

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Palsonify 20 mg филмирани таблетки

Palsonify 30 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Palsonify 20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg палтузотин (paltusotine) (като палтузотин хидрохлорид).

Palsonify 30 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg палтузотин (paltusotine) (като палтузотин хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Palsonify 20 mg филмирани таблетки

Розови, двойно изпъкнали овални филмирани таблетки, с дължина 16 mm и ширина 8 mm, с вдлъбнато релефно означение „PAL” от едната страна и „20” от другата страна.

Palsonify 30 mg филмирани таблетки

Жълти, двойно изпъкнали овални филмирани таблетки, с дължина 18 mm и ширина 9 mm, с вдлъбнато релефно означение „PAL” от едната страна и „30” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Palsonify е показан за медикаментозно лечение на възрастни пациенти с акромегалия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За пациенти, които не са приемали лекарството, препоръчителната начална доза е 20 mg Palsonify перорално веднъж дневно в продължение на 2 седмици, а ако се понася добре, дозата трябва да се увеличи на 40 mg веднъж дневно. След 2 до 4 седмици прием на Palsonify 40 mg веднъж дневно, ако 40 mg се понасят добре, дозата може да се увеличи до 60 mg въз основа на

нивата на инсулиноподобен растежен фактор-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) или клиничните признаци и симптоми.

За пациенти, които са приемали лекарството, препоръчителната начална доза е 40 mg Palsonify перорално веднъж дневно. След 2 до 4 седмици прием на Palsonify 40 mg веднъж дневно, въз основа на нивата на IGF-1 или клиничните признаци и симптоми, дозата може да се увеличи до 60 mg веднъж дневно.

В зависимост от поносимостта (вж. точка 4.8), дозата може временно да бъде намалена с 20 mg. След като нежеланите реакции отшумят, приемането на палтузотин може да бъде възобновено с предишната доза.

По преценка на клинициста периодично трябва да се извършва наблюдение на нивата на IGF-1 и оценка на симптомите. Нормализирането на нивата на IGF-1 може да изисква по-дълъг период на лечение при пациенти с високи нива на IGF-1 на изходното ниво. При пациенти с повишени нива на IGF-1 на изходното ниво (напр. $\geq 2,5 \times$ горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN), особено при пациенти, които не са приемали лекарството, трябва да се обмисли по-редовна преоценка на ползата и риска от лечението при монотерапия.

Пропусната доза

Ако дневната доза Palsonify е пропусната, пациентът трябва да бъде уведомен да не приема пропуснатата доза и да продължи със следващата доза по график.

Лекарствени взаимодействия

Силен индуктор на CYP3A4/5, UGT1A1 и P-gp

При едновременно приложение със силни индуктори (напр. карбамазепин), въз основа на нивата на IGF-1 и безопасността на пациента, дозата палтузотин трябва да се увеличи до три пъти терапевтичната доза, без да се превишават 120 mg дневно. (вж. точка 4.5)

Умерен или слаб индуктор на CYP3A4

При едновременно приложение с умерени (напр. ефавиренц) или слаби (напр. преднизон) индуктори, въз основа на нивата на IGF-1 и безопасността на пациента, дозата палтузотин може да се увеличи, без да се превишават 120 mg дневно. (вж. точка 4.5)

Инхибитор на протонната помпа (ИПП)

При едновременно приложение с ИПП (напр. лансопризол, омепразол) дозата палтузотин може да се увеличи до два пъти терапевтичната доза въз основа на нивата на IGF-1 и безопасността на пациента. (вж. точка 4.5)

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходима корекция на дозата въз основа на възрастта (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко, умерено тежко или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко, умерено тежко или тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Palsonify при деца под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетката трябва да се поглъща цяла с чаша вода, на празен стомах, най-малко 6 часа след хранене (напр. след нощно гладуване) и най-малко 1 час преди хранене.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нарастване на тумора

Тъй като хипофизните тумори, които секретират растежен хормон (РХ), понякога могат да нарастват и да причиняват сериозни усложнения (напр. дефекти в зрителното поле), е важно всички пациенти да бъдат внимателно проследявани. При наличие на признаци за нарастване на тумора са необходими алтернативни процедури.

Жени с детероден потенциал

Терапевтичните ползи от понижаване на нивата на РХ и нормализиране на концентрацията на IGF-1 при жени с акромегалия биха могли евентуално да възстановят фертилитета. На пациентките в детеродна възраст трябва да се препоръча, ако е необходимо, да използват подходящи контрацептивни средства по време на лечението с палтузотин (вж. точка 4.6).

Сърдечно-съдови аномалии

По време на лечение с палтузотин в клиничните проучвания са наблюдавани аномалии на сърдечната проводимост и други промени в ЕКГ като удължаване на PR интервала и брадикардия (вж. точка 4.8). Тези промени в ЕКГ могат да се появят при пациенти с акромегалия. Може да се наложи корекция на дозата на съпътстващо използвани лекарствени продукти, които имат брадикардични ефекти (напр. бета-блокери) (вж. точка 4.5).

Събития, свързани с жлъчния мехур

Palsonify може да потисне контрактилността на жлъчния мехур и да намали секрецията на жлъчка, което може да доведе до образуване на камъни или утайка в жлъчния мехур. При употребата на палтузотин се съобщават случаи на холелитиаза и усложнения от нея (вж. точка 4.8). Ако има подозрение за усложнения от холелитиаза, трябва да се започне оценка и подходящо лечение, като при вземането на решение дали да се продължи лечението с палтузотин трябва да се прецени съотношението полза/риск.

Глюкозен метаболизъм

Поради действието му върху РХ, глюкагона и инсулина, палтузотин може да повлияе на регулацията на глюкозата. В клинични проучвания се съобщава за хиперглицемия при пациенти, лекувани с Palsonify (вж. точка 4.8). При започване на лечение с Palsonify или при промяна на дозата трябва да се наблюдават нивата на кръвната захар, а антидиабетното лечение трябва съответно да се коригира (вж. точка 4.5).

Аномалии на функцията на щитовидната жлеза

Аналозите на соматостатина може да потискат секрецията на тиреостимулиращ хормон (TSH), което може да доведе до хипотиреоидизъм. По време на лечението с палтузотин се препоръчва

периодична оценка на функцията на щитовидната жлеза (TSH и общ и/или свободен T4) (вж. точка 4.5).

Хранене

При някои пациенти аналозите на соматостатина може да променят абсорбцията на приетите с храната мазнини.

Дефицит на витамин B12

При пациенти, лекувани с аналози на соматостатин, са наблюдавани понижени нива на витамин B12. Нивата на витамин B12 по време на лечението с Palsonify трябва да се проследяват, ако това е клинично показано.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Средства, които могат да намалят плазмената концентрация на палтузотин

Силни индуктори на множество ензими и транспортери (CYP3A4/5, UGT1A1 и P-гр)

Клинично проучване при здрави лица показва, че след приложение на 60 mg палтузотин карбамазепин, силен индуктор на CYP3A4/5, UGT1A1 и P-гр, намалява C_{max} и AUC на палтузотин съответно с приблизително 40% и 70%. По този начин едновременното приложение на палтузотин със силни индуктори може да намали терапевтичния отговор.

При едновременно приложение с мощни индуктори (напр. карбамазепин), въз основа на нивата на IGF-1 и безопасността на пациента дозата палтузотин трябва да се увеличи до три пъти терапевтичната доза, без да превишава 120 mg дневно (вж. точка 4.2).

