sa tmiem il-perjodu każwali kkontrollat (ġimġha 36).

Hamsa u hamsin fil-mija (55%) tal-pazjenti kienu nisa, 72% kienu Bojod, 3% Asjatiċi, 5% Suwed jew Afrikani Amerikani, 12% Ohrajn, 7% ta' Razza mhux magħrufa. L-età medja fil-hin tar-reġistrazzjoni kienet ta' 55 sena (28% kellhom ≥ 65 sena). It-tul medju mid-dijanjosji ta' akromegalija kien ta' 155 xahar b'86% tal-pazjenti li rċievu kirurġija tal-glandola pitwitarja fi żmien medju ta' 138 xahar qabel il-partecipazzjoni fl-istudju. L-IGF-1 medju fil-linja bażi kien $0.83 \times \text{ULN}$ b'livell tal-GH medju fil-linja bażi ta' 0.90 ng/mL . Mill-pazjenti rreġistrati, 59% kienu ttrattati qabel b'octreotide u 41% kienu ttrattati qabel b'lanreotide. Il-maġġoranza tal-pazjenti rreġistrati kienu qed jirċievu dożi medji jew għoljin tat-terapija approvata tal-ligand tar-riċettur ta' somatostatin qabel l-iskrinjar.

Il-punt aħhari primarju ntlahaq, bi 83.3% tal-pazjenti ttrattati b'paltusotone li żammew il-kontroll bijokimiku (livell ta' IGF-1 ta' $\leq 1.0 \times \text{ULN}$) f'ġimġha 36 meta mqabbla ma' 3.6% tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo (Tabella 6).

Tabella 6: Riżultati globali tal-effikaċja tal-istudju PATHFNDR-1 abbażi tal-livelli ta' IGF-1

Normalizzazzjoni ta' IGF-1	paltusotone (N=30)	plaċebo (N=28)	Valur p
Proporzjon ta' pazjenti li żammew rispons f'IGF-1 f'ġimġha 36 ($\leq 1.0 \times \text{ULN}$), n (%)	25 (83.3%)	1 (3.6%)	< 0.0001
Bidla mil-linja bażi f'IGF-1	paltusotone (N=30)	plaċebo (N=28)	Valur p
Medja LS (SE) tal-bidla mil-linja bażi f'IGF-1 f'ġimġha 36 ($\times \text{ULN}$)	0.042 (± 0.093)	0.833 (± 0.096)	< 0.0001

Ġimġha 36 hija tmiem il-porzjon ikkontrollat każwali tal-istudju; jekk pazjent irċieva terapija ta' salvataġġ, tintuża l-aħħar valutazzjoni ta' qabel is-salvataġġ.

IGF-1=fattur ta' tkabbir 1 li jixbah l-insulina, LS=l-inqas kwadri, SE=żball standard, ULN=limitu ta' fuq tan-normal.

Paltusotone wera livelli ta' IGF-1 stabbli f'pazjenti li qalbu minn terapija preċedenti tal-ligand tar-riċettur ta' somatostatin, li nżammu sa tmiem il-perjodu tat-trattament li dam 36 ġimġha (IGF-1 $\times \text{ULN}$: 0.04 ± 0.093). B'kuntrast, pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-plaċebo wrew żieda fil-

livelli ta' IGF-1 (IGF-1×ULN: 0.83±0.096) f' ġimgħa 36 u d-differenza bejn il-gruppi fi tmiem il-perjodu tat-ttrattament kienet statistikament sinifikanti (valur p ta' < 0.0001) (Figura 2).

