

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palsonify 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Palsonify 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Palsonify 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg paltusotiini (paltusotiinvesinikkloriidina).

Palsonify 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg paltusotiini (paltusotiinvesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Palsonify 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosad, kaksikkumerad, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid pikkusega 16 mm ja laiusega 8 mm, mille ühel küljel on pimestruktuur „PAL“ ja teisel küljel „20“.

Palsonify 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased, kaksikkumerad, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid pikkusega 18 mm ja laiusega 9 mm, mille ühel küljel on pimestruktuur „PAL“ ja teisel küljel „30“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Palsonify on näidustatud akromegaalia raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav algannus varem ravimata patsientidele on 20 mg Palsonifyd suu kaudu üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul ning kui see on hästi talutav, tuleb annust suurendada 40 mg-ni üks kord ööpäevas. Pärast Palsonify 40 mg kasutamist üks kord ööpäevas 2...4 nädala jooksul ja kui 40 mg on hästi talutav, võib insuliinisarnase kasvufaktori (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1) sisalduse või kliiniliste nähtude ja sümptomite põhjal annust suurendada 60 mg-ni üks kord ööpäevas.

Soovitatav algannus varem ravitud patsientidele on 40 mg Palsonifyd suu kaudu üks kord ööpäevas. Pärast Palsonify 40 mg kasutamist üks kord ööpäevas 2...4 nädala jooksul võib IGF-1 sisalduse või kliiniliste nähtude ja sümptomite põhjal annust suurendada 60 mg-ni üks kord ööpäevas.

Olenevalt talutavusest (vt lõik 4.8) võib annust ajutiselt 20 mg võrra vähendada. Pärast kõrvaltoimete lahenemist võib paltusotiini kasutamist jätkata eelmise annusega.

Arsti äranägemisel tuleb perioodiliselt kontrollida IGF-1 sisaldust ja hinnata sümptomeid. Ravielse suure IGF-1 sisaldusega patsiendid võivad IGF-1 sisalduse normaliseerimiseks vajada pikemat ravi. Ravielse suure IGF-1 sisaldusega (nt $\geq 2,5 \times$ normivahemiku ülempiir (*upper limit of normal*, ULN)) patsientide puhul, eriti kui neid ei ole varem ravitud, tuleb kaaluda sagedamat monoteeraapia kasu-riski suhte hindamist.

Vahelejäänud annus

Kui Palsonify ööpäevane annus on vahele jäänud, tuleb patsiendile anda juhis jätta vahelejäänud annus võtmata ja jätkata järgmise ettenähtud annusega.

Ravimite koostoimed

CYP3A4/5, UGT1A1 ja P-gp tugev indutseerija

Koos tugevate indutseerijatega (nt karbamasepiin) manustamisel tuleb paltusotiini annust IGF-1 sisaldust ja patsiendi ohutust arvesse võttes suurendada kuni kolmekordse raviannuseni, ületamata 120 mg ööpäevas (vt lõik 4.5).

CYP3A4/P-gp mõõdukas või nõrk indutseerija

Koos mõõdukate (nt efavirens) või nõrkade indutseerijatega (nt prednisoon) manustamisel võib paltusotiini annust IGF-1 sisaldust ja patsiendi ohutust arvesse võttes suurendada, ületamata 120 mg ööpäevas (vt lõik 4.5).

Prootonpumba inhibiitor

Koos prootonpumba inhibiitoritega (PPI, nt lansoprasool, omeprasool) manustamisel võib paltusotiini annust IGF-1 sisaldust ja patsiendi ohutust arvesse võttes suurendada kuni kahekordse raviannuseni, ületamata 120 mg ööpäevas (vt lõik 4.5).

Erirühmad

Eakad (≥ 65 aasta vanused)

Vanusest lähtuvalt ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge, mõõduka ega raske maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka ega raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Palsonify ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Ravim tuleb koos klaasitäie veega tervelt alla neelata, tühja kõhuga – vähemalt 6 tundi pärast sööki (nt pärast õist söömataolekut) ja vähemalt 1 tund enne sööki.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasvaja suurenemine

Kuna kasvuhormooni sekreteerivad hüpofüüsi kasvavad võivad mõnikord suureneda, põhjustades tõsiseid tüsistusi (nt nägemisvälja defekte), on oluline kõiki patsiente hoolikalt jälgida. Kui saadakse tõendeid kasvaja suurenemise kohta, võib olla soovitatav kasutada alternatiivseid protseduure.