Умерени или слаби индуктори на CYP3A4/P-гр

Въз основа на наблюдаваното 70% намаление на експозицията на палтузотин след силен индуктор (карбамазепин) се очаква по-малко намаление на експозицията след умерени или слаби индуктори. Едновременното приложение на палтузотин с умерени (напр. ефавиренц) или слаби (напр. преднизон) индуктори на CYP3A4/P-гр може да намали терапевтичния отговор и да се наложи коригиране на дозата в зависимост от клиничния отговор.

При едновременно приложение с умерени (напр. ефавиренц) или слаби (напр. преднизон) индуктори на CYP3A4/P-гр, въз основа на нивата на IGF-1 и безопасността на пациента, дозата палтузотин може да се увеличи, без да се превишават 120 mg дневно (вж. точка 4.2)

Инхибитори на протонната помпа

Клинично проучване при здрави лица показва, че инхибиторите на протонната помпа (ИПП) причиняват дозозависимо намаляване на AUC на палтузотин с приблизително 20% и 40% след дози палтузотин съответно 20 mg и 60 mg.

Едновременното приложение на палтузотин с ИПП показва дозозависимо намаляване на експозицията на палтузотин, което може да намали терапевтичния отговор и да се наложи коригиране на дозата в зависимост от клиничния отговор.

При едновременно приложение с ИПП (напр. лансопразол, омепразол) дозата палтузотин може да се увеличи до два пъти терапевтичната доза въз основа на нивата на IGF-1 и безопасността на пациента (вж. точка 4.2).

Циклоспорин

Клинично проучване, проведено при здрави лица, показва, че след прием на 200 mg циклоспорин експозицията на палтузотин се увеличава \leq два пъти. Не е необходимо коригиране на дозата палтузотин.

Ефекти на палтузотин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Циклоспорин

В клинично проучване при здрави лица 40 mg палтузотин води до намаляване с приблизително 50% и 35% съответно на C_{max} и AUC на циклоспорин в цяла кръв. Едновременното приложение на палтузотин с циклоспорин води до намаляване на бионаличността на циклоспорин.

Може да се наложи коригиране на дозата циклоспорин, за да се поддържат терапевтичните нива. Следва да се спазва препоръчителното терапевтичен мониторинг на лекарствения продукт циклоспорин.

Субстрати на CYP3A4

В клинично проучване при здрави лица 60 mg палтузотин причинява повишение с приблизително 30% на AUC на мидазолам, субстрат на CYP3A4. Не е необходимо коригиране на дозата на субстрати на CYP3A4, които нямат тесен терапевтичен индекс. Препоръчва се предпазливост и подходящо наблюдение, ако палтузотин се прилага едновременно със субстрат на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (напр. такролимус).

Субстрати на CYP2D6

In vitro палтузотин е инхибитор на CYP2D6 (вж. точка 5.2). Препоръчва се повишено внимание, ако палтузотин се прилага едновременно със субстрат на CYP2D6 (напр. карведилол, небиволол, метопролол, флуоксетин или декстрометорфан). Не е провеждано клинично проучване за лекарствени взаимодействия. Не е необходимо коригиране на дозата на субстрати на CYP2D6.

Субстрати на P-гр

Палтузотин е инхибитор на P-гр *in vitro* (вж. точка 5.2). Препоръчва се повишено внимание, ако палтузотин се прилага едновременно със субстрат на P-гр с тесен терапевтичен индекс (напр. дигоксин). Не е провеждано клинично проучване за лекарствени взаимодействия. Не е необходимо коригиране на дозата на субстрати на P-гр.

Метформин

Клинично проучване при здрави доброволци показва, че съпътстващото приложение на метформин и палтузотин довежда до намаляване на експозицията на метформин с 22% и на C_{max} с 39%. Клиничният резултат се счита за значим, тъй като не е очакван въз основа на *in vitro* данните за инхибиране на МАТЕ от палтузотин. Въпреки това промяната в експозицията на метформин не се счита за клинично значима. Ето защо не е необходима корекция на дозата.

Фармакодинамични взаимодействия

Антидиабетни лекарствени продукти

При съпътстващо приложение на палтузотин може да се наложи коригиране на дозата на инсулина и лекарствените продукти против диабет (вж. точка 4.4).

Сърдечно-съдови лекарствени продукти

Може да се наложи коригиране на дозата на лекарствени продукти, които имат брадикардичен ефект, като бета-блокери, калциеви антагонисти или средства за контрол на водно-електролитния баланс (вж. точка 4.4).

Заместваща терапия с тиреоидни хормони

Аналозите на соматостатина могат да повлияят на функцията на щитовидната жлеза (вж. точка 4.4). Поради това се препоръчва проследяване на функцията на щитовидната жлеза и клинично наблюдение при съпътстващо лечение със заместваща терапия с тиреоидни хормони, тъй като това може да доведе до дисбаланс на щитовидната жлеза.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на палтузотин при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност, при експозиция, еднаква с тази при хората (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Palsonify по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали палтузотин/метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на палтузотин/метаболитите в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Palsonify.

Фертилитет

Няма налични данни за ефекта на палтузотин върху фертилността при хора. Въпреки че в проучванията при животни не са установени ефекти върху чифтосването или фертилитета, се съобщават промени в репродуктивните параметри при женските плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Palsonify не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Стомашно-чревните симптоми като диария (18%), коремна болка (7%), гадене (5%) и коремен дискомфорт (3%) са най-често съобщаваните нежелани реакции при употребата на палтузотин.

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на палтузотин е оценена при 169 възрастни с акромегалия в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

Общо 233 пациенти са с експозиция на палтузотин във всички проучвания фаза 2 и 3 и в откритите продължения на проучванията (ОПП) на акромегалия. Медианата на продължителността на лечението с палтузотин при пациенти с акромегалия е 65,4 седмици (диапазон: 0,7 до 244,3 седмици).

Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас (СОК) според MedDRA и по честота, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка група по честота нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия	Чести
	Понижен апетит	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Замаяност	Нечести
Сърдечни нарушения	Синусова брадикардия ^a	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести
	Коремна болка	Чести
	Гадене	Чести
	Коремна дискомфорт	Чести
	Подуване на корема	Чести
	Повръщане	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Холелитиаза	Чести
	Камъни в жлъчните пътища	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Чести

^a Синусова брадикардия включва предпочитани термини: синусова брадикардия и брадикардия.

Описание на избрани нежелани реакции

Брадикардия

Случаи на брадикардия са наблюдавани при 6% от пациентите, лекувани с палтузотин, те са асимптоматични и не довеждат до преустановяване на употребата на лекарствения продукт. Събитията настъпват при пациенти със и без анамнеза за брадикардия, проявяват се през първите три месеца от лечението и нямат ясна връзка с дозата. Средното намаление на сърдечната честота е 6 удара в минута (beats per minute, bpm) (вж. точка 4.4).

Нежелани реакции, свързани с жлъчния мехур

В рандомизирани проучвания холелитиазата се проявява между 6 и 9 месеца след началото на лечението с палтузотин. При всички пациенти, с експозиция на палтузотин в програмата за клинична разработка, холелитиаза се наблюдава при 4,7%, а камъни в жлъчните пътища при 0,4%. При пациенти, които не са получавали предишно лечение със соматостатин-рецепторни лиганди, холелитиаза е наблюдавана при 8,3% (2/24). Няма пациенти, които са преустановили приема на палтузотин поради холелитиаза (вж. точка 4.4).