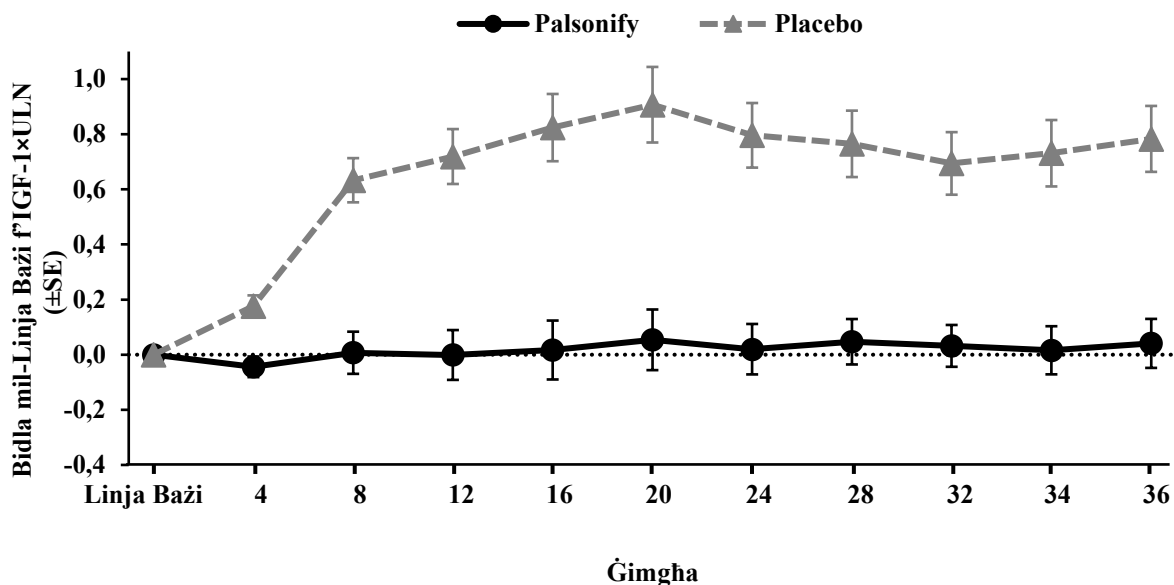


Figura 2: Medja LS (±SE) tal-bidla f'IGF-1 (×ULN) mil-linja baži tal-istudju PATHFNDR-1 skont iż-żjara għall-pazjenti kollha

Il-popolazzjoni tinkludi l-pazjenti kollha li ntgħażlu b' mod każwali abbażi ta' diversi metodi ta' imputazzjoni.

IGF-1=fattur ta' tkabbir 1 li jixbah l-insulina, LS=l-inqas kwadri, SE=żball standard, ULN=limitu ta' fuq tan-normal.

Livelli tal-GH fil-mira ta' < 1.0 ng/mL inżammu f' 87% tal-pazjenti kkontrollati fil-linja baži fil-grupp ta' pazjenti ttrattati b' paltusotone meta mqabbla ma' 28% fil-grupp ta' pazjenti ttrattati bi placebo (valur p ta' < 0.0003) f' ġimgħa 34.

Studju PATHFNDR-1 kejjel is-severità tas-sintomi kliniċi tal-akromegalija f' 7 elementi (uġiġħ ta' ras, uġiġħ fil-ġogi, għaraq, għeja, dgħufija fir-riglejn, nefħa, u telf ta' sensazzjoni jew tnefnim) bl-użu ta' ASD. Firxa tal-limitu preliminari biex tikkarakterizza s-sinifikanza fil-bidla tal-pazjent għall-punteġġ totali ASD hija bidla minn -4 punti sa -6 punti għal tiġib jew aggravar minn punteġġ totali ta' 70. Fil-linja baži, il-pazjenti pprezentaw b' sintomi ħfief għal moderati. Il-bidla mil-linja baži sa ġimgħa 36 fil-punteġġ totali ASD uriet tiġib ta' -0.606 għall-pazjenti ttrattati b' paltusotone meta mqabbla ma' punteġġ li jmur għall-agħar ta' 4.558 għall-pazjenti ttrattati bi placebo (valur p=0.0216) (Tabella 7).

Tabella 7: Bidla mil-linja baži sa ġimgħa 36 fil-punteġġ totali ASD fl-istudju PATHFNDR-1

	paltusotone (N=30)	placebo (N=28)	Differenza fit-ttrattament (CI ta' 95%)	Valur p
Bidla mil-linja baži sa ġimgħa 36 fil-punteġġ totali ASD				
Medja LS (SE)	-0.606 (±1.504)	4.558 (±1.593)	-5.164 (-9.536, -0.792)	0.0216

Ġimgħa 36 hija tmiem il-porzjon ikkontrollat każwali tal-istudju; jekk pazjent irċieva terapija ta' salvataġġ, tintuża l-aħħar valutazzjoni ta' qabel is-salvataġġ. ASD totali fil-linja baži huwa s-somma tal-medja fil-ġimgħa f' jum 1 jew qabel, u ASD totali wara l-linja baži huwa s-somma tal-medja fil-ġimgħa fid-data taż-żjara skedata jew qabel, inkluża d-data taż-żjara, għal 7 elementi (uġiġħ ta' ras, uġiġħ fil-ġogi, għaraq, għeja, dgħufija fir-riglejn, nefħa, u telf ta' sensazzjoni jew tnefnim). Fil-linja baži, il-punteġġ totali medju ASD kien 13.21 fil-grupp ta' paltusotone, u 10.86 fil-grupp tal-placebo.