Rasestumisvõimelised naised

Raviga saavutatud kasvuhormooni sisalduse vähenemise ja IGF-1 kontsentratsiooni normaliseerumise tulemusena võib akromegaaliaga naispatsientidel viljakus taastuda. Vajaduse korral tuleb rasestumisvõimelisi naispatsiente paltusotiiniga ravimise ajal nõustada adekvaatse rasestumisvastase meetodi kasutamise suhtes (vt lõik 4.6).

Kardiovaskulaarsed häired

Kliinilistes uuringutes on ravi ajal paltusotiiniga esinenud südame erutusjuhtehäireid ja muid EKG muutusi, näiteks PR-intervalli pikenemist ja bradükardiat (vt lõik 4.8). Akromegaaliaga patsientidel võib esineda neid EKG muutusi. Võib osutada vajalikuks kohandada bradükardiat põhjustavate samaaegselt kasutatavate ravimite (nt beetablokaatorite) annust (vt lõik 4.5).

Sapipõiega seotud häired

Palsonify võib pärssida sapipõie kontraktiilsust ja vähendada sapisekretsiooni, mis võib põhjustada sapipõieekivide või -liiva tekkimist. Paltusotiini kasutamisel on esinenud sapikivitõve ja selle tüsistusi (vt lõik 4.8). Sapikivitõve tüsistuste kahtluse korral tuleb patsienti hinnata ja alustada sobivat ravi ning kaaluda paltusotiiniga ravi jätkamise põhjendatust kasu-riski suhte põhjal.

Glükoosi ainevahetus

Paltusotiin võib kasvuhormooni, glükagooni ja insuliini pärssiva toime tõttu mõjutada glükoosisisalduse regulatsiooni. Kliinilistes uuringutes esines Palsonifyga ravitud patsientidel hüperglükeemiat (vt lõik 4.8). Pärast Palsonifyga ravi alustamist või annuse muutmist tuleb jälgida vere glükoosisisaldust ja selle põhjal diabeediravi kohandada (vt lõik 4.5).

Kilpnäärmefunktsiooni häired

Somatostatiini analoogid võivad pärssida kilpnääret stimuleeriva hormooni (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) sekretsiooni, mille tõttu võib tekkida hüpotüreos. Ravi ajal paltusotiiniga on soovitatav kilpnäärmefunktsiooni (TSH ja üld- ja/või vaba T4) perioodiliselt hinnata (vt lõik 4.5).

Toitumine

Mõnel patsiendil võivad somatostatiini analoogid muuta toidurasvade imendumist.

B₁₂-vitamiini vaegus

Somatostatiini analoogidega ravitud patsientidel on täheldatud B₁₂-vitamiini sisalduse vähenemist. Kui see on kliiniliselt näidustatud, tuleb ravi ajal Palsonifyga jälgida B₁₂-vitamiini sisaldust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Paltusotiini plasmakontsentratsiooni potentsiaalselt vähendavad ained

Mitme ensüümi ja transporterite (CYP3A4/5, UGT1A1 ja P-gp) tugevad indutseerijad

Kliinilises uuringus tervete uuringus osalejatega vähendas CYP3A4/5, UGT1A1 ja P-gp tugev indutseerija karbamasepiin paltusotiini C_{\max} -i ja AUC-d vastavalt ligikaudu 40% ja 70%. Paltusotiini manustamine koos tugevate indutseerijatega võib seega ravivastust vähendada.

Koos tugevate indutseerijatega (nt karbamasepiin) manustamisel tuleb paltusotiini annust IGF-1 sisaldust ja patsiendi ohutust arvesse võttes suurendada kuni kolmekordse raviannuseni, ületamata 120 mg ööpäevas (vt lõik 4.2).

CYP3A4/P-gp mõõdukad või nõrgad indutseerijad

Pärast tugeva indutseerija (karbamasepiini) manustamist täheldatud paltusotiini kontsentratsiooni 70% vähenemise põhjal väheneb kontsentratsioon pärast mõõduka või nõrga indutseerija manustamist eeldatavalt vähem. Paltusotiini manustamine koos CYP3A4/P-gp mõõduka (nt efavirens) või nõrga (nt prednisoon) indutseerijaga võib seega ravivastust vähendada ja võib osutada vajalikuks annuse kohandamine kliinilise ravivastuse põhjal.

Kui paltusotiini manustatakse koos CYP3A4/P-gp mõõduka (nt efavirens) või nõrga indutseerijaga (nt prednisoon), võib olla vajalik paltusotiini annust IGF-1 sisaldust ja patsiendi ohutust arvesse võttes suurendada, ületamata 120 mg ööpäevas (vt lõik 4.2).

Prootonpumba inhibiitorid

Kliinilises uuringus tervete uuringus osalejatega põhjustasid PPI-d pärast paltusotiini annuste 20 mg ja 60 mg manustamist paltusotiini AUC annusest sõltuvat vähenemist vastavalt ligikaudu 20% ja 40%.