Стомашно-чревни нарушения

Повечето стомашно-чревни нежелани реакции настъпват през първите два месеца от началото на лечението с палтузотин, всички не са сериозни и имат медиана на продължителност между 4 и 12 дни. Повечето от нежеланите реакции са леки, не се установяват тежки реакции и се подобряват с продължаване на лечението. Няма случаи на преустановяване на лечението поради нежелани стомашно-чревни реакции.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Липсват клинични данни за ефектите, свързани с предозиране, и не са наблюдавани случаи на предозиране с палтузотин. Проучванията при животни показват, че предозирането може да доведе до брадикардия или хипертония. При съмнение за предозиране трябва да се приложи поддържащо лечение за контрол на предозиране с лекарствен продукт с потенциал да предизвика брадикардия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хормони на хипофизата и хипоталамуса и техни аналози, АТС код: H01CB06

Механизъм на действие

Подобно на естествения хормон соматостатин (SST) палтузотин демонстрира силно потискащо действие върху секрецията на PХ и IGF-1. Палтузотин проявява своето фармакологично действие чрез високо селективно свързване (> 4 000 пъти) със соматостатинов рецептор 2 (SST2) и проявява слаб или никакъв афинитет към други подтипове SST рецептори. Палтузотин инхибира натрупването на цикличен аденозин монофосфат (сАМР) чрез активиране на човешкия SST2 при средна концентрация на лекарството (агонист), която води до половин максимален отговор (EC₅₀) 0,25 nM.

Фармакодинамични ефекти

Палтузотин значително намалява и в много случаи нормализира нивата на IGF-1 и PХ при пациенти с акромегалия.

Сърдечна електрофизиология

При 4,6 пъти превишаване на терапевтичната доза 60 mg палтузотин не е наблюдавано клинично значимо удължаване на QTc интервала.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на палтузотин при медикаментозно лечение на възрастни с акромегалия са установени в две фаза 3 рандомизирани, двойнослепи, с паралелни групи, плацебо-контролирани клинични проучвания (PATHFNDР-2 и PATHFNDР-1).

Проучване PATHFNDР-2

В това 24-седмично проучване (PATHFNDР-2) са включени 111 възрастни пациенти с акромегалия, които не са получавали медикаментозно лечение и не са били биохимично контролирани при рандомизацията. Пациентите или не са били лекувани медикаментозно преди това, или не са получавали лечение през последните 4 месеца преди скрининга (неполучавали медикаментозно лечение), или са получавали монотерапия със соматостатин рецепторен лиганд с октреотид или ланреотид, но са изчистени по време на скрининга (изчистване). Изисква се нивата на IGF-1 да бъдат $\geq 1,3 \times \text{ULN}$ при пациентите, които не са лекувани медикаментозно, и $\geq 1,1 \times \text{ULN}$ с поне 30% повишение на IGF-1 по време на скрининговия период при пациентите, които са изчистени. Пациентите са разпределени на случаен принцип да получават или палтузотин (N=54), или плацебо (N=57) за 24-седмичния период на лечение. Началната доза е 20 mg/ден в продължение на 2 седмици, като е възможно дозата да бъде увеличена до 40 mg/ден при посещението в седмица 2 след потвърждаване на поносимостта. В седмица 6 дозата може да бъде увеличена на 60 mg веднъж дневно, ако дозата от 40 mg е приемливо поносима, въз основа на биохимичен контрол и ако IGF-1 в седмица 4 е $> 0,9 \times \text{ULN}$. Низходящо (с намаляване) титриране на дозата е позволено по всяко време в

рандомизираната контролирана фаза на проучването, ако дозата не се понася добре. След седмица 12 дозата се поддържа до края на рандомизирания контролиран период на проучването (седмица 24).

Петдесет и три процента (53%) от пациентите са жени; 52% са бели, 31% азиатци, 3% чернокожи или афроамериканци, 9% други и 5% с неизвестна раса. Средната възраст при включването е 47 години (9% са ≥ 65 години). Средната продължителност от поставянето на диагнозата акромегалия е 87 месеца, като 89% от пациентите са претърпели хирургична интервенция на хипофизната жлеза в рамките на средно 75 месеца преди участието си в проучването. Общата средна стойност на IGF-1 на изходното ниво е $2,3 \times \text{ULN}$ при пациентите, които не са получавали медикаментозно лечение, и $1,5 \times \text{ULN}$ при пациентите, които са преминали през период на изчистване.

Първичната крайна точка е постигната, като 55,6% от пациентите, лекувани с палтузотин, постигат биохимичен контрол (ниво на IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{ULN}$) в седмица 24 в сравнение с 5,3% от пациентите, получавали плацебо (p-стойност $< 0,0001$).

В допълнение към постигането на първичната крайна точка палтузотин довежда до статистически значимо (p-стойност $< 0,0001$) намаляване на IGF-1 до нормални нива както при пациенти, които не са лекувани медикаментозно (42,5%), така и при пациенти, които са преминали през период на изчистване (92,9%), в сравнение с пациентите, получавали плацебо, независимо от предишните лечения (Таблица 2).

Анализът на промяната от изходното ниво на IGF-1 до седмица 24 показва, че докато средните изходни нива на IGF-1 $\times \text{ULN}$ са сходни в групите, лекувани с палтузотин и получавали плацебо (съответно 2,0 и 2,2), палтузотин довежда до статистически значима разлика (p-стойност $< 0,0001$) в сравнение с пациентите, получавали плацебо, както сред всички пациенти, така и в групите, които не са лекувани медикаментозно, и в групите с изчистване (Таблица 2).

Таблица 2: Проучване PATHFINDER-2 – общи резултати за ефикасността въз основа на нивата на IGF-1