ASD=Djarju tas-sintomi tal-akromegalija, CI=intervall ta' kunfidenza, LS=l-inqas kwadri, SE=zball standard.

Ir-riżultati skont il-bidla fil-punteġġ tal-elementi individwali tal-ASD mil-linja bażi sa ġimgha 36 urew għas-7 elementi kollha xejra favur paltusotine, li minnhom 2 kienu statistikament sinifikanti (uġiġh fil-ġogi u telf ta' sensazzjoni jew tnefnim; valur p ta' < 0.05). L-ebda element tal-ASD ma affettwa b'mod predominanti l-punteġġ totali globali ASD, li jindika li kien hemm titjib u stabbilizzazzjoni fost is-sintomi tal-akromegalija evalwati fil-pazjenti ttrattati b'paltusotine meta mqabbla mal-pazjenti ttrattati bi placebo.

Il-bidla medja LS (\pm SE) mil-linja bażi sa tmiem it-trattament fl-aktar sintomi inkwetanti kienet ta' -0.530 (\pm 0.360) fil-grupp ta' paltusotine u 0.617 (\pm 0.381) fil-grupp tal-placebo, b'differenza fit-trattament ta' -1.147 (CI ta' 95%: -2.199, -0.094) favur paltusotine (p nominali=0.0335).

Il-profil osservat tas-sigurtà u t-tolerabbiltà baqa' mhux mibdul (ara sezzjoni 4.8) u d-durabbiltà tal-benefiċċji tat-trattament kliniku nżammu f'pazjenti li nġhataw id-dożi għal 120 ġimgha fl-istudju OLE li għadu għaddej PATHFNDR-1.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Palsonify f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-akromegalija (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

F'voluntiera f'saħħithom, wara doża orali waħda, it- T_{max} medjan varja minn 1.4 sa 2.0 h (Tabella 8). Fi stat fiss, wara doża ta' 60 mg, is- C_{max} medju ġeometriku ta' paltusotine (%CV ġeometriku) kien ta' 290 (67.5) ng/mL u l- AUC_{0-24} medju ġeometriku (%CV ġeometriku) kien ta' 2 890 (63.5) ng*h/mL. Fl-analiżi farmakokinetika (PK, pharmacokinetic) tal-popolazzjoni, il-proporzjonijiet tal-akkumulazzjoni kienu 1.31 għas- C_{max} u 1.55 għall- AUC_{0-24} . L-istat fiss intlaħaq sa ġimgha waħda. Il-PK f'voluntiera f'saħħithom hija simili għal dik f'pazjenti b'akromegalija.

Tabella 8: Parametri tal-esponiment ta' doża waħda ta' paltusotine meta tinghata b'sawm ta' siegħa wara d-doża

	20 mg	40 mg	60 mg
C_{max} (ng/mL)	80.7 (54)	153 (36)	258 (51)
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	651 (53)	1 310 (41)	2 370 (45)
T_{max} (h)	1.4 (0.8-4.0)	1.5 (1.5-4.0)	2.0 (1.0-4.0)

Id-data tidher bħala medji ġeometriċi (%CV ġeometriku) hlief għal T_{max} , li tidher bħala medjan (medda). AUC_{0-24} = l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma kontra l-ħin mill-ħin ta' 0 sa 24 siegħa, C_{max} = il-konċentrazzjoni massima tal-medicina fil-plażma, T_{max} = iż-żmien sabiex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima fil-plażma wara l-għoti tal-medicina

Il-bijodisponibbiltà assoluta tal-pilloli miksijin b'rita ta' paltusotine hija 51%.

L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment orali.

