

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Palsonify 20 mg potahované tablety

Palsonify 30 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Palsonify 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg paltusotinu (ve formě paltusotin-hydrochloridu).

Palsonify 30 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg paltusotinu (ve formě paltusotin-hydrochloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Palsonify 20 mg potahované tablety

Růžové, bikonvexní oválné potahované tablety o délce 16 mm a šířce 8 mm, s vyraženým nápisem „PAL“ na jedné straně a „20“ na druhé straně.

Palsonify 30 mg potahované tablety

Žluté, bikonvexní oválné potahované tablety o délce 18 mm a šířce 9 mm, s vyraženým nápisem „PAL“ na jedné straně a „30“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Palsonify je indikován k léčbě dospělých pacientů s akromegalií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

U pacientů, kteří dosud nebyli léčeni, je doporučena počáteční dávka přípravku Palsonify 20 mg perorálně jednou denně po dobu 2 týdnů a pokud je tato dávka dobře tolerována, má se dávka zvýšit na 40 mg jednou denně. Po 2 až 4 týdnech užívání přípravku Palsonify v dávce 40 mg jednou denně, pokud je dávka 40 mg dobře tolerována, lze na základě hladin růstového faktoru 1 podobného inzulinu (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1) nebo klinických známek a příznaků dávku zvýšit na 60 mg.

U pacientů, kteří již byli léčeni, je doporučená počáteční dávka 40 mg přípravku Palsonify perorálně jednou denně. Po 2 až 4 týdnech užívání přípravku Palsonify v dávce 40 mg jednou denně lze na základě hladin IGF-1 nebo klinických známek a příznaků dávku zvýšit na 60 mg jednou denně.

Na základě snášenlivosti (viz bod 4.8) lze dávku dočasně snížit o 20 mg. Jakmile nežádoucí účinky odezní, lze léčbu paltusotinem obnovit v předchozí dávce.

Dle uvážení lékaře má být pravidelně prováděno sledování hladin IGF-1 a hodnocení příznaků. Normalizace hladin IGF-1 může u pacientů s vysokými výchozími hladinami IGF-1 vyžadovat delší dobu léčby. U pacientů se zvýšenými výchozími hladinami IGF-1 (např. $\geq 2,5 \times$ horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*, ULN)), zejména u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni, je třeba zvážit častější přehodnocování poměru přínosů a rizik léčby v monoterapii.

Vynechaná dávka

Pokud pacient vynechá denní dávku přípravku Palsonify, má být poučen, aby vynechanou dávku neužíval a pokračoval v užívání až další plánovanou dávkou.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Silný induktor CYP3A4/5, UGT1A1 a P-gp

V případě souběžného podávání se silnými induktory (např. karbamazepinem) má být na základě hladin IGF-1 a bezpečnosti pro pacienta dávka paltusotinu zvýšena až na trojnásobek terapeutické dávky, aniž by byla překročena denní dávka 120 mg (viz bod 4.5).

Středně silný nebo slabý induktor CYP3A4/P-gp

V případě souběžného podávání se středně silnými (např. efavirenzem) nebo slabými (např. prednisonem) induktory může být na základě hladin IGF-1 a bezpečnosti pro pacienta dávka paltusotinu zvýšena, aniž by byla překročena denní dávka 120 mg (viz bod 4.5).

Inhibitor protonové pumpy (proton pump inhibitor, PPI)

V případě souběžného podávání s PPI (např. lansoprazolem, omeprazolem) může být na základě hladin IGF-1 a bezpečnosti pro pacienta dávka paltusotinu zvýšena až na dvojnásobek terapeutické dávky (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Starší pacienti (ve věku ≥ 65 let)

Není nutná žádná úprava dávkování na základě věku (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Palsonify u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tento léčivý přípravek je potřeba spolknout v celku a zapít sklenicí vody nalačno, nejméně 6 hodin po jídle (např. po nočním lačnění) a nejméně 1 hodinu před jídlem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvětšování nádoru

Protože se hypofyzární nádory produkující růstový hormon (*growth hormone*, GH) mohou zvětšovat a působit vážné komplikace (např. omezení zorného pole), je důležité, aby všichni pacienti byli pečlivě monitorováni. Jestliže se objeví důkazy zvětšování nádoru, je třeba uvažovat o jiném postupu.

Ženy ve fertilním věku

Terapeutické přínosy spočívající ve snížení hladin GH a normalizaci koncentrace IGF-1 by u žen s akromegalií mohly potenciálně obnovit fertilitu. Ženám ve fertilním věku má být doporučeno, aby v případě, že je to nezbytné, užívaly během léčby paltusotinem adekvátní antikoncepci (viz bod 4.6).

Kardiovaskulární abnormality

Během léčby paltusotinem v klinických studiích se vyskytly abnormality srdečního vedení a jiné změny EKG, např. prodloužení PR intervalu a bradykardie (viz bod 4.8). Tyto změny na EKG se mohou vyskytnout u pacientů s akromegalií. Může být nutné upravit dávkování souběžně používaných léčivých přípravků, které mají bradykardyzující účinky (např. beta-blokátorů) (viz bod 4.5).

Příhody spojené se žlučníkem

Přípravek Palsonify může inhibovat kontraktilitu žlučníku a snižovat sekreci žluči, což může vést k tvorbě žlučkových kamenů nebo žlučového bláta. V souvislosti s používáním paltusotinu byly zaznamenány případy cholelitiázy a jejích komplikací (viz bod 4.8). Pokud existuje podezření na komplikace cholelitiázy, je třeba provést vyšetření a zahájit vhodnou léčbu a při rozhodování o tom, zda pokračovat v léčbě paltusotinem, zvážit poměr přínosů a rizik.

Metabolismus glukózy

Vzhledem ke svému účinku na růstový hormon, glukagon a inzulin může paltusotin ovlivňovat regulaci glykemie. V klinických studiích byla u pacientů léčených přípravkem Palsonify hlášena hyperglykemie (viz bod 4.8). Při zahájení léčby přípravkem Palsonify nebo při změně dávky je třeba monitorovat hladinu glukózy v krvi a podle toho upravit antidiabetickou léčbu (viz bod 4.5).

Abnormality funkce štítné žlázy

Analoga somatostatinu mohou potlačovat sekreci hormonu stimulujícího štítnou žlázu (*thyroid-stimulating hormone*, TSH), což může vést k hypotyreóze. Během léčby paltusotinem se doporučuje pravidelné vyšetření funkce štítné žlázy (hladiny TSH a celkového a/nebo volného T4) (viz bod 4.5).

Výživa

Analoga somatostatinu mohou u některých pacientů ovlivňovat absorpci tuků z potravy.

Deficit vitamínu B12

U pacientů léčených analogy somatostatinu byly zaznamenány snížené hladiny vitamínu B12. Pokud je to klinicky indikováno, je třeba během léčby přípravkem Palsonify monitorovat hladiny vitamínu B12.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky, které mohou snižovat plazmatickou koncentraci paltusotinu

Silné induktory více enzymů a transportérů (CYP3A4/5, UGT1A1 a P-gp)

Klinická studie u zdravých subjektů ukázala, že po podání 60 mg paltusotinu, karbamazepin, silný induktor CYP3A4/5, UGT1A1 a P-gp, snížil C_{max} a AUC paltusotinu o přibližně o 40 %, resp. o 70 %. Souběžné podávání paltusotinu se silnými induktory tedy může snížit terapeutickou odezvu.