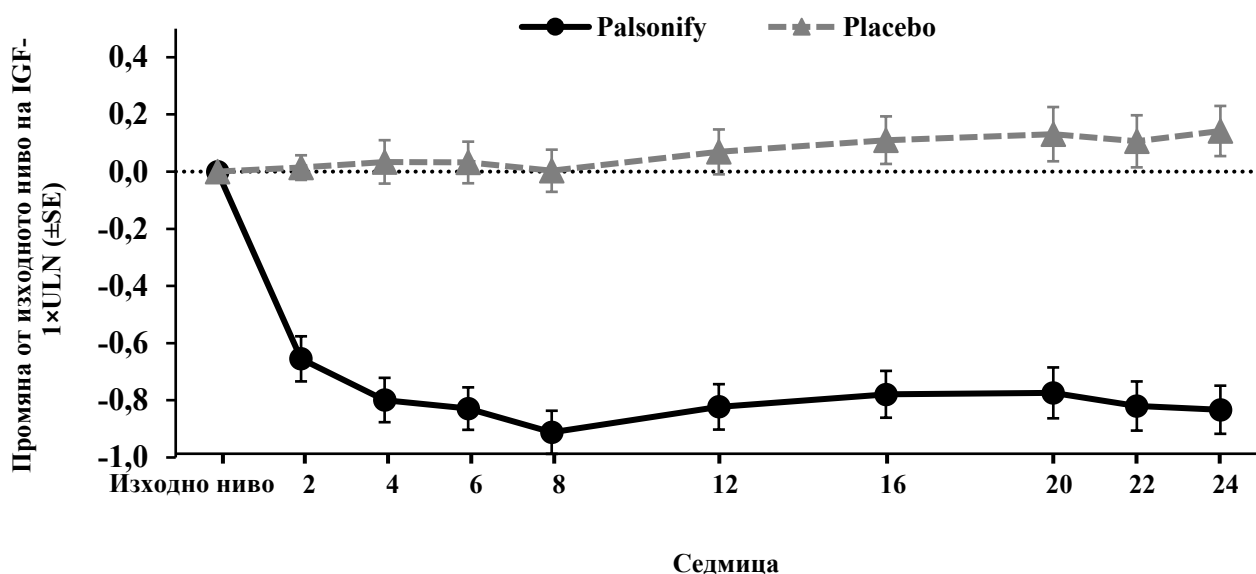
Нормализиране на IGF-1	палтузотин (N=54)	плацебо (N=57)	p-стойност
Дял на пациентите, които са постигнали ниво на IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ в седмица 24, n (%)	30 (55,6%)	3 (5,3%)	$< 0,0001$
Без медикаментозно лечение или предишно лечение, n/N (%)	17/40 (42,5%)	1/42 (2%)	$< 0,0001$
Без предходно медикаментозно лечение, n/N (%)	5/22 (22,7%)	1/24 (4,2%)	0,1509
С предходно лечение, n/N (%)	12/18 (66,7%)	0/18 (0)	$< 0,0001$
Изчистване, n/N (%)	13/14 (92,9%)	2/15 (13,3%)	$< 0,0001$
Промяна от изходното ниво на IGF-1	палтузотин (N=54)	плацебо (N=57)	p-стойност
Промяна от изходното ниво на IGF-1 на седмица 24 (xULN), LS средна стойност (SE)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	$< 0,0001$
Без медикаментозно лечение или предходно лечение, LS средна стойност (SE)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	$< 0,0001$

Без предходно медикаментозно лечение, LS средна стойност (SE)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	< 0,0001
С предходно лечение, LS средна стойност (SE)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	< 0,0001
Изчистване, LS средна стойност (SE)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	< 0,0001

IGF-1 на седмица 24 се основава на средната стойност от последните 2 измервания на IGF-1, извършени на седмици 22 и 24. Когато едно от последните две измервания на IGF-1 липсва, е използвана еднократна стойност. Седмица 24 е край на рандомизираната контролирана част от проучването. Ако пациентът е получил спасителна терапия, е използвана последната оценка преди спасителната терапия.

IGF-1=инсулиноподобен растежен фактор-1, LS=най-малките квадрати, SE=стандартна грешка, ULN=горна граница на нормата.

Лечението с палтузотин довежда до приблизително 37% намаление на IGF-1 до 4 седмици след началото на лечението и се запазва до края на периода на лечение (Фигура 1).



Фигура 11: Проучване PATHFND-2 Промяна от изходното ниво на LS средната стойност (±SE) на IGF-1 (×ULN) по посещения за всички пациенти

Популацията включва всички рандомизирани пациенти въз основа на методи за множествена импутация.

IGF-1=инсулиноподобен растежен фактор-1, LS=най-малки квадрати, SE=стандартна грешка, ULN=горна граница на нормата.

Анализ на времето до отговор от рандомизацията показва, че 59% от пациентите, лекувани с палтузотин, постигат нормализиране на IGF-1 в сравнение с 9% от групата на плацебо по време на проучването. По-голямата част от случаите на нормализиране на IGF-1 настъпват през първите 4 седмици от лечението. Тези резултати са в съответствие с анализа на първичната крайна точка, който показва продължителен отговор при по-голямата част от пациентите, лекувани с палтузотин, до края на седмица 24.

Таблица 3: Проучване PATHFND-2 Процент на пациентите с IGF-1 < 1,3×ULN

IGF-1 < 1,3×ULN	палтузотин (N=54)	плацебо (N=57)	p-стойност
Дял на пациентите, които са постигнали ниво на IGF-1 < 1,3×ULN в седмица 24, n (%)	36 (66,7%)	8 (14%)	< 0,0001

Без медикаментозно лечение или предишно лечение, n/N (%)	22/40 (55%)	4/42 (9,5%)	< 0,0001
Без предходно медикаментозно лечение, n/N (%)	8/22 (36,4%)	2/24 (8,3%)	0,0495
С предходно лечение, n/N (%)	14/18 (77,8%)	2/18 (11,1%)	0,0001
Изчистване, n/N (%)	14/14 (100%)	4/15 (26,7%)	< 0,0001

IGF-1 на седмица 24 се основава на средната стойност от последните 2 измервания на IGF-1, извършени на седмици 22 и 24. Когато едно от последните две измервания на IGF-1 липсва, е използвана еднократна стойност. Седмица 24 е край на рандомизираната контролирана част от проучването. Ако пациентът е получил спасителна терапия, е използвана последната оценка преди спасителната терапия.

IGF-1=инсулиноподобен растежен фактор-1, ULN=горна граница на нормата.

В съответствие с механизма на действие на палтузотин таргетни нива на PX от < 1,0 ng/ml се постигат при 57,4% от пациентите, лекувани с палтузотин, в сравнение с 17,5% от пациентите, лекувани с плацебо (p-стойност < 0,0001) в седмица 24 (Таблица 4).

Таблица 4: Проучване PATHFND-2 Дял на пациентите с PX < 1,0×ULN

PX < 1,0×ULN	палтузотин (N=54)	плацебо (N=57)	p-стойност
Дял на пациентите, които са постигнали GH < 1,0×ULN на седмица 22, n (%)	31 (57,4%)	10 (17,5%)	< 0,0001
Без медикаментозно лечение или предишно лечение, n/N (%)	21/40 (52,5%)	3/42 (7,1%)	< 0,0001
Без предходно медикаментозно лечение, n/N (%)	8/22 (36,4%)	1/24 (4,2%)	0,0148
С предходно лечение, n/N (%)	13/18 (72,2%)	2/18 (11,1%)	0,0005
Изчистване, n/N (%)	10/14 (71,4%)	7/15 (46,7%)	0,3297

PX = растежен хормон, ULN = горна граница на нормата.

Проучването PATHFND-2 измерва тежестта на клиничните симптоми за 7 елемента, свързани с акромегалия (главоболие, болки в ставите, изпотяване, умора, слабост в краката, подуване и изтръпване или мравучкане), като използва дневника за симптомите на акромегалия (acromegaly symptoms diary, ASD), като оценката за всеки елемент варира от 0 (без симптоми) до 10 (най-тежки симптоми). Предварителният праг за характеризирани на значима промяна при даден пациент за общия скор по ASD е промяна от -4 до -6 точки за подобрение или влошаване от общ скор от 70 точки. На изходно ниво пациентите имат леки до умерени симптоми. Промяната от изходното ниво до седмица 24 на общия скор по ASD показва статистически значимо подобрение от -2,669 при пациентите, лекувани с палтузотин, в сравнение с влошаване от 2,754 при пациентите, лекувани с плацебо (p-стойност=0,0039). При пациенти, които не са получавали медикаментозно лечение или не са били лекувани предварително и са приемали палтузотин, скорът по ASD показва подобрение от -4,187 в сравнение с влошаване от 0,163 при пациентите, лекувани с плацебо. При пациентите с изчистване, които са приемали палтузотин, се наблюдава подобрение от -1,610 в сравнение с влошаване от 5,777 при приемалите плацебо (Таблица 5).