B'mod relattiv għall-għoti fi stat ta' sawm, l-għoti ta' paltusotine ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam naqqas l- AUC b'85% u s- C_{max} b'81%. L-għoti ta' paltusotine ma' ikla b'kontenut baxx ta' xaħam naqqas l- AUC bi 72% u s- C_{max} bi 68% (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni (V_z/F) tal-pilloli miksijin b'rita ta' paltusotine huwa ta' 406 L. Paltusotine jintrabat b'rata għolja mal-proteini fil-plażma, kemm mal-albumina (> 99%) kif ukoll mal- α -1-acid glycoprotein (> 98%). Il-proporzjon bejn id-demm u l-plażma kien qrib 1.

Metaboliżmu

Paltusotine jiġi metabolizzat primarjament mill-fwied permezz ta' glukuronidazzjoni u ossidazzjoni. *In vitro*, il-glukuronidazzjoni kienet ir-rota ewlenija tal-metaboliżmu u hija primarjament medjata minn UGT1A1 u UGT1A9. L-ossidazzjoni kienet rotta sekondarja u kienet primarjament katalizzata minn CYP3A4/5 b'kontribuzzjoni żgħira minn CYP2D6. Paltusotine huwa substrat ta' P-gp. Studji *in vitro* jissuġġerixxu li l-inibizzjoni ta' UGT1A1 mhix mistennija li jkollha zieda klinikament sinifikanti fl-esponiment għal paltusotine.

Eliminazzjoni

Wara li nkisbu l-koncentrazzjonijiet massimi, il-koncentrazzjoni ta' paltusotine naqset b'half-life terminali apparenti ($t_{1/2}$) ta' 25.5 sigħat li tappoggja dożaġġ ta' darba kuljum. It-tneħħija apparenti tal-pilloli miksijin b'rita ta' paltusotine hija ta' 11.0 L/h.

Wara l-ġhotti orali ta' paltusotine mmarkat b'sustanza radjuattiva, l-eskrezzjoni mal-ippurgar kienet ir-rota predominanti tal-eliminazzjoni bl-irkupru medju osservat tar-radjuattività totali mogħtija jkun 90% u 3.9% fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Paltusotine mhux mibdul kien komponent maġġuri fl-ippurgar.

Linearità

Paltusotine wera zidiet proporzjonali għad-doża fl-esponimenti għad-doži li jvarjaw minn 20 mg sa 120 mg f'parteċipanti f'saħħithom. Ġew osservati zidiet apparenti proporzjonali għad-doża għall-koncentrazzjonijiet minimi medji fi stat fiss sa dożaġġ massimu ta' 60 mg darba kuljum f'pazjenti b'akromegalija.

Popolazzjonijiet speċjali

Età, piż tal-ġisem, sess, razza, u polimorfizmu ta' UGT1A1

Is-sess u l-polimorfizmu ta' UGT1A1 m'għandhomx effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' paltusotine. Abbaži ta' dawn il-fatturi, l-ebda aġġustament fid-doża ta' paltusotine mhux meħtieġ.

Abbaži tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, l-età (290 parteċipant [92%] bl-età ta' 18-65 sena u 25 parteċipant anzjani [8%], inkluzi 20 bl-età ta' 65-74 sena, 5 bl-età ta' 75-84 sena, u l-ebda li kellhom 85 sena jew aktar) ma kellhiex effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' paltusotine.

Abbaži tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, il-piż tal-ġisem (medja: 76 kg; medjan: 73 kg; medda interkwartili: 65-85 kg; minimu: 45 kg; massimu: 138 kg) ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal paltusotine.

Abbaži tal-analiżi PK tal-popolazzjoni (196 parteċipant Bojod, 12-il parteċipant Suwed jew Afrikani Amerikani, 17-il parteċipant Ċiniżi, 35 parteċipant Gappuniżi, 48 ta' razza oħra, u 7 ta' razza mhux magħrufa), ir-razza ma kellhiex effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal paltusotine.