V případě souběžného podávání se silnými induktory (např. karbamazepinem) má být dávka paltusotinu, na základě hodnot IGF-1 a bezpečnosti pro pacienta, zvýšena až na trojnásobek terapeutické dávky, aniž by byla překročena denní dávka 120 mg (viz bod 4.2).

Středně silné nebo slabé induktory CYP3A4/P-gp

Na základě pozorovaného 70% poklesu expozice paltusotinu po podání silného induktoru (karbamazepinu) je očekáváno i menší snížení expozice po podání středně silného nebo slabého induktoru. Souběžné podávání paltusotinu se středně silným (např. efavirenzem) nebo slabým (např. prednisonem) induktorem CYP3A4/P-gp může tedy snížit terapeutickou odezvu a může být nutné upravit dávku podle klinické odezvy.

Při souběžném podávání se středně silnými (např. efavirenzem) nebo slabými (např. prednisonem) induktory CYP3A4/P-gp, může být, na základě hladin IGF-1 a bezpečnosti pro pacienta, dávka paltusotinu zvýšena, aniž by byla překročena denní dávka 120 mg (viz bod 4.2).

Inhibitory protonové pumpy

Klinická studie u zdravých subjektů ukázala, že PPI způsobují snížení AUC paltusotinu závislé na dávce, přibližně o 20 % u dávky 20 mg paltusotinu a o 40 % u dávky 60 mg paltusotinu.

Souběžné podávání paltusotinu s PPI prokázalo snížení expozice paltusotinu závislé na dávce, což může snížit terapeutickou odezvu a může být nutné upravit dávku podle klinické odezvy.

V případě souběžného podávání s PPI (např. lanzoprazolem, omeprazolem) může být, na základě hodnot IGF-1 a bezpečnosti pro pacienta, dávka paltusotinu zvýšena až na dvojnásobek terapeutické dávky (viz bod 4.2).

Cyklosporin

Klinická studie provedená u zdravých subjektů ukázala, že po podání 200 mg cyklosporinu se expozice paltusotinu zvýšila \leq dvojnásobně. Není nutné upravovat dávku paltusotinu.

Účinky paltusotinu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Cyklosporin

V klinické studii u zdravých subjektů podání 40 mg paltusotinu způsobilo přibližně 50% snížení C_{max} a 35% snížení AUC cyklosporinu v plné krvi. Souběžné podávání paltusotinu s cyklosporinem vedlo ke snížení biologické dostupnosti cyklosporinu.

Může být nutné upravit dávku cyklosporinu tak, aby se udržela terapeutická hladina. Je třeba dodržovat doporučené monitorování terapeutického účinku léčivého přípravku obsahujícího cyklosporin.

Substráty CYP3A4

V klinické studii u zdravých subjektů 60 mg paltusotinu způsobilo přibližně 30% zvýšení AUC midazolamu, substrátu CYP3A4. Úprava dávkování substrátů CYP3A4 bez úzkého terapeutického indexu není nutná. Doporučuje se postupovat s opatrností a provádět vhodné monitorování, pokud je paltusotin podáván souběžně se substrátem CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. takrolimem).

Substráty CYP2D6

V podmínkách *in vitro* je paltusotin inhibitorem CYP2D6 (viz bod 5.2). Pokud je paltusotin podáván souběžně se substrátem CYP2D6 (např. karvedilolem, nebivololem, metoprololem, fluoxetinem nebo dextromethorfanem), doporučuje se postupovat s opatrností. Nebyla provedena žádná klinická studie lékových interakcí. Úprava dávkování substrátů CYP2D6 není nutná.

Substráty P-gp

V podmínkách *in vitro* je paltusotin inhibitorem P-gp (viz bod 5.2). Pokud je paltusotin podáván souběžně se substrátem P-gp s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxinem), doporučuje se postupovat s opatrností. Nebyla provedena žádná klinická studie lékových interakcí. Úprava dávkování substrátů P-gp není nutná.

Metformin

Klinická studie provedená na zdravých dobrovolnících ukázala, že souběžné podávání metforminu a paltusotinu vedlo ke snížení expozice metforminu o 22 %, C_{max} o 39 %. Klinický výsledek je považován za relevantní, protože tento výsledek není očekáván na základě *in vitro* zjištění týkajících se inhibice MATE paltusotinem. Nicméně změna expozice metforminu není považována za klinicky významnou. Proto není nutná žádná úprava dávkování.

Farmakodynamické interakce

Antidiabetické léčivé přípravky

Při souběžném podávání paltusotinu může být nutné upravit dávkování inzulínu a léčivých přípravků k léčbě diabetu (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky určené k léčbě onemocnění kardiovaskulárního systému

Může být nutné upravit dávkování léčivých přípravků, které mají bradykardyzující účinky, jako jsou beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů nebo léky regulující rovnováhu tekutin a elektrolytů (viz bod 4.4).

Substituční terapie hormony štítné žlázy

Analoga somatostatinu mohou ovlivňovat funkci štítné žlázy (viz bod 4.4). Proto se při souběžné substituční terapii hormony štítné žlázy doporučuje monitorování funkce štítné žlázy a klinické monitorování, protože by mohlo dojít k nerovnováze funkce štítné žlázy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání paltusotinu těhotným ženám jsou omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na úrovni expozice u člověka (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Palsonify v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se paltusotin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování paltusotinu/metabolitů do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Palsonify přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku paltusotinu na fertilitu u člověka. Ačkoliv ve studiích na zvířatech nebyly zjištěny žádné účinky na páření nebo plodnost, u samic potkanů byly hlášeny změny reprodukčních parametrů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Palsonify nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky paltusotinu byly gastrointestinální příznaky v podobě průjmu (18 %), bolesti břicha (7 %), nauzey (5 %) a břišního diskomfortu (3 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnost paltusotinu byla hodnocena u 169 dospělých pacientů s akromegalií ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích.

Celkem 233 pacientů bylo vystaveno paltusotinu ve všech studiích fáze 2 a 3 a otevřených prodloužených (*open label extension*, OLE) studiích akromegalie. Medián délky léčby paltusotinem u pacientů s akromegalií byl 65,4 týdne (rozmezí: 0,7 až 244,3 týdne).

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů (*system organ class*, SOC) podle databáze MedDRA a frekvence dle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy metabolismu a výživy	hyperglykemie	časté
	snížená chuť k jídlu	časté
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	časté
	závrať	méně časté
Srdeční poruchy	sinusová bradykardie ^a	časté
Gastrointestinální poruchy	průjem	velmi časté
	bolest břicha	časté
	nauzea	časté
	břišní diskomfort	časté
	břišní distenze	časté
	zvracení	časté
Poruchy jater a žlučových cest	cholelitiáza	časté
	litiáza žlučových cest	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	alopecie	časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	časté

^aSinusová bradykardie zahrnuje preferované termíny: sinusová bradykardie a bradykardie.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Bradykardie

U 6 % pacientů léčených paltusotinem se vyskytly příhody bradykardie, které byly asymptomatické a nevedly k ukončení léčby tímto léčivým přípravkem. K těmto příhodám došlo u pacientů s anamnézou bradykardie i bez ní, vyskytly se během prvních tří měsíců léčby a nebyla zjištěna žádná jasná souvislost s dávkou. Průměrné zpomalení srdeční frekvence bylo 6 tepů za minutu (bpm) (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky spojené se žlučníkem

V randomizovaných studiích se cholelitiáza objevila v období mezi 6 a 9 měsíci po zahájení léčby paltusotinem. U všech pacientů vystavených paltusotinu v klinickém vývojovém programu se cholelitiáza vyskytla ve 4,7 % a litiáza žlučových cest v 0,4 %. U pacientů, kteří dosud nebyli léčeni terapiemi založenými na ligandech somatostatinových receptorů, byla cholelitiáza hlášena u 8,3 % (2/24) pacientů. U žádného pacienta nedošlo k ukončení léčby paltusotinem kvůli cholelitiáze (viz bod 4.4).