Таблица 5: Промяна от изходното ниво до седмица 24 в общия скор по ASD в проучването PATHFND-2

	палтузотин (N=54)	плацебо (N=57)	Разлика в лечението (95% CI)	p-стойност
Промяна от изходното ниво до седмица 24 в общия скор по ASD				
LS средна стойност (SE)	-2,669 (±1,422)	2,754 (±1,364)	-5,423 (-9,070; -1,776)	0,0039

	палтузотин (N=54)	плацебо (N=57)	Разлика в лечението (95% CI)	p-стойност
Без медикаментозно или предходно лечение	-4,187 (\pm 1,605)	0,163 (\pm 1,565)	-4,349 (-8,831; 0,132)	0,0570
Без медикаментозно лечение	-3,189 (\pm 1,976)	2,669 (\pm 1,848)	-5,868 (-11,336; - 0,380)	0,0367
С преходно лечение	-5,344 (\pm 2,547)	-3,381 (\pm 2,621)	-1,963 (-9,44; 5,518)	0,5967
Изчистване	-1,610 (\pm 2,209)	5,777 (\pm 2,054)	-7,387 (-13,638; - 1,137)	0,0224

Седмица 24 е край на рандомизираната контролирана част от проучването. Ако пациентът е получил спасителна терапия, е използвана последната оценка преди спасителната терапия. Общият скор по ASD на изходното ниво е сумата от седмичната средна стойност на или преди ден 1, а общият скор по ASD след изходното ниво е сумата от седмичната средна стойност на или преди насрочената дата на посещението, включително датата на посещението, за 7 елемента (главоболие, болки в ставите, изпотяване, умора, слабост в краката, подуване и изтръпване или мравучкане). На изходно ниво средният общ скор по ASD е 17,48 в групата на палтузотин и 15,54 в групата на плацебо.

ASD = дневник на симптомите на акромегалия, CI = доверителен интервал, LS = най-малките квадрати, SE = стандартна грешка.

Резултатите от промяната в ASD скор за индивидуалните елементи от изходното ниво до седмица 24 за всички пациенти показват за всичките 7 елемента тенденция в полза на палтузотин, 5 от които са статистически значими (главоболие, изпотяване, умора, слабост в краката, подуване; $p < 0,05$).

Промяната в средната стойност на LS (\pm SE) от изходното ниво до края на лечението при най-неприятните симптоми е -0,553 (\pm 0,4219) в групата на палтузотин и 0,357 (\pm 0,3770) в групата на плацебо с разлика в лечението от -0,910 (95% CI: -1,976, 0,157) в полза на палтузотин (номинална стойност на $p=0,0935$).

Наблюдаваният профил на безопасност и поносимост остава непроменен (вж. точка 4.8), а трайността на клиничните ползи от лечението се запазва при пациентите, лекувани в продължение на 120 седмици в провежданото все още ОПП PATHFND-2.

Проучване PATHFND-1

В това 36-седмично проучване (PATHFND-1) са включени 58 пациенти, при които се наблюдава биохимичен контрол на заболяването с инжекционна терапия с депо октреотид или ланреотид, лиганд на соматостатиновите рецептори. При всички пациенти трябва да има биохимичен контрол (определен като нива на IGF-1 $\leq 1,0 \times$ ULN) по време на скрининга и при рандомизацията. Пациентите са разпределени на случаен принцип да получават или палтузотин (N=30), или плацебо (N=28) за 36-седмичния период на лечение. Дозата може да се титрира от 40 mg до максимум 60 mg въз основа на стойността на IGF-1 или да се намали въз основа на поносимостта. След седмица 24 дозата палтузотин се поддържа до края на рандомизирания контролиран период (седмица 36).

Петдесет и пет процента (55%) от пациентите са жени; 72% са бели, 3% азиатци, 5% чернокожи или афроамериканци, 12% други и 7% с неизвестна раса. Средната възраст при включването е 55 години (28% са ≥ 65 години). Средната продължителност от поставянето на диагнозата акромегалия е 155 месеца, като 86% от пациентите са претърпели хирургична интервенция на хипофизната жлеза в рамките на средно 138 месеца преди участието си в проучването. Средната стойност на IGF-1 на изходното ниво е $0,83 \times$ ULN, а средната стойност на PX на изходното ниво е 0,90 ng/ml. От включените пациенти 59% са лекувани преди това с октреотид,

а 41% с ланреотид. По-голямата част от включените пациенти са приемали средни или високи дози от одобрена терапия с лиганди на соматостатиновите рецептори преди скрининга.

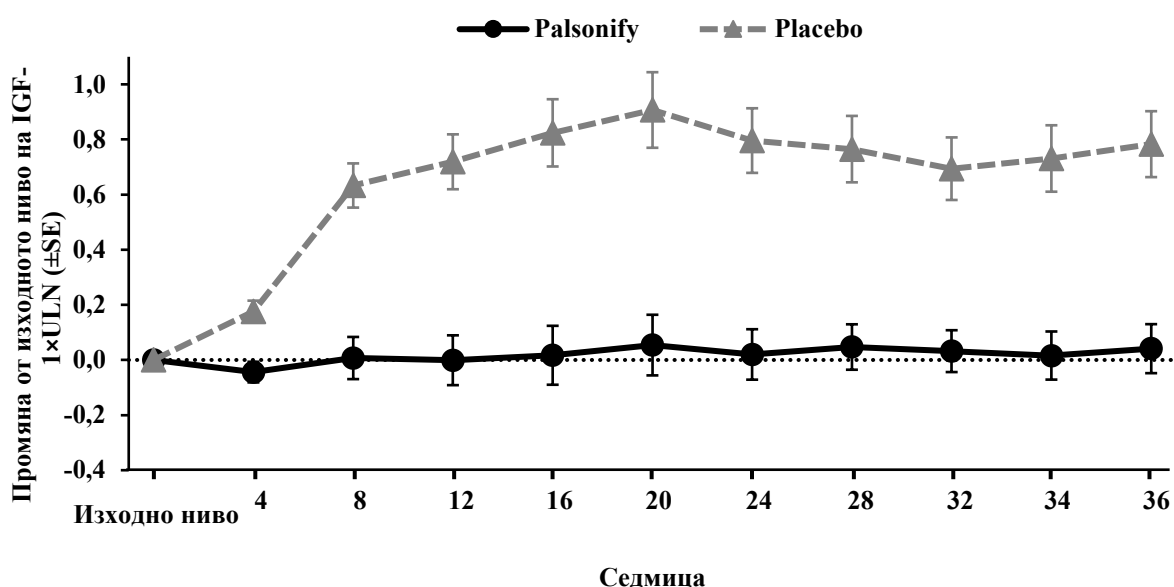
Първичната крайна точка е постигната, като 83,3% от пациентите, лекувани с палтузотин, поддържат биохимичен контрол (ниво на IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{ULN}$) в седмица 36 в сравнение с 3,6% от пациентите, лекувани с плацебо (Таблица 6).