Indeboliment tal-fwied

Fi studju li qabbel parteċipanti b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat, jew sever ma' parteċipanti b'funzjoni tal-fwied normali, l-esponiment għal paltusotine ma nbidilx. L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Peress li t-tneħħija mill-kliewi għandha kontribuzzjoni żgħira fl-eliminazzjoni ta' paltusotine fil-bnedmin, ma twettaq l-ebda studju PK dedikat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. F'analizi PK tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 279 parteċipant b'funzjoni tal-kliewi normali (eGFR \geq 90 mL/min), 32 b'indeboliment tal-kliewi ħafif (eGFR 60 sa < 90 mL/min), u 4 b'indeboliment tal-kliewi moderat (eGFR 30 sa < 60 mL/min), il-funzjoni tal-kliewi ma kellhiex effett sinifikanti fuq l-esponimenti ta' paltusotine. M'hemm l-ebda data disponibbli f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever u tal-aħħar stadju (eGFR < 30 mL/min).

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

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

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Fi studji dwar il-fertilità u l-iżvilupp embrijoniku bikri fil-firien f'doži sa massimu ta' 500 mg/kg/jum (18-il darba aktar id-doża klinika ta' 60 mg abbaži tal-AUC), ma ġie osservat l-ebda effett ta' paltusotine fuq it-tgħammir jew il-fertilità. Madankollu, b'dan il-livell tad-doża, in-nisa pprezentaw numri baxxi ta' corpora lutea u siti ta' impjantazzjoni kif ukoll zieda fit-telf ta' qabel l-impjantazzjoni li rriżulta f'numru inqas ta' embrijuni ħajjin; dawn is-sejbiet ma kinux irrappurtati f'doži sa massimu ta' 75 mg/kg/jum (5 darbiet aktar id-doża klinika ta' 60 mg abbaži tal-AUC).

Studji dwar l-iżvilupp embrijofetali fil-firien u fil-fniek b'doži sa massimu ta' 500 mg/kg/jum (firien) u 75 mg/kg/jum (fniek) ma wrew l-ebda evidenza ta' effetti teratoġeniċi (sa massimu ta' 11-il darba aktar u 5.2 darbiet aktar id-doża klinika ta' 60 mg abbaži tal-AUC fil-firien u fil-fniek, rispettivament). Fil-fniek, l-ogħla doża wriet zieda fl-inċidenza ta' aborti assoċjati ma' tossiċità materna (tnaqqis fit-teħid tal-ikel u telf fil-piż tal-ġisem) u tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem medji tal-fetu. Dan ma ġiex osservat bid-doża ta' 25 mg/kg/jum (2.9 darbiet aktar id-doża klinika ta' 60 mg abbaži tal-AUC).

Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, ġie osservat telf fil-piż tal-ġisem matul il-perjodi tal-iżvilupp ta' qabel il-ftam u ta' wara l-ftam b'doża ta' 500 mg/kg/jum, l-ogħla doża ttestjata. Ma kien hemm l-ebda effett relatat mat-trattament fuq il-maturazzjoni sesswali, il-funzjoni newroloġika tal-imġiba jew fuq il-funzjoni riproduttiva tal-ewwel generazzjoni filjali (F1) ta' firien fi kwalunkwe livell tad-doża. L-eskrezzjoni ta' paltusotine fil-ħalib tal-omm intweriet bi proporzjonijiet tal-koncentrazzjoni tal-ħalib għall-plażma f'4 sigħat wara d-dożaġġ f'jum 20 tat-treddigh (LD, lactation day) li varjaw minn 2.4 darbiet aktar għal 3.8 darbiet aktar.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Copovidone
Cellulose, microcrystalline
Crospovidone
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate
Mannitol (E 421)

Kisi b'rita

Palsonify 20 mg pilloli miksijin b'rita

Hypromellose

Titanium dioxide (E 171)

Triacetin (E 1518)

Iron oxide, isfar (E 172)

Iron oxide, aħmar (E 172)

Palsonify 30 mg pilloli miksijin b'rita

Hypromellose

Titanium dioxide (E 171)

Triacetin (E 1518)

Iron oxide, isfar (E 172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' ħażna speċjali.

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

Flixxun abjad tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, high-density polyethylene), issiġillat permezz ta' tishin bl-induzzjoni, b'għatu abjad tal-polypropylene (PP, polypropylene) magħmul apposta biex ma jinfetaħx mit-tfal.

Kull flixxun fih 60 pillola miksijin b'rita u ġel dessikant tas-silika.

Kull kartuna fiha flixxun wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

Barbara Strozziilaan 201

1083HN Amsterdam

In-Netherlands

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

EU/1/26/2021

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/en>.