Gastrointestinální poruchy

Většina gastrointestinálních nežádoucích účinků se vyskytla během prvních dvou měsíců od zahájení léčby paltusotinem, všechny byly nezávažné a měly medián trvání v rozmezí 4 až 12 dnů. Většina nežádoucích účinků měla mírný charakter, žádný z nich nebyl závažný a při pokračování léčby došlo ke zlepšení. Kvůli gastrointestinálním nežádoucím účinkům nedošlo k žádnému ukončení léčby.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích spojených s předávkováním a v souvislosti s užíváním paltusotinu nebyly zaznamenány žádné případy předávkování. Studie na zvířatech naznačují, že předávkování může vést k bradykardii nebo hypertenzi. Při podezření na předávkování léčivým přípravkem potenciálně vyvolávajícím bradykardii je třeba zahájit podpurnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypofyzární a hypotalamické hormony a analoga, ATC kód: H01CB06

Mechanismus účinku

Podobně jako přirozený hormon somatostatin (SST) vykazuje paltusotin silné inhibiční účinky na sekreci GH a IGF-1. Paltusotin je farmakologicky aktivní prostřednictvím, prostřednictvím vysoce selektivní vazby (> 4 000násobné) na somatostatinový receptor 2 (SST2) a vykazuje malou nebo žádnou afinitu k jiným podtypům SST receptorů. Paltusotin inhibuje kumulaci cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) prostřednictvím aktivace lidského SST2 s průměrnou koncentrací léčiva (agonisty), která vede k polovině maximální odezvy (EC₅₀) 0,25 nM.

Farmakodynamické účinky

Paltusotin u pacientů s akromegalií podstatně snižuje a v mnoha případech normalizuje hladiny IGF-1 a GH.

Elektrofyzilogie srdce

Při 4,6násobku expozice terapeutické dávky 60 mg paltusotinu nebylo pozorováno klinicky významné prodloužení QTc intervalu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost paltusotinu v léčbě dospělých pacientů s akromegalií byla prokázána ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s paralelním uspořádáním skupin (PATHFNDR-2 a PATHFNDR-1).

Studie PATHFNDR-2

Do této 24týdenní studie (PATHFNDR-2) bylo zařazeno 111 dospělých pacientů s akromegalií, kteří nepodstupovali léčbu a jejichž biochemické parametry nebyly při randomizaci kontrolovány. Pacienti buď nebyli dříve léčeni vůbec, nebo nebyli léčeni během posledních 4 měsíců před screeningem (neléčení), nebo byli léčeni monoterapií ligandem somatostatinového receptoru oktreotidem nebo lanreotidem a během screeningu prošli vymývacím obdobím (washout pacienti). Hladiny IGF-1 musely být $\geq 1,3 \times \text{ULN}$ u pacientů, kteří nebyli léčeni, a $\geq 1,1 \times \text{ULN}$ s alespoň 30% nárůstem IGF-1 během screeningového období u washout pacientů. Pacienti byli randomizováni tak, aby během 24týdenního léčebného období dostávali buď paltusotin (N = 54), nebo placebo (N = 57). Počáteční dávka byla 20 mg/den po dobu 2 týdnů a po potvrzení snášenlivosti mohla být dávka zvýšena na 40 mg/den při návštěvě ve 2. týdnu. V 6. týdnu mohla být dávka zvýšena na 60 mg jednou denně, pokud byla dávka 40 mg přijatelně snášena, na základě biochemické kontroly a hladiny IGF-1 ve 4. týdnu $> 0,9 \times \text{ULN}$. Titrace dávky směrem dolů byla povolena kdykoli během randomizované kontrolní fáze studie, pokud nebyla dávka tolerována. Po 12. týdnu byla dávka udržována až do konce randomizované kontrolované fáze studie (24. týden).

Padesát tři procent (53 %) pacientů tvořily ženy; 52 % byli běloši, 31 % Asijci, 3 % černoši nebo Afroameričané, 9 % ostatní a 5 % neznámé rasy. Průměrný věk v době zařazení do studie byl 47 let (9 % bylo ve věku ≥ 65 let). Průměrná doba od diagnózy akromegalie byla 87 měsíců, přičemž 89 % pacientů podstoupilo operaci hypofýzy v období průměrně 75 měsíců před účastí ve studii. Celková výchozí průměrná hodnota IGF-1 byla $2,3 \times \text{ULN}$ u pacientů bez léčby a $1,5 \times \text{ULN}$ u washout pacientů.

Primární cílový parametr byl splněn, přičemž 55,6 % pacientů léčených paltusotinem dosáhlo ve 24. týdnu biochemické kontroly (hladina IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{ULN}$) v porovnání s 5,3 % pacientů léčených placebem (p-hodnota $< 0,0001$).

Kromě dosažení primárního cílového parametru vedl paltusotin k statisticky významnému (p-hodnota $< 0,0001$) snížení IGF-1 na normální hladiny jak u pacientů bez předchozí léčby (42,5 %), tak u washout pacientů po vysazení léčby (92,9 %) ve srovnání s pacienty na placebo, a to bez ohledu na předchozí léčbu (Tabulka 2).

Analýza změny IGF-1 od výchozí hodnoty do 24. týdne ukázala, že zatímco výchozí průměrné hladiny IGF-1 $\times \text{ULN}$ byly konzistentní mezi skupinami s paltusotinem a placebem (2,0, resp. 2,2), paltusotin vedl ke statisticky významnému rozdílu (p-hodnota $< 0,0001$) v porovnání s pacienty léčenými placebem u všech pacientů, jakož i ve skupinách pacientů bez předchozí léčby a washout pacientů (Tabulka 2).

Tabulka 2: Studie PATHFNDR-2 – celkové výsledky účinnosti na základě hladin IGF-1

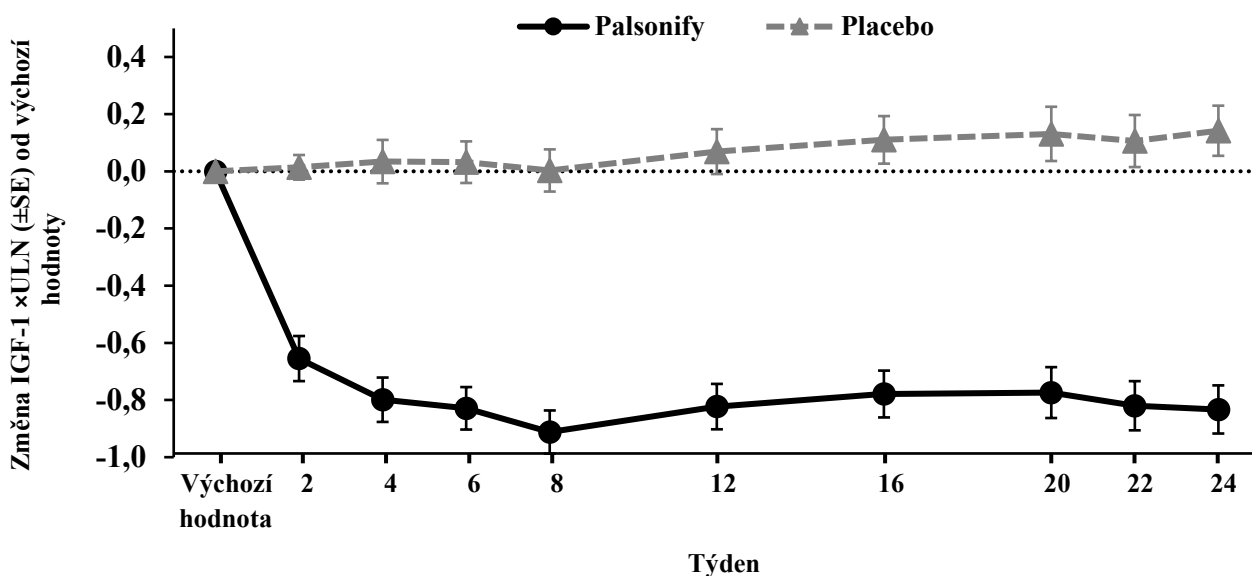
normalizace IGF-1	paltusotin (N=54)	placebo (N=57)	p-hodnota
Podíl pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli hladiny IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{ULN}$, n (%)	30 (55,6 %)	3 (5,3 %)	$< 0,0001$
Neléčení nebo v minulosti léčení, n/N (%)	17/40 (42,5 %)	1/42 (2 %)	$< 0,0001$
Dříve neléčení, n/N (%)	5/22 (22,7 %)	1/24 (4,2 %)	0,1509
V minulosti léčení, n/N (%)	12/18 (66,7 %)	0/18 (0)	$< 0,0001$
Washout, n/N (%)	13/14 (92,9 %)	2/15 (13,3 %)	$< 0,0001$