Таблица 6: Проучване PATHFNDR-1 Общи резултати за ефикасност въз основа на нивата на IGF-1

Нормализиране на IGF-1	палтузотин (N=30)	плацебо (N=28)	р-стойност
Дял на пациентите, които поддържат отговор на IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ в седмица 36, n (%)	25 (83,3%)	1 (3,6%)	<0,0001
Промяна от изходното ниво на IGF-1	палтузотин (N=30)	плацебо (N=28)	р-стойност
Промяна от изходното ниво на IGF-1 в седмица 36 ($\times \text{ULN}$), LS средна стойност (SE)	0,042 ($\pm 0,093$)	0,833 ($\pm 0,096$)	<0,0001

Седмица 36 е край на рандомизираната контролирана част от проучването. Ако пациентът е получил спасителна терапия, е използвана последната оценка преди спасителната терапия. IGF-1=инсулиноподобен растежен фактор-1, LS=най-малките квадрати, SE=стандартна грешка, ULN=горна граница на нормата.

Палтузотин показва стабилни нива на IGF-1 при пациенти, които са преминали от предходна терапия с лиганди на соматостатиновите рецептори, като това състояние се запазва до края на 36-седмичния период на лечение (IGF-1 $\times \text{ULN}$: $0,04 \pm 0,093$). За разлика от тях, пациентите, които са рандомизирани на плацебо, показват повишение на нивата на IGF (IGF-1 $\times \text{ULN}$: $0,83 \pm 0,096$) в седмица 36, а разликата между групите в края на периода на лечение е статистически значима (р-стойност < 0,0001) (Фигура 2).



Фигура 2: Проучване PATHFNDR-1 Промяна на LS средната стойност ($\pm \text{SE}$) на IGF-1 ($\times \text{ULN}$) от изходното ниво по посещения за всички пациенти

Популацията включва всички рандомизирани пациенти въз основа на методи за множествена импутация.

IGF-1=инсулиноподобен растежен фактор-1, LS=най-малки квадрати, SE=стандартна грешка, ULN=горна граница на нормата.

Таргетните нива на PX от < 1,0 ng/ml са поддържани при 87% от пациентите, контролирани на изходното ниво, при пациентите, лекувани с палтузотин, в сравнение с 28% при пациентите, лекувани с плацебо (p-стойност < 0,0003) в седмица 34.

Проучването PATHFINDER-1 измерва тежестта на клиничните симптоми на акромегалия по 7 показателя (главоболие, болки в ставите, изпотяване, умора, слабост в краката, подуване и изтръпване или мравучкане) с помощта на ASD. Предварителният прагов диапазон за характеризирани на значима промяна при даден пациент за общия скор по ASD е промяна от -4 до -6 точки за подобрение или влошаване от общ скор от 70 точки. На изходно ниво пациентите имат леки до умерено тежки симптоми. Промяната от изходното ниво до седмица 36 в общия скор по ASD показва подобрение от -0,606 при пациентите, лекувани с палтузотин, в сравнение с влошаване от 4,558 при пациентите, лекувани с плацебо (p-стойност=0,0216) (Таблица 7).

Таблица 7: Промяна от изходното ниво до седмица 36 в общия скор по ASD в проучването PATHFINDER-1

	палтузотин (N=30)	плацебо (N=28)	Разлика в лечението (95% CI)	р- стойно ст
Промяна от изходното ниво до седмица 36 в общия скор по ASD				
LS средна стойност (SE)	-0,606 (±1,504)	4,558 (±1,593)	-5,164 (-9,536; - 0,792)	0,0216

Седмица 36 е край на рандомизираната контролирана част от проучването. Ако пациентът е получил спасителна терапия, е използвана последната оценка преди спасителната терапия. Общият скор по ASD на изходното ниво е сумата от седмичната средна стойност на или преди ден 1, а общият скор по ASD след изходното ниво е сумата от седмичната средна стойност на или преди насрочената дата на посещението, включително датата на посещението, за 7 елемента (главоболие, болки в ставите, изпотяване, умора, слабост в краката, подуване и изтръпване или мравучкане). На изходното ниво средният общ скор по ASD е 13,21 в групата на палтузотин и 10,86 в групата на плацебо.

ASD = дневник на симптомите на акромегалия, CI = доверителен интервал, LS = най-малките квадрати, SE = стандартна грешка.

Резултатите от промяната в скор за отделните елементи по ASD от изходното ниво до седмица 36 показват за всичките 7 елемента тенденция в полза на палтузотин, 2 от които са статистически значими (болки в ставите и изтръпване или мравучкане; p-стойност < 0,05). Нито един елемент от ASD не оказва преобладаващо влияние върху общия скор по ASD, което показва, че е налице подобрение и стабилизиране на симптомите на акромегалия, оценени при пациентите, лекувани с палтузотин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо.

Средната промяна на LS (±SE) от изходното ниво до края на лечението за най-неприятните симптоми е -0,530 (±0,360) в групата на палтузотин и 0,617 (±0,381) в групата на плацебо с разлика в лечението от -1,147 (95% CI: -2,199, -0,094) в полза на палтузотин (номинална стойност p=0,0335).

Наблюденият профил на безопасност и поносимост остава непроменен (виж точка 4.8), а трайността на клиничните ползи от лечението се запазва при пациентите, лекувани в продължение на 120 седмици в провежданото все още ОПП PATHFINDER-1.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Palsonify във всички подгрупи на педиатричната популация при акромегалия (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При здрави доброволци след единична перорална доза медианата на стойността на T_{max} варира от 1,4 до 2,0 часа (Таблица 8). В стационарно състояние след доза 60 mg средногеометричната стойност (геометричен %CV) на C_{max} на палтузотин е 290 (67,5) ng/ml, а средногеометричната стойност (геометричен %CV) на AUC_{0-24} е 2 890 (63,5) ng*h/ml. В популационния фармакокинетичен (ФК) анализ коефициенти на кумулиране са 1,31 за C_{max} и 1,55 за AUC_{0-24} . Стационарно състояние се достига до 1 седмица. ФК при здрави доброволци е подобна на тази при пациенти с акромегалия.

Таблица 8: Параметри на експозицията на единична доза палтузотин, когато се прилага с 1-часово гладуване след приложение

	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)

Данните са представени като средни геометрични стойности (геометричен %CV), с изключение на T_{max} , представено като медиана (диапазон).

AUC_{0-24} = площ под кривата плазмена концентрация-време от 0 до 24 часа, C_{max} = максимална (пикова) плазмена концентрация на лекарството, T_{max} = време до достигане на максимална (пикова) плазмена концентрация след приемане на лекарството

Абсолютната бионаличност на палтузотин филмирани таблетки е 51%.

Ефект на храната върху пероралната абсорбция

В сравнение с приложението на празен стомах приложението на палтузотин с храна с високо съдържание на мазнини намалява AUC с 85% и C_{max} с 81%. Приемът на палтузотин с храна с ниско съдържание на мазнини намалява AUC със 72% и C_{max} с 68% (вж. точка 4.2).

Разпределение

Привидният обем на разпределение (V_z/F) на филмирани таблетки палтузотин е 406 l.

Палтузотин се свързва в голяма степен с плазмените протеини, както с албумин (> 99%), така и с α -1-кисел гликопротеин (> 98%). Съотношението кръв:плазма е близо до 1.