ANNEX II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Cilatus Manufacturing Services Ltd.
Pembroke House
28-32 Upper Pembroke Street
Dublin 2 D02 EK84
L-Irlanda

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – 20 mg pilloli miksijin b'rita

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palsonify 20 mg pilloli miksijin b'rita
paltusotine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg paltusotine (bħala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali. Ibla' l-pilloli sħaħ.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozzi laan 201
1083HN Amsterdam
In-Netherlands

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2021 60 pillola miksijin b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Palsonify 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

TIKKETTA TAL-FLIXKUN – 20 mg pilloli miksijin b’rita

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palsonify 20 mg pilloli
paltusotine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 20 mg paltusotine (bħala hydrochloride).

3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli
60 pillola

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta’ tagħrif 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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINHAŻEN

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

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

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2021 60 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – 30 mg pilloli miksijin b'rita

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palsonify 30 mg pilloli miksijin b'rita
paltusotine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg paltusotine (b'hala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita
60 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozzi laan 201
1083HN Amsterdam
In-Netherlands

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2021 60 pillola miksijin b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Palsonify 30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

TIKKETTA TAL-FLIXKUN – 30 mg pilloli miksijin b’rita

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palsonify 30 mg pilloli
paltusotine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 30 mg paltusotine (bħala hydrochloride).

3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli
60 pillola

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta’ tagħrif 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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINHAŻEN

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

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

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2021 60 pillola miksijin b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Palsonify 20 mg pilloli miksijin b'rita

Palsonify 30 mg pilloli miksijin b'rita

paltusotine

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Palsonify u għalxiex jintuża

Palsonify fih is-sustanza attiva paltusotine. Dan jaħdem billi fil-mira tiegħu jkollu riċettur għal ormon naturali f'għismek li jissejjaħ somatostatin, li jaġixxi billi jnaqqas il-produzzjoni tal-ormon tat-tkabbir mit-tumur tal-glandola pitwitarja.

Palsonify jintuża fl-adulti għat-trattament tal-akromegalija.

Akromegalija hija kundizzjoni rari. Spiss hija kkawżata minn tumor li ma jiżviluppax f'kanċer fi glandola żgħira fil-moħħ (li tissejjaħ il-glandola pitwitarja). Dan it-tumor jikkawża lill-glandola biex tirrilaxxa wisq mill-ormon tat-tkabbir (GH, growth hormone). Dan il-GH żejjed iwassal għal sintomi bħal tkabbir tal-idejn jew tas-saqajn, uġiġħ ta' ras, għaraq żejjed, telf ta' sensazzjoni fl-idejn u fis-saqajn, għeja u wġiġħ fil-ġogi.

Is-sustanza attiva f'Palsonify, paltusotine, timblokka r-rilaxx tal-ormon tat-tkabbir mill-glandola pitwitarja billi teħel mar-riċetturi ta' somatostatin (il-miri). Dan huwa mistenni li jtejjeb is-sintomi tal-akromegalija.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Palsonify

Tiħux Palsonify

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Palsonify, jew waqt it-trattament jekk għandek:

- Problemi tal-qalb: Palsonify jista' jaffettwa r-rata tat-tahbit ta' qalbek (ara sezzjoni 2 Mediċini oħra u Palsonify).
- Problemi tal-marrara: Palsonify jista' jikkawża l-formazzjoni ta' ġebel fil-marrara (b'uġiġħ f'daqqa fiż-żona tal-lemin fin-naħa ta' fuq ta' żaqqek (addome), uġiġħ f'daqqa fl-ispalla tal-lemin tiegħek jew bejn l-għadam ta' spallejk, sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-abjad t'għajnejk, jew ippurgar ċar).
- Dijabete: Palsonify jista' jaffettwa l-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek. Tista' sseħħ zieda fil-livelli taz-zokkor fid-demm. Għaldaqstant, jista' jkun li t-tabib tiegħek jirrakkomandalek li timmonitorja l-livelli taz-zokkor fid-demm u l-possibbiltà ta' trattament tad-dijabete (ara sezzjoni 2 Mediċini oħra u Palsonify).
- Qatt kellek nuqqas tal-vitamina B12: Mediċini li għandhom ir-riċettur ta' somatostatin fil-mira tagħhom jistgħu jnaqqsu l-livelli tal-vitamina B12 fid-demm, u jista' jkun li t-tabib tiegħek ikun jixtieq jiċċekkja l-livell tal-vitamina B12 tiegħek kull tant żmien matul it-trattament b'Palsonify.