Změna IGF-1 od výchozí hodnoty	paltusotin (N=54)	placebo (N=57)	p-hodnota
Změna IGF-1 ve 24.týdnu od výchozí hodnoty (x ULN), LS průměr (SE)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	< 0,0001
Neléčení nebo v minulosti léčení, LS průměr (SE)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	< 0,0001
Dříve neléčení, LS průměr (SE)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	< 0,0001
V minulosti léčení, LS průměr (SE)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	< 0,0001
Washout, LS průměr (SE)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	< 0,0001

Hodnota IGF-1 ve 24. týdnu je založena na průměru posledních 2 měření IGF-1 provedených ve 22. a 24. týdnu. Pokud jedno ze dvou posledních měření IGF-1 chybělo, byla použita jediná hodnota. 24. týden je koncem randomizované kontrolované části studie; pokud pacient podstoupil záchrannou terapii, použije se poslední hodnocení před záchrannou terapií.

IGF-1 = růstový faktor 1 podobný inzulinu, LS = metoda nejmenších čtverců (*least squares*), SE = směrodatná chyba (*standard error*), ULN = horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*).

Léčba paltusotinem vedla k přibližně 37% snížení hladiny IGF-1 do 4 týdnů od zahájení léčby a tento účinek přetrvával až do konce léčebného období (Obrázek 1).



Obrázek 11: Studie PATHFND-2 – změna LS průměru (±SE) IGF-1 (x ULN) od výchozí hodnoty podle návštěvy u všech pacientů

Populace zahrnuje všechny randomizované pacienty na základě metod vícenásobné imputace.

IGF-1 = růstový faktor 1 podobný inzulinu, LS = metoda nejmenších čtverců, SE = směrodatná chyba, ULN = horní hranice normálních hodnot.

Analýza doby do odezvy od randomizace prokázala, že 59 % pacientů léčených paltusotinem dosáhlo normalizace IGF-1 ve srovnání s 9 % ve skupině pacientů léčených placebem během studie. Většina případů normalizace IGF-1 nastala během prvních 4 týdnů léčby. Tyto výsledky jsou v souladu s analýzou primárního cílového parametru, která prokázala pokračující odpověď u většiny pacientů léčených paltusotinem až do konce 24. týdne.

Tabulka 3: Studie PATHFNR-2 – podíl pacientů s hladinou IGF-1 < 1,3 × ULN

IGF-1 < 1,3 × ULN	paltusotin (N=54)	placebo (N=57)	p-hodnota
Podíl pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli hladiny IGF-1 ≤ 1,3 × ULN, n (%)	36 (66,7 %)	8 (14 %)	< 0,0001
Neléčení nebo v minulosti léčení, n/N (%)	22/40 (55 %)	4/42 (9,5 %)	< 0,0001
Dříve neléčení, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	2/24 (8,3 %)	0,0495
V minulosti léčení, n/N (%)	14/18 (77,8 %)	2/18 (11,1 %)	0,0001
Washout, n/N (%)	14/14 (100 %)	4/15 (26,7 %)	< 0,0001

Hodnota IGF-1 ve 24. týdnu je založena na průměru posledních 2 měření IGF-1 provedených ve 22. a 24. týdnu. Pokud jedno ze dvou posledních měření IGF-1 chybělo, byla použita jediná hodnota.

24. týden je koncem randomizované kontrolované části studie; pokud pacient podstoupil záchrannou terapii, použije se poslední hodnocení před záchrannou terapií.

IGF-1 = růstový faktor 1 podobný inzulinu, ULN = horní hranice normálních hodnot.

V souladu s mechanismem účinku paltusotinu bylo cílových hladin GH < 1,0 ng/ml dosaženo u 57 % pacientů léčených paltusotinem v porovnání se 17,5 % pacientů léčených placebem (p-hodnota < 0,0001) ve 24. týdnu (Tabulka 4).

Tabulka 4: Studie PATHFNR-2 – podíl pacientů s hladinou GH < 1,0 × ULN

GH < 1,0 × ULN	paltusotin (N=54)	placebo (N=57)	p-hodnota
Podíl pacientů, kteří ve 22. týdnu dosáhli hladiny GH ≤ 1,0 × ULN, n (%)	31 (57,4 %)	10 (17,5 %)	< 0,0001
Neléčení nebo v minulosti léčení, n/N (%)	21/40 (52,5 %)	3/42 (7,1 %)	< 0,0001
Dříve neléčení, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	1/24 (4,2 %)	0,0148
V minulosti léčení, n/N (%)	13/18 (72,2 %)	2/18 (11,1 %)	0,0005
Washout, n/N (%)	10/14 (71,4 %)	7/15 (46,7 %)	0,3297

GH = růstový hormon, ULN = horní hranice normálních hodnot.

Studie PATHFNR-2 hodnotila závažnost klinických příznaků u 7 položek souvisejících s akromegalií (bolesti hlavy, bolest kloubů, pocení, únava, slabost dolních končetin, otoky a necitlivost nebo brnění) pomocí deníku příznaků akromegalie (*acromegaly symptoms diary*, ASD), přičemž skóre každé položky se pohybovalo od 0 (žádné příznaky) do 10 (nejhorší příznaky). Předběžné rozmezí prahové hodnoty charakterizující významnou změnu u pacienta v celkovém skóre ASD je změna o -4 až -6 bodů týkající se zlepšení nebo zhoršení z celkového skóre 70. Na počátku studie vykazovali pacienti mírné až středně závažné příznaky. Změna celkového skóre ASD od výchozího stavu do 24. týdne ukazuje statisticky významné zlepšení o -2,669 u pacientů léčených paltusotinem v porovnání se zhoršením o 2,754 u pacientů léčených placebem (p-hodnota = 0,0039). U pacientů, kteří dříve nebyli léčeni nebo u dříve léčených pacientů, kteří dostávali paltusotin, došlo ke zlepšení skóre ASD o -4,187 v porovnání se zhoršením o 0,163 u pacientů léčených placebem. Ve skupině washout pacientů vykazovali pacienti užívající paltusotin zlepšení o -1,610 ve srovnání se zhoršením o 5,777 u pacientů užívajících placebo (tabulka 5).