Метаболизъм

Палтузотин се метаболизира предимно в черния дроб чрез глюкурониране и окисление. *In vitro* глюкуронирането е основният метаболитен път и се медира предимно от UGT1A1 и UGT1A9. Окислението е вторичен път и се катализира предимно от CYP3A4/5 с незначителен принос от CYP2D6. Палтузотин е субстрат на P-гр. *In vitro* проучванията показват, че не се очаква инхибирането на UGT1A1 да доведе до клинично значимо увеличение на експозицията на палтузотин.

Елиминиране

След достигане на максимални концентрации, концентрацията на палтузотин намалява с привиден краен полуживот ($t_{1/2}$) 25,5 часа, което подкрепя приложението веднъж дневно. Привидният клирънс на палтузотин филмирани таблетки е 11,0 l/h.

След перорално приложение на радиоактивно маркиран палтузотин фекалната екскреция е основният път на елиминиране, като наблюдаваното средно възстановяване на общата приложена радиоактивност е 90% и 3,9% съответно в изпражненията и в урината. Непромененият палтузотин е основен компонент в екскретите.

Линейност

Палтузотин проявява пропорционално на дозата увеличение на експозицията при дози от 20 mg до 120 mg при здрави участници. При пациенти с акромегалия са наблюдавани привидни пропорционални увеличения на средните най-ниски концентрации в стационарно състояние до 60 mg при приложение веднъж дневно.

Специални популации

Възраст, телесно тегло, пол, раса и полиморфизъм на UGT1A1

Полът и полиморфизмът на UGT1A1 нямат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на палтузотин. Не се налага коригиране на дозата палтузотин въз основа на тези фактори.

Въз основа на популационен ФК анализ, възрастта (290 участници [92%] на възраст 18-65 години и 25 участници в старческа възраст [8%], включително 20 на възраст 65-74 години, 5 на възраст 75-84 години и нито един на възраст 85 години или повече) не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на палтузотин.

Въз основа на популационен ФК анализ, телесното тегло (средно: 76 kg; медиана: 73 kg; интерквартилен диапазон: 65-85 kg; мин.: 45 kg; макс.: 138 kg) не оказва клинично значимо влияние върху експозицията на палтузотин.

Въз основа на популационен ФК анализ, расата (196 участници от бялата раса, 12 участници чернокожи или афроамериканци, 17 участници китайци, 35 участници японци, 48 участници от друга раса и 7 участници от неизвестна раса) не оказва клинично значимо влияние върху експозицията на палтузотин.

Чернодробно увреждане

В проучване, сравняващо участници с леко, умерено тежко или тежко чернодробно увреждане с участници с нормална чернодробна функция, експозицията на палтузотин не се променя. Не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Тъй като бъбречният клирънс има незначителен принос за елиминирането на палтузотин при хора, не е провеждано специално ФК проучване при пациенти с бъбречно увреждане. В популационен ФК анализ, включващ 279 участници с нормална бъбречна функция (eGFR \geq 90 ml/min), 32 с леко бъбречно увреждане (eGFR 60 до < 90 ml/min) и 4 с умерено тежко бъбречно увреждане (eGFR 30 до < 60 ml/min), бъбречната функция не оказва значимо влияние върху експозицията на палтузотин. Липсват данни при пациенти с тежко и терминално бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за остра токсичност и токсичност при многократно прилагане, фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

В проучвания на фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове с дози до 500 mg/kg/ден (18 пъти клиничната доза 60 mg въз основа на AUC) не е наблюдавано влияние на палтюзотин върху чифтосването или фертилитета. При тази доза обаче при женските се наблюдава намален брой жълти тела и имплантационни места, както и повишена предимплантационна загуба, което довежда до по-малък брой живи ембриони. Тези резултати не се съобщават при дози до 75 mg/kg/ден (5 пъти клиничната доза 60 mg въз основа на AUC).

Проучванията на ембрио-феталното развитие при плъхове и зайци с дози до 500 mg/kg/ден (плъхове) и 75 mg/kg/ден (зайци) не показват данни за тератогенни ефекти (до 11 пъти и 5,2 пъти клиничната доза 60 mg въз основа на AUC съответно при плъхове и зайци). При зайците най-високата доза показва повишена честота на аборти, свързани с токсичност при майката (намален прием на храна и загуба на телесно тегло), и намаляване на средното телесно тегло на фетусите. Това не се наблюдава при доза 25 mg/kg/ден (2,9 пъти клиничната доза от 60 mg въз основа на AUC).

В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове се наблюдава намаляване на телесното тегло по време на периодите на развитие преди и след отбиването при доза 500 mg/kg/ден, най-високата тествана доза. При нито една от дозите не са наблюдавани ефекти, свързани с третирането, върху половото съзряване, невроповеденческите или репродуктивните функции на плъховете от първото поколение (F1). Отделянето на палтюзотин в майчиното мляко е доказано със съотношения на концентрацията мляко-плазма 4 часа след приложението на ден 20 от лактацията (LD), вариращи от 2,4 до 3,8 пъти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Коповидон
Микрокристална целулоза
Кросповидон
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат
Манитол (E 421)

Филмово покритие

Palsonify 20 mg филмирани таблетки

Хипромелоза
Титаниев диоксид (E 171)
Триацетин (E 1518)
Железен оксид, жълт (E 172)
Железен оксид, червен (E 172)

Palsonify 30 mg филмирани таблетки

Хипромелоза
Титаниев диоксид (E 171)

Триацетин (Е 1518)
Железен оксид, жълт (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бяла бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), запечатана чрез топлинна индукция, с бяла запушалка от полипропилен (PP), защитена от деца.

Всяка бутилка съдържа 60 филмирани таблетки и силикагел като сушител.
Всяка картонена кутия съдържа една бутилка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozziilaan 201
1083HN Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2021

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/en>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 20 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Palsonify 20 mg филмирани таблетки
палтузотин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg палтузотин (като палтузотин хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение. Погълчайте таблетките цели.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozzi laan 201
1083HN Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2021 60 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Palsonify 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА - 20 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Palsonify 20 mg филмирани таблетки
палтузотин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg палтузотин (като палтузотин хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки
60 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2021 60 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 30 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Palsonify 30 mg филмирани таблетки
палтузотин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg палтузотин (като палтузотин хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozzi laan 201
1083HN Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2021 60 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Palsonify 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА - 30 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Palsonify 30 mg таблетки
палтузотин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg палтузотин (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки
60 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2021 60 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Palsonify 20 mg филмирани таблетки **Palsonify 30 mg филмирани таблетки** палтузотин (paltusotine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Palsonify и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Palsonify
3. Как да приемате Palsonify
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Palsonify
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Palsonify и за какво се използва

Palsonify съдържа активното вещество палтузотин. То действа, като се насочва към рецептор за естествен хормон в организма, наречен соматостатин, като действа чрез намаляване на образуването на растежен хормон от тумора на хипофизната жлеза.

Palsonify се използва при възрастни за лечение на акромегалия.

Акромегалията е рядко срещано заболяване. Най-често се дължи на доброкачествен тумор в малка жлеза в мозъка (наречена хипофиза). Този тумор кара жлезата да отделя прекалено много растежен хормон (РХ). Този излишък на РХ води до симптоми като уголемени длани или стъпала, главоболие, прекомерно изпотяване, изтръпване на дланите и стъпалата, умора и болки в ставите.