Monitoraġġ waqt it-trattament

Tumuri tal-glandola pitwitarja li jipproduċu ammont eċċessiv tal-ormon tat-tkabbir u jwasslu għal akromegalija kultant jespandu, u jikkawżaw kumplikazzjonijiet serji bħal problemi tal-vista. It-tabib tiegħek se jimmonitorjak għal sinjali u sintomi ta' tkabbir tat-tumur waqt li tkun qed tirċievi t-trattament b'Palsonify. Jekk ikun hemm evidenza ta' espansjoni tat-tumur, jista' jkun li t-tabib tiegħek jordnalek trattament differenti.

It-tabib tiegħek se jiċċekkja wkoll b'mod regolari l-funzjoni tat-tirojde tiegħek matul it-trattament.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena. Mhux magħruf jekk hijiex sigura jew effettiva f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Palsonify

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin, peress li l-attività jew l-effetti sekondarji tagħhom jistgħu jinbidlu meta jintużaw flimkien ma' Palsonify. Jekk tieħu dawn il-mediċini, jista' jkun li t-tabib tiegħek ikollu bżonn jaġġusta d-dozi ta' dawn il-mediċini:

- mediċini msejja imblokkaturi tar-riċetturi beta (eż. atenolol, metoprolol, carvedilol, nebivolol), u glikosidi kardijaci (eż. digoxin) użati għat-trattament ta' pressjoni tad-demm għolja jew mard tal-qalb
- fluoxetine (antidepressant)
- dextromethorphan (suppressant tas-sogħla)
- tacrolimus (mediċina għas-soppressjoni tar-rifjut ta' trapjant)
- insulina jew mediċini oħra għat-trattament tad-dijabete

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu l-mediċini li ġejjin peress li dawn jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' Palsonify billi jnaqqsu l-ammont ta' Palsonify fid-demm:

- carbamazepine u phenytoin (użati għat-trattament tal-aċċessjonijiet u l-epilessija)
- apalutamide (użat għat-trattament tal-kanċer tal-prostata)
- efavirenz (użat għat-trattament tal-HIV)
- prednisone (użat biex jgħin fis-soppressjoni tas-sistema immunitarja tal-ġisem)
- lansoprazole u mediċini simili (użati għall-kontroll jew it-tnaqqis tal-aċidu fl-istonku)

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu l-mediċina li ġejja peress li Palsonify jista' jnaqqas l-effettività ta' din il-mediċina. Jekk tieħu din il-mediċina, jista' jkun li t-tabib tiegħek jkollu bżonn jaġġusta d-dozi ta' din il-mediċina:

- cyclosporine (medicina għas-soppressjoni tar-rifjut ta' trapjant, għat-trattament ta' mard sever tal-ġilda u ta' infjammazzjoni severa fl-għajnejn u fil-ġogi)

Jekk m'intix ċert jekk dan ta' hawn fuq japplikax għalik, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Tqala, treddigh u fertilità

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

M'għandekx tuża Palsonify jekk inti tqila.

Mhux magħruf jekk Palsonify jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. M'għandekx tredda' waqt li qed tuża Palsonify.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Palsonify.

Sewqan u thaddim ta' magni

Palsonify m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

3. Kif għandek tieħu Palsonify

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Palsonify huwa disponibbli bħala pilloli miksiġin b'rita meħudin mill-ħalq. Jekk din hija l-ewwel darba li qed tieħu l-medicina għal akromegalija, id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 20 mg darba kuljum. Jekk din mhix l-ewwel darba li qed tieħu l-medicina għal akromegalija, id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 40 mg darba kuljum.

It-tabib tiegħek se jiċċekkja s-sintomi tiegħek u l-livell ta' sustanza li tissejjaħ fattur tat-ħabbir li jixbah l-insulina wara mill-inqas ġimagħtejn sa 4 ġimgħat ta' trattament biex jiċċekkja kif qed tirrispondi għall-medicina. Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jżid id-doża tiegħek sa massimu ta' 60 mg darba kuljum.