Tabulka 5: Změna celkového skóre ASD od výchozího stavu do 24. týdne ve studii PATHFNR-2

	paltusotin (N=54)	placebo (N=57)	Rozdíl v léčbě (95% CI)	p-hodnota
Změna celkového skóre ASD od výchozího stavu do 24. týdne				
LS průměr (SE)	-2,669 (±1,422)	2,754 (±1,364)	-5,423 (-9,070; -1,776)	0,0039
Neléčení nebo v minulosti léčení	-4,187 (±1,605)	0,163 (±1,565)	-4,349 (-8,831; 0,132)	0,0570

	paltusotin (N=54)	placebo (N=57)	Rozdíl v léčbě (95% CI)	p-hodnota
Dříve neléčení	-3,189 (±1,976)	2,669 (±1,848)	-5,868 (-11,336; -0,380)	0,0367
V minulosti léčení	-5,344 (±2,547)	-3,381 (±2,621)	-1,963 (-9,44; 5,518)	0,5967
Washout	-1,610 (±2,209)	5,777 (±2,054)	-7,387 (-13,638; -1,137)	0,0224

24. týden je koncem randomizované kontrolované části studie; pokud pacient podstoupil záchranou terapii, použije se poslední hodnocení před záchranou terapií. Výchozí celkové skóre ASD je součtem týdenního průměru v den 1 nebo před ním a celkové skóre ASD po zahájení studie je součtem týdenního průměru v den plánované návštěvy nebo před ní, včetně dne návštěvy, pro 7 položek (bolest hlavy, bolest kloubů, pocení, únava, slabost dolních končetin, otoky a necitlivost nebo brnění).

Na počátku studie bylo průměrné celkové skóre ASD 17,48 ve skupině užívající paltusotin a 15,54 ve skupině užívající placebo.

ASD=deník příznaků akromegalie, CI=interval spolehlivosti (*confidence interval*), LS=metoda nejmenších čtverců, SE=směrodatná chyba

Výsledky změny skóre jednotlivých položek ASD od výchozího stavu do 24. týdne u všech pacientů ukázaly u všech 7 položek trend ve prospěch paltusotinu, z nichž 5 bylo statisticky významných (bolest hlavy, pocení, únava, slabost dolních končetin, otoky; $p < 0,05$).

Změny LS průměru (\pm SE) od výchozí hodnoty do konce léčby u nejvíce obtěžujících příznaků byly -0,553 (\pm 0,4219) ve skupině s paltusotinem a 0,357 (\pm 0,3770) ve skupině s placebem, s rozdílem v léčbě -0,910 (95% CI: -1,976, 0,157) ve prospěch paltusotinu (nominální $p=0,0935$).

Pozorovaný profil bezpečnosti a snášenlivosti zůstal nezměněn (viz bod 4.8) a trvalost klinických přínosů léčby byla zachována u pacientů, kterým byl lék podáván po dobu 120 týdnů v probíhající OLE studii PATHFNDR-2.

Studie PATHFNDR-1

Do této 36týdenní studie (PATHFNDR-1) bylo zařazeno 58 pacientů, kteří byli biochemicky kontrolováni léčbou ligandy somatostatinového receptoru ve formě injekčního depotního oktreotidu nebo lanreotidu. Všichni pacienti museli být během screeningu a randomizace biochemicky kontrolováni (definováno jako hladiny IGF-1 $\leq 1,0 \times$ ULN). Pacienti byli randomizováni tak, aby během 36týdenního léčebného období dostávali buď paltusotin (N = 30), nebo placebo (N = 28). Byla povolena titrace dávky ze 40 mg na max. 60 mg na základě hladiny IGF-1 nebo směrem dolů na základě snášenlivosti. Po 24. týdnu byla dávka udržována až do konce randomizované kontrolované fáze studie (36. týden).

Padesát pět procent (55 %) pacientů tvořily ženy; 72 % byli běloši, 3 % Asijci, 5 % černoši nebo Afroameričané, 12 % ostatní a 7 % neznámé rasy. Průměrný věk v době zařazení do studie byl 55 let (28 % bylo ve věku ≥ 65 let). Průměrná doba od diagnózy akromegalie byla 155 měsíců, přičemž 86 % pacientů podstoupilo operaci hypofýzy v období průměrně 138 měsíců před účastí ve studii. Výchozí průměrná hladina IGF-1 byla $0,83 \times$ ULN s výchozí průměrnou hladinou GH 0,90 ng/ml. Mezi zařazenými pacienty bylo 59 % dříve léčeno oktreotidem a 41 % lanreotidem. Většina zařazených pacientů užívala před screenigem střední nebo vysoké dávky schválené terapie ligandy somatostatinového receptoru.

Primární cílový parametr byl splněn, přičemž 83,3 % pacientů léčených paltusotinem dosáhlo ve 36. týdnu biochemické kontroly (hladina IGF-1 $\leq 1,0 \times$ ULN) v porovnání s 3,6 % pacientů léčených placebem (tabulka 6).

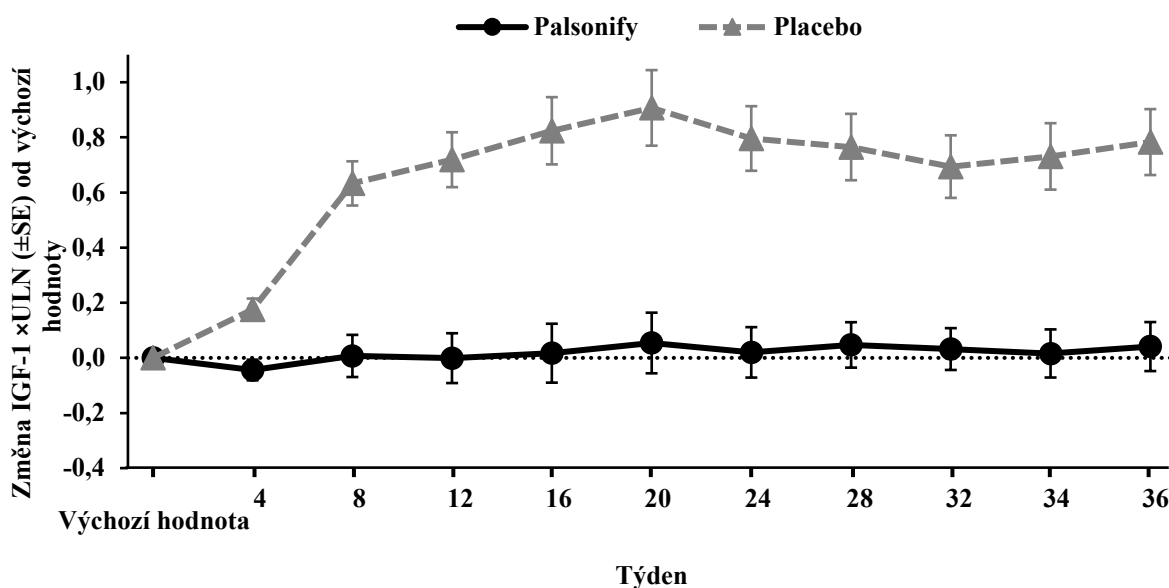
Tabulka 6: Studie PATHFNR-1 – celkové výsledky účinnosti na základě hladin IGF-1

normalizace IGF-1	paltusotin (N=30)	placebo (N=28)	p-hodnota
Podíl pacientů, u kterých se ve 36. týdnu udržela hladina IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{ULN}$, n (%)	25 (83,3 %)	1 (3.6 %)	< 0,0001
Změna IGF-1 od výchozí hodnoty	paltusotin (N=30)	placebo (N=28)	p-hodnota
Změna IGF-1 v 36. týdnu od výchozí hodnoty ($\times \text{ULN}$), LS průměr (SE)	0,042 ($\pm 0,093$)	0,833 ($\pm 0,096$)	< 0,0001

36. týden je koncem randomizované kontrolované části studie; pokud pacient podstoupil záchrannou terapii, použije se poslední hodnocení před záchrannou terapií.