Активното вещество в Palsonify, палтузотин, блокира освобождаването на растежен хормон от хипофизата, като се свързва със соматостатиновите рецептори (мишени). Очаква се това да подобри симптомите на акромегалия.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Palsonify

Не приемайте Palsonify

- ако сте алергични към палтузотин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Palsonify или по време на лечението, ако имате:

- Проблеми със сърцето: Palsonify може да повлияе на сърдечната честота (вижте точка 2 „Други лекарства и Palsonify“).
- Проблеми с жлъчния мехур: Palsonify може да доведе до образуване на камъни в жлъчката (с внезапна болка в горната дясна част на корема, внезапна болка в дясното рамо или между лопатките, пожълтяване на кожата или бялото на очите или светли изпращения).
- Диабет: Palsonify може да повлияе на кръвната Ви захар. Могат да се появят повишени нива на кръвната захар. Поради това Вашият лекар може да препоръча проследяване на нивата на кръвната Ви захар и лечение на диабета (вижте точка 2 „Други лекарства и Palsonify“).
- Някога сте имали липса на витамин В12: Тъй като лекарствата, които действат върху соматостатиновия рецептор, могат да понижат нивата на витамин В12 в кръвта, Вашият лекар може да пожелае да проверява периодично нивото на витамин В12 по време на лечението с Palsonify.

Наблюдение по време на лечението

Туморите на хипофизната жлеза, които произвеждат излишък от растежен хормон и водят до акромегалия, понякога се разрастват и причиняват сериозни усложнения, като например проблеми със зрението. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на разрастване на тумора, докато получавате лечение с Palsonify. Ако се появят данни за разрастване на тумора, Вашият лекар може да назначи друго лечение.

По време на лечението Вашият лекар редовно ще проверява функцията на щитовидната Ви жлеза.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши под 18 години. Не е известно дали то е безопасно или ефективно при тази възрастова група.

Други лекарства и Palsonify

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като тяхното действие или нежелани реакции могат да се променят, когато се използват заедно с Palsonify. Ако приемате тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да коригира техните дози:

- лекарства, наречени бета-блокери (напр. атенолол, метопролол, карведилол, небиволол) и сърдечни гликозиди (напр. дигоксин), използвани за лечение на високо кръвно налягане или сърдечни заболявания
- флуоксетин (антидепресант)
- декстрометорфан (средство за потискане на кашлицата)
- такролимус (лекарство за потискане на отхвърлянето на трансплантата)
- инсулин или други лекарства за лечение на диабет

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате следните лекарства, тъй като те могат да понижат ефективността на Palsonify, като намалят количеството Palsonify в кръвта:

- карбамазепин и фенитоин (използвани за лечение на гърчове и епилепсия)
- апалутамид (използван за лечение на рак на простатата)
- ефавиренц (използван за лечение на ХИВ)

- преднизон (използван за потискане на имунната система на организма)
- ланзопразол и подобни лекарства (използвани за контролиране или намаляване на стомашната киселина)

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате следното лекарство, тъй като Palsonify може да понижи ефективността на това лекарство. Ако приемате това лекарство, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозите му:

- циклоспорин (лекарство за потискане на отхвърлянето на трансплантат, за лечение на тежки кожни заболявания, тежко възпаление на очите и ставите).

Ако не сте сигурни дали горното се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не трябва да използвате Palsonify, ако сте бременна.

Не е известно дали Palsonify преминава в кърмата. Не трябва да кърмите, докато употребявате Palsonify.

Жените, които са в състояние да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция (противозачатъчни средства) по време на лечението с Palsonify.

Шофиране и работа с машини

Palsonify не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

3. Как да приемате Palsonify

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Palsonify се предлага под формата на филмирани таблетки, приемани през устата. Ако приемате лекарство за акромегалия за първи път, препоръчителната начална доза е 20 mg веднъж дневно. Ако не приемате за първи път лекарство за акромегалия, препоръчителната начална доза е 40 mg, приемана веднъж дневно.

Вашият лекар ще провери симптомите Ви и нивото на вещество, наречено инсулиноподобен растежен фактор, след най-малко 2 до 4 седмици лечение, за да види как реагирате на лечението. Ако е необходимо, Вашият лекар може да увеличи дозата Ви до 60 mg, приемани веднъж дневно.

Вашият лекар може временно да намали дозата с 20 mg в зависимост от това колко добре понасяте лечението.

Вашият лекар може временно да увеличи дозата на палтузотин поради приложение с други лекарствени продукти (вижте точка 2 „Други лекарства и Palsonify“).

Поглъщайте таблетките цели с чаша вода, на празен стомах, най-малко 6 часа след хранене (например след нощно гладуване) и най-малко 1 час преди следващото хранене.

Ако сте приели повече от необходимата доза Palsonify

Ако сте приели повече от необходимата доза Palsonify, спрете приема на лекарството и незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Palsonify

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Прескочете пропуснатата доза и приемете следващата доза както обикновено на следващия ден.

Ако сте спрели приема на Palsonify

Не спирайте приема на това лекарство, без да сте го обсъдили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да преустанови лечението с Palsonify, докато симптомите Ви се подобрят и/или може да намали дозата, която приемате.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Диария

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Високи нива на глюкоза в кръвта (хипергликемия)
- Понижен апетит
- Главоболие
- Бавен сърдечен ритъм (синусова брадикардия)
- Коремна болка
- Гадене
- Коремна дискомфорт
- Подуване на корема (коремна дистензия)
- Повръщане
- Камъни в жлъчката (холелитиаза)
- Косопад (алопеция)
- Умора

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Камъни в жлъчните пътища (жлъчен камък)
- Замаяност

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Palsonify

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Няма специални изисквания за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Palsonify

- Активно вещество: палтузотин (като палтузотин хидрохлорид).

Palsonify 20 mg филмирани таблетки съдържат 20 mg палтузотин.

Palsonify 30 mg филмирани таблетки съдържат 30 mg палтузотин.

- Други съставки:

Ядро на таблетката: коповидон, микрокристална целулоза, кросповидон, безводен колоиден силициев диоксид, магнезиев стеарат, манитол (E 421).

Филмово покритие:

Palsonify 20 mg филмирани таблетки: хипромелоза, титанов диоксид (E 171), триацетин (E 1518), жълт железен оксид (E 172), червен железен оксид (E 172).

Palsonify 30 mg филмирани таблетки: хипромелоза, титанов диоксид (E 171), триацетин (E 1518), жълт железен оксид (E 172).

Как изглежда Palsonify и какво съдържа опаковката

Palsonify 20 mg филмирани таблетки са розови, двойно изпъкнали овални филмирани таблетки, с дължина 16 mm и ширина 8 mm, с вдлъбнато релефно означение „PAL” от едната страна и „20” от другата страна.

Palsonify 30 mg филмирани таблетки са жълти, двойно изпъкнали овални филмирани таблетки, с дължина 18 mm и ширина 9 mm, с вдлъбнато релефно означение „PAL” от едната страна и „30” от другата страна.

Palsonify 20 mg и 30 mg филмирани таблетки се предлагат в пластмасови бутилки, затворени със запушалка, защитена срещу отваряне от деца, и запечатани чрез топлинна индукция.

Всяка бутилка съдържа 60 филмирани таблетки и силикагел като сушител.

Всяка картонена кутия съдържа една бутилка.

Притежател на разрешението за употреба

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

Barbara Strozzi laan 201

1083HN Amsterdam

Нидерландия

Производител

Cilatus Manufacturing Services Ltd.

Pembroke House

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2

Co. Dublin D02 EK84

Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.