It-tabib tiegħek jista' temporanjament inaqqas id-doża b'20 mg abbażi ta' kemm tittollera tajjeb it-trattament.

It-tabib tiegħek jista' temporanjament iżid id-doża ta' paltusotine minħabba l-għoti ma' prodotti medicinali oħra (ara sezzjoni 2 Medicini oħra u Palsonify).

Ibla' l-pilloli shaħ ma' tazza ilma, fuq stonku vojta, mill-inqas 6 sigħat wara ikla (eż. wara sawm matul il-lejl), u mill-inqas siegħa qabel l-ikla li jkun imissek.

Jekk tieħu Palsonify aktar milli suppost

Jekk tkun ħadt Palsonify aktar milli suppost, waqqaf il-medicina u kkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tieħu Palsonify

M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Aqbez id-doża li nsejt tieħu u mbagħad hu d-doża li jmisssek bħas-soltu fil-jum li jmiss.

Jekk tieqaf tieħu Palsonify

M'għandekx tieqaf tieħu din il-medicina mingħajr ma l-ewwel tiddiskuti mat-tabib tiegħek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi effetti sekondarji. It-tabib tiegħek jista' temporanjament iwaqqaf it-trattament b'Palsonify sakemm is-sintomi tiegħek jitjiebu u/jew jista' jnaqqas id-doża li tirċievi.

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

- Dijarea

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Livelli għoljin ta' glucose fid-demmm (iperqliċemija)
- Tnaqqis fl-aptit
- Uġiġħ ta' ras
- Rata tat-taħbit tal-qalb baxxa (bradikardija tas-sinus)
- Uġiġħ ta' żaqq (addominali)
- Thossok ma tiflaħx (dardir)
- Skumdità addominali
- Nefha f'żaqkek (nefha addominali)
- Rimettar
- Ġebel fil-marrara (kolelitjażi)
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Għeja

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Ġebel tal-marrara fil-passaġġ biljari (ġebel fil-passaġġ biljari)
- Sturdament

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti 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-mediċina.

5. Kif taħzen Palsonify

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

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

M'hemmx bżonn ta' kundizzjonijiet ta' hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ 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 Palsonify

- Is-sustanza attiva hi paltusotone (bħala paltusotone hydrochloride). Il-pilloli miksiġin b'rita Palsonify ta' 20 mg fihom 20 mg ta' paltusotone. Il-pilloli miksiġin b'rita Palsonify ta' 30 mg fihom 30 mg ta' paltusotone.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Qalba tal-pillola: copovidone, microcrystalline cellulose, crospovidone, anhydrous colloidal silica, magnesium stearate, mannitol (E 421).
Kisi b'rita:
Palsonify 20 mg pilloli miksijin b'rita: Hypromellose, titanium dioxide (E 171), triacetin (E 1518), yellow iron oxide (E 172), red iron oxide (E 172).
Palsonify 30 mg pilloli miksijin b'rita: Hypromellose, titanium dioxide (E 171), triacetin (E 1518), yellow iron oxide (E 172).

Kif jidher Palsonify u l-kontenut tal-pakkett

Palsonify 20 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli miksijin b'rita ovali, imbuzzati miż-żewġ naħat, roża, b'tul ta' 16 mm u wiesgħa 8 mm, imnaqqxa b'"PAL" fuq naħa waħda u "20" fuq in-naħa l-oħra.

Palsonify 30 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli miksijin b'rita ovali, imbuzzati miż-żewġ naħat, sofor, b'tul ta' 18 mm u wiesgħa 9 mm, imnaqqxa b'"PAL" fuq naħa waħda u "30" fuq in-naħa l-oħra.

Palsonify 20 mg u 30 mg pilloli miksijin b'rita huma disponibbli fi fliexken tal-plastik, magħluqin sew b'għatu magħmul apposta biex ma jinfetax mit-tfal u ssiġillati permezz ta' tishin bl-induzzjoni.

Kull fliexkun fiha 60 pillola miksijin b'rita u ġel dessikant tas-silika.
Kull kartuna fiha fliexkun wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozzi laan 201
1083HN Amsterdam
In-Netherlands

Manifattur

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2
Co. Louth D02 EK84
L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar 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> Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.