IGF-1 = růstový faktor 1 podobný inzulinu, LS = metoda nejmenších čtverců, SE = směrodatná chyba, ULN = horní hranice normálních hodnot.

U pacientů, kteří přešli z předchozí léčby ligandy somatostatinového receptoru, vykazoval paltusotin stabilní hladiny IGF-1, které přetrvávaly až do konce 36týdenního léčebného období (IGF-1 $\times \text{ULN}$: $0,04 \pm 0,093$). Naopak u pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem, došlo ke zvýšení hladin IGF (IGF-1 $\times \text{ULN}$: $0,83 \pm 0,096$) v 36. týdnu a rozdíl mezi skupinami na konci léčebného období byl statisticky významný (hodnota $p < 0,0001$) (Obrázek 2).



Obrázek 2: Studie PATHFNR-1 – změna LS průměru (±SE) IGF-1 (× ULN) od výchozí hodnoty podle návštěvy u všech pacientů

Populace zahrnuje všechny randomizované pacienty na základě metod vícenásobné imputace.

IGF-1 = růstový faktor 1 podobný inzulinu, LS = metoda nejmenších čtverců, SE = směrodatná chyba, ULN = horní hranice normálních hodnot.

Cílové hladiny GH $< 1,0 \text{ ng/ml}$ se ve 34. týdnu udržely u 87 % pacientů kontrolovaných na začátku studie a léčených paltusotinem v porovnání s 28 % pacientů léčených placebem (p -hodnota $< 0,0003$).

Studie PATHFNR-1 hodnotila závažnost klinických příznaků akromegalie u 7 položek (bolest hlavy, bolest kloubů, pocení, únava, slabost dolních končetin, otoky a necitlivost nebo brnění) pomocí ASD. Předběžné rozmezí prahové hodnoty charakterizující významnou změnu u pacienta v celkovém skóre

ASD je změna o -4 až -6 bodů týkající se zlepšení nebo zhoršení z celkového skóre 70. Na počátku studie vykazovali pacienti mírné až středně závažné příznaky. Změna celkového skóre ASD od výchozího stavu do 36. týdne ukázala zlepšení o -0,606 u pacientů léčených paltusotinem ve srovnání se zhoršením o 4,558 u pacientů léčených placebem (p-hodnota = 0,0216) (Tabulka 7).

Tabulka 7: Změna celkového skóre ASD od výchozího stavu do 36. týdne ve studii PATHFNR-1

	paltusotin (N=30)	placebo (N=28)	Rozdíl v léčbě (95% CI)	p- hodnota
Změna celkového skóre ASD od výchozího stavu do 36. týdne				
LS průměr (SE)	-0,606 (±1,504)	4,558 (±1,593)	-5,164 (-9,536; -0,792)	0,0216

36. týden je koncem randomizované kontrolované části studie; pokud pacient podstoupil záchrannou terapii, použije se poslední hodnocení před záchrannou terapií. Výchozí celkové skóre ASD je součtem týdenního průměru v den 1 nebo před ním a celkové skóre ASD po zahájení studie je součtem týdenního průměru v den plánované návštěvy nebo před ní, včetně dne návštěvy, pro 7 položek (bolest hlavy, bolest kloubů, pocení, únava, slabost dolních končetin, otoky a necitlivost nebo brnění). Na počátku studie bylo průměrné celkové skóre ASD 13,21 ve skupině užívající paltusotin a 10,86 ve skupině užívající placebo.

ASD=deník příznaků akromegalie, CI=interval spolehlivosti, LS=metoda nejmenších čtverců, SE=směrodatná chyba

Výsledky změny skóre jednotlivých položek ASD od výchozího stavu do 36. týdne ukázaly u všech 7 položek trend ve prospěch paltusotinu, z nichž 2 byly statisticky významné (bolest kloubů a necitlivost nebo brnění; p-hodnota < 0,05). Žádná jednotlivá položka ASD neměla převládající vliv na celkové skóre ASD, což ukazuje na zlepšení a stabilizaci všech hodnocených příznaků akromegalie u pacientů léčených paltusotinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem.

Změny LS průměru (±SE) od výchozí hodnoty do konce léčby u nejvíce obtěžujících příznaků byly -0,530 (±0,360) ve skupině s paltusotinem a 0,617 (±0,381) ve skupině s placebem, s rozdílem v léčbě -1,147 (95% CI: -2,199; -0,094) ve prospěch paltusotinu (nominální p = 0,0335).

Pozorovaný profil bezpečnosti a snášenlivosti zůstal nezměněn (viz bod 4.8) a trvalost klinických přínosů léčby byla zachována u pacientů, kterým byl lék podáván po dobu 120 týdnů v probíhající OLE studii PATHFNR-1.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Palsonify u všech podskupin pediatrické populace v léčbě akromegalie (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U zdravých dobrovolníků se po jednorázovém perorálním podání pohybovala mediánová hodnota T_{max} v rozmezí 1,4 až 2,0 hodiny (Tabulka 8). V ustáleném stavu po podání dávky 60 mg byl geometrický průměr (geometrický % CV) C_{max} paltusotinu 290 (67,5) ng/ml a geometrický průměr (geometrický % CV) AUC_{0-24} byl 2 890 (63,5) ng*h/ml. V populační farmakokinetické analýze byly kumulační poměry 1,31 pro C_{max} a 1,55 pro AUC_{0-24} . Ustáleného stavu je dosaženo během 1 týdne. Farmakokinetika u zdravých dobrovolníků je podobná jako u pacientů s akromegalií.

Tabulka 8: Parametry expozice jedné dávky paltusotinu při podání s 1hodinovým půstem po podání dávky

	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)

Údaje jsou uvedeny jako geometrické průměry (geometrické %CV) s výjimkou T_{max}, které je uvedeno jako medián (rozmezí).

AUC₀₋₂₄ = plocha pod křivkou (*area under curve*) znázorňující koncentraci v plazmě v čase 0 - 24 hod, C_{max} = maximální koncentrace léku v plazmě, T_{max} = čas od podání léčivého přípravku potřebný k dosažení maximální koncentrace v plazmě

Absolutní biologická dostupnost potahovaných tablet paltusotinu je 51 %.

Vliv jídla na perorální absorpci

Ve srovnání s podáním nalačno snížilo podání paltusotinu s tučným jídlem AUC o 85 % a C_{max} o 81 %. Podání paltusotinu s jídlem s nízkým obsahem tuku snížilo AUC o 72 % a C_{max} o 68 % (viz bod 4.2).

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem (V_z/F) potahovaných tablet paltusotinu je 406 l. Paltusotin se ve vysoké míře váže na plazmatické proteiny, a to jak na albumin (> 99 %), tak na α-1-kyselý glykoprotein (> 98 %). Poměr koncentrace v plazmě a v krvi byl téměř 1.

Metabolismus

Paltusotin se metabolizuje primárně v játrech prostřednictvím glukuronidace a oxidace. V podmínkách *in vitro* byla glukuronidace hlavní cestou metabolismu a je zprostředkována především enzymy UGT1A1 a UGT1A9. Oxidace byla sekundární cestou a byla primárně katalyzována CYP3A4/5 s menším přispěním CYP2D6. Paltusotin je substrátem P-gp. Studie v podmínkách *in vitro* naznačují, že inhibice UGT1A1 by neměla mít klinicky významný vliv na zvýšení expozice paltusotinu.

Eliminace

Po dosažení maximálních koncentrací klesala koncentrace paltusotinu se zdánlivým terminálním poločasem (t_{1/2}) 25,5 hodiny, což podporuje dávkování jednou denně. Zdánlivá clearance potahovaných tablet paltusotinu je 11,0 l/h.

Po perorálním podání radioaktivně značeného paltusotinu byla hlavní cestou eliminace exkrece stolicí, přičemž průměrný záchyt celkové podané radioaktivně značené látky činil 90 % ve stolici a 3,9 % v moči. Hlavní složkou ve stolici i v moči byl nezměněný paltusotin.

Linearita

Paltusotin vykazoval u zdravých účastníků studie úměrný nárůst expozice v závislosti na dávce v rozmezí od 20 mg do 120 mg. U pacientů s akromegalií bylo pozorováno zdánlivé proporcionální zvýšení průměrných minimálních koncentrací v ustáleném stavu při dávkách až 60 mg jednou denně.

Zvláštní populace

Věk, tělesná hmotnost, pohlaví, rasa a polymorfismus UGT1A1

Pohlaví a polymorfismus UGT1A1 nemají klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku paltusotinu. Na základě těchto faktorů není nutné upravovat dávkování paltusotinu.

Na základě populační farmakokinetické analýzy neměl věk (290 účastníků [92 %] ve věku 18–65 let a 25 starších účastníků [8 %], z toho 20 ve věku 65 – 74 let, 5 ve věku 75 – 84 let, žádný ve věku 85 let a více) klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku paltusotinu.

Na základě populační farmakokinetické analýzy neměla tělesná hmotnost (průměr: 76 kg; medián: 73 kg; mezikvartilové rozmezí: 65 – 85 kg; min.: 45 kg; max.: 138 kg) klinicky významný vliv na expozici paltusotinu.

Na základě populační farmakokinetické analýzy (196 bělošských účastníků, 12 černošských nebo afroamerických účastníků, 17 čínských účastníků, 35 japonských účastníků, 48 účastníků jiné rasy a 7 účastníků neznámé rasy) neměla rasa klinicky významný vliv na expozici paltusotinu.

Porucha funkce jater

Ve studii, ve které byli účastníci s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater porovnání s účastníky s normální funkcí jater, nebyla expozice paltusotinu změněna. Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že renální clearance má jen malý vliv na eliminaci paltusotinu u člověka, nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin provedena žádná specializovaná farmakokinetická studie. V populační farmakokinetické analýze zahrnující 279 účastníků s normální funkcí ledvin (eGFR \geq 90 ml/min), 32 účastníků s lehkou poruchou funkce ledvin (eGFR 60 až < 90 ml/min) a 4 účastníky se středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 30 až < 60 ml/min) neměla funkce ledvin významný vliv na expozici paltusotinu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a terminálním stádiem selhání ledvin (eGFR < 30 ml/min) nejsou k dispozici žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií akutní toxicity a toxicity po opakovaném podávání, farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční a vývojová toxicita

Ve studiích fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů při dávkách až 500 mg/kg/den (18násobek klinické dávky 60 mg na základě AUC) nebyl pozorován žádný vliv paltusotinu na páření nebo fertilitu. U samic však při této dávce došlo ke snížení počtu žlutých tělísek a míst implantace, jakož i ke zvýšení počtu ztrát před implantací, což vedlo k menšímu počtu živých embryí; tyto nálezy nebyly hlášeny při dávkách do 75 mg/kg/den (5násobek klinické dávky 60 mg na základě AUC).

Studie embryofetálního vývoje u potkanů a králíků s dávkami až 500 mg/kg/den (u potkanů) a 75 mg/kg/den (u králíků) neprokázaly žádné teratogenní účinky (až 11násobek a 5,2násobek klinické dávky 60 mg na základě AUC u potkanů, resp. králíků). U králíků byla při nejvyšší dávce zaznamenána zvýšená incidence potratů spojených s toxicitou pro matku (snížený příjem potravy a úbytek tělesné hmotnosti) a snížení průměrné tělesné hmotnosti plodů. Při dávce 25 mg/kg/den (2,9násobek klinické dávky 60 mg na základě AUC) tento jev pozorován nebyl.

V předporodní a poporodní vývojové studii na potkanech bylo při dávce 500 mg/kg/den, což byla nejvyšší testovaná dávka, pozorováno snížení tělesné hmotnosti během období před odstavením a po odstavení. Nebyly zaznamenány žádné účinky související s léčbou na sexuální zrání, neurobehaviorální nebo reprodukční funkce potkanů první filialní generace (F1) při jakékoli dávce. Bylo prokázáno vylučování paltusotinu do mateřského mléka s poměrem koncentrace v mléce a plazmě 4 hodiny po podání 20. den laktace, který se pohyboval v rozmezí 2,4násobku až 3,8násobku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Kopovidon
Mikrokrystalická celulóza
Krospovidon
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát
Mannitol (E 421)

Potahová vrstva

Palsonify 20 mg potahované tablety

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Triacetin (E 1518)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

Palsonify 30 mg potahované tablety

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Triacetin (E 1518)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tepelně indukčně zatavená bílá lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s bílým polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem.

Lahvička obsahuje 60 potahovaných tablet a vysoušedlo ve formě silikagelu.
Krabíčka obsahuje jednu lahvičku.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

Barbara Strozilaan 201
1083HN Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2021

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/en>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA – 20 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Palsonify 20 mg potahované tablety
paltusotin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg paltusotinu (ve formě paltusotin-hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ.

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACE NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

Barbara Strozilaan 201
1083HN Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/26/2021 60 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Palsonify 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE – 20 mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palsonify 20 mg tablety
paltusotin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje 20 mg paltusotinu (ve formě paltusotin-hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety
60 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ.

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACE NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/26/2021 60 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA – 30 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Palsonify 30 mg potahované tablety
paltusotin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg paltusotinu (ve formě paltusotin-hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety
60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ.

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACE NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO

EU/1/26/2021 60 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Palsonify 30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE – 30 mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palsonify 30 mg tablety
paltusotin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje 30 mg paltusotinu (ve formě paltusotin-hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety
60 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ.

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACE NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/26/2021 60 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Palsonify 20 mg potahované tablety **Palsonify 30 mg potahované tablety** paltusotin

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Palsonify a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Palsonify užívat
3. Jak se přípravek Palsonify užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Palsonify uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Palsonify a k čemu se používá

Přípravek Palsonify obsahuje léčivou látku paltusotin. Působí tak, že se zaměřuje na receptor přirozeného hormonu v těle zvaného somatostatin, který snižuje produkci růstového hormonu hypofyzárním nádorem.

Přípravek Palsonify se používá u dospělých k léčbě akromegalie.

Akromegalie je vzácné onemocnění. Nejčastěji je způsobena nezhoubným nádorem v malé žláze v mozku (nazývané hypofýza). Tento nádor způsobuje, že žláza produkuje příliš mnoho růstového hormonu (GH). Tento nadbytek GH vede k příznakům, jako jsou zvětšené ruce nebo chodidla, bolest hlavy, nadměrné pocení, necitlivost rukou a chodidel, únava a bolest kloubů.

Léčivá látka v přípravku Palsonify, paltusotin, blokuje vylučování růstového hormonu hypofýzou tím, že se váže na somatostatinové receptory (cíle). Předpokládá se, že tímto dochází ke zlepšení příznaků akromegalie.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Palsonify užívat

Neužívejte přípravek Palsonify

- jestliže jste alergický(á) na paltusotin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Palsonify nebo během léčby se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- Máte problémy se srdcem: Přípravek Palsonify může ovlivňovat rychlost srdečního tepu (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a přípravek Palsonify“).
- Máte problémy se žlučníkem: Přípravek Palsonify může způsobit tvorbu žlučových kamenů (s náhlou bolestí v pravé horní části břicha, náhlou bolestí v pravém rameni nebo mezi lopatkami, zežloutnutím kůže nebo bělma očí nebo bledou stolicí).
- Máte cukrovku: Přípravek Palsonify může ovlivňovat hladinu cukru v krvi. Mohou se objevit zvýšené hladiny cukru v krvi. Lékař proto může doporučit sledování hladiny cukru a léčbu cukrovky (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a přípravek Palsonify“).
- Jste někdy měl(a) nedostatek vitamínu B12. Léky, které působí na somatostatinový receptor, mohou snižovat hladinu vitamínu B12 v krvi, proto může lékař během léčby přípravkem Palsonify pravidelně kontrolovat hladinu vitamínu B12.

Sledování během léčby

Nádory hypofýzy, které produkují nadměrné množství růstového hormonu a vedou k akromegalii, se někdy zvětšují a způsobují vážné komplikace, jako jsou například problémy se zrakem. Během léčby přípravkem Palsonify bude lékař sledovat známky a příznaky růstu nádoru. Jestliže se objeví známky zvětšování nádoru, lékař Vám může předepsat jinou léčbu.

Lékař bude během léčby pravidelně kontrolovat funkci Vaší štítné žlázy.

Děti a dospívající

Tento lék nepodávejte dětem a dospívajícím mladším 18 let. Není známo, zda je v této věkové skupině bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Palsonify

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků, protože jejich účinek nebo nežádoucí účinky se mohou při souběžném užívání s přípravkem Palsonify měnit. Pokud užíváte tyto léky, může být nutné, aby Vám lékař upravil dávky těchto léků:

- léky nazývané beta blokátory (např. atenolol, metoprolol, karvedilol, nebivolol) a srdeční glykosidy (např. digoxin), používané k léčbě vysokého krevního tlaku nebo srdečních onemocnění
- fluoxetin (antidepresivum)
- dextromethorfan (lék na potlačení kašle)
- takrolimus (lék potlačující odmítnutí transplantátu)
- inzulin a jiné léky k léčbě cukrovky

Informujte svého lékaře, pokud užíváte následující léky, protože mohou snížit účinnost přípravku Palsonify tím, že snižují jeho množství v krvi:

- karbamazepin a fenytoin (používané k léčbě záchvatů křečí a epilepsie)
- apalutamid (používaný k léčbě zhoubného nádoru prostaty)
- efavirenz (používaný k léčbě infekce HIV)
- prednison (používaný k potlačení imunitního systému těla)
- lansoprazol a podobné léky (používané k regulaci nebo snížení tvorby žaludeční kyseliny)

Informujte svého lékaře, pokud užíváte následující lék, protože přípravek Palsonify může snížit účinnost tohoto léku. Pokud užíváte tento lék, může být nutné, aby Vám lékař upravil dávkování tohoto léku:

- cyklosporin (lék k potlačení odmítnutí transplantátu, k léčbě závažných kožních onemocnění a závažných zánětů očí a kloubů)

Pokud si nejste jistý(á), zda se na Vás vztahuje výše uvedené, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste těhotná, neměla byste přípravek Palsonify používat.

Není známo, zda přípravek Palsonify přestupuje do mateřského mléka. Během používání přípravku Palsonify nekojte.

Ženy, které mohou otěhotnět, mají během léčby přípravkem Palsonify používat účinnou antikoncepci (přípravky na kontrolu početí).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Palsonify nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Palsonify užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Palsonify je dostupný ve formě potahovaných tablet, které se užívají ústy. Pokud užíváte léky na akromegalii poprvé, doporučená počáteční dávka je 20 mg jednou denně. Pokud to není poprvé, co užíváte léky na akromegalii, pak je doporučená počáteční dávka 40 mg jednou denně. Lékař vyhodnotí vaše příznaky a hladinu látky zvané růstový faktor podobný inzulinu po nejméně 2 až 4 týdnech léčby, aby zkontroloval, jak na léčbu reagujete. V případě potřeby může lékař dávku zvýšit až na 60 mg jednou denně.

Lékař Vám může dočasně snížit dávku o 20 mg v závislosti na tom, jak dobře léčbu snášíte.

Lékař Vám může dočasně zvýšit dávku paltusotinu z důvodu souběžného podávání s jinými léčivými přípravky (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a přípravek Palsonify“).

Tablety polykejte v celku a zapijte sklenicí vody nalačno, nejméně 6 hodin po jídle (např. po nočním lačnění) a nejméně 1 hodinu před dalším jídlem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Palsonify, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Palsonify, než jste měl(a), pozastavte užívání přípravku a ihned se poraďte s lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Palsonify

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Vynechanou dávku přeskočte a další dávku užívejte jako obvykle druhý den.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Palsonify

Nepřestávejte užívat tento lék, aniž byste se o tom nejdříve poradil(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, kontaktujte svého lékaře. Lékař může léčbu přípravkem Palsonify přerušit, dokud se vaše příznaky nezlepší, a/nebo může snížit dávku, kterou dostáváte.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- průjem

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- vysoká hladina glukózy (cukru) v krvi (hyperglykemie)
- snížená chuť k jídlu
- bolest hlavy
- pomalý srdeční tep (sinusová bradykardie)
- bolest břicha
- pocit na zvracení (nauzea)
- nepříjemný pocit v oblasti břicha
- vyklenutí břicha (břišní distenze)
- zvracení
- žlučové kameny (cholelitiáza)
- vypadávání vlasů (alopecie)
- únava

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- žlučové kameny ve žlučových cestách (litiáza žlučových cest)
- závrať

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Palsonify uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Palsonify obsahuje

- Léčivou látkou je paltusotin (ve formě paltusotin-hydrochloridu). Palsonify 20 mg potahované tablety obsahují 20 mg paltusotinu. Palsonify 30 mg potahované tablety obsahují 30 mg paltusotinu.
- Dalšími složkami jsou:

Jádro tablety: kopovidon, mikrokrytalická celulóza, krosповidon, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, mannitol (E 421).

Potahová vrstva:

Palsonify 20 mg potahované tablety: Hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), triacetin (E 1518), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172).

Palsonify 30 mg potahované tablety: Hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), triacetin (E 1518), žlutý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Palsonify vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Palsonify 20 mg jsou růžové, bikonvexní, oválné potahované tablety o délce 16 mm a šířce 8 mm, s vyraženým nápisem „PAL“ na jedné straně a „20“ na druhé straně.

Potahované tablety přípravku Palsonify 30 mg jsou žluté, bikonvexní oválné potahované tablety o délce 18 mm a šířce 9 mm, s vyraženým nápisem „PAL“ na jedné straně a „30“ na druhé straně.

Potahované tablety přípravku Palsonify 20 mg a 30 mg jsou dostupné v tepelně indukčně zatavených plastových lahvičkách opatřených dětským bezpečnostním uzávěrem.

Lahvička obsahuje 60 potahovaných tablet a vysoušedlo ve formě silikagelu.
Krabíčka obsahuje jednu lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.