Paltusotiini manustamisel koos PPI-dega vähenes paltusotiini kontsentratsioon annusest sõltuvalt, mis võib seega vähendada ravivastust ja võib osutada vajalikuks annuse kohandamine kliinilise ravivastuse põhjal.

PPI-dega (nt lansoprasool, omeprasool) koosmanustamisel võib paltusotiini annust suurendada IGF-1 sisaldusi ja patsiendi ohutust arvesse võttes kuni kahekordse raviannuseni (vt lõik 4.2).

Tsüklosporiin

Kliinilises uuringus tervete uuringus osalejatega suurenes paltusotiini kontsentratsioon pärast 200 mg tsüklosporiini manustamist ≤ 2 korda. Paltusotiini annust ei ole vaja kohandada.

Paltusotiini toime teiste ravimpreparaatide farmakokineetikale

Tsüklosporiin

Kliinilises uuringus tervete uuringus osalejatega põhjustas 40 mg paltusotiini manustamine tsüklosporiini C_{\max} -i ja AUC vastavalt ligikaudu 50%-list ja 35%-list vähenemist täisveres. Paltusotiini manustamine koos tsüklosporiiniga põhjustas tsüklosporiini biosaadavuse vähenemist.

Terapeutilise kontsentratsiooni säilitamiseks võib olla vajalik kohandada tsüklosporiini annust. Järgida tuleb tsüklosporiini sisaldava ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimise soovitusi.

CYP3A4 substraadid

Kliinilises uuringus tervete uuringus osalejatega põhjustas 60 mg paltusotiini manustamine CYP3A4 substraadi midasolaami AUC ligikaudu 30%-list suurenenemist. Kitsa terapeutilise indeksita CYP3A4 substraatide annuseid ei ole vaja kohandada. Paltusotiini manustamisel koos kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraadiga (nt takroliimus) tuleb olla ettevaatlik ja patsienti nõuetekohaselt jälgida.

CYP2D6 substraadid

In vitro on paltusotiin CYP2D6 inhibiitor (vt lõik 5.2). Paltusotiini manustamisel koos CYP2D6 substraadiga (nt karvedilool, nebivolool, metoprolool, fluoksetiin või deksstrometorfaan) tuleb olla ettevaatlik. Kliinilisi ravimite koostoimete uuringuid ei ole tehtud. CYP2D6 substraatide annuseid ei ole vaja kohandada.

P-gp substraadid

In vitro on paltusotiin P-gp inhibiitor (vt lõik 5.2). Paltusotiini manustamisel koos kitsa terapeutilise indeksiga P-gp substraadiga (nt digoksiin) tuleb olla ettevaatlik. Kliinilisi ravimite koostoimete uuringuid ei ole tehtud. P-gp substraatide annuseid ei ole vaja kohandada.

Metformiin

Kliinilises uuringus tervete vabatahtlikega vähenesid metformiini ja paltusotiini samaaegsel manustamisel metformiini kontsentratsioon 22% ja C_{max} 39%. Kliinilist tulemust loetakse asjakohaseks, kuna paltusotiini *in vitro* tuvastatud MATE inhibitsiooni järgi sellist tulemust ei eeldatud. Seda metformiini kontsentratsiooni muutust ei peeta siiski kliiniliselt oluliseks, seega ei ole vaja annust kohandada.

Farmakodünaamilised koostoimed

Diabeediravimid

Samaaegsel manustamisel paltusotiiniga võib olla vaja kohandada insuliini ja diabeediravimite annuseid (vt lõik 4.4).

Südame-veresoonkonna ravimid

Võib osutada vajalikuks kohandada bradükardiat põhjustava toimega ravimite, näiteks beetablokaatorite, kaltsiumikanali blokaatorite või vedelike ja elektrolüütide tasakaalu reguleerivate ainete annust (vt lõik 4.4).

Kilpnäärmehormoonide asendusravi

Somatostatiini analoogid võivad mõjutada kilpnäärme funktsiooni (vt lõik 4.4). Kuna samaaegse kilpnäärmehormoonide asendusravi korral võivad tekkida kilpnäärmehormoonide tasakaalu häired, on soovitatav jälgida kilpnäärme funktsiooni ja patsienti kliiniliselt jälgida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Paltusotiini kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele inimesel saavutatava kontsentratsiooni korral (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida Palsonify kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas paltusotiin/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et paltusotiin/metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Palsonifyga ravi ajal.

Fertiilsus

Paltusotiini toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Kuigi loomuuringutes toimeid paaritumisele või fertiilsusele ei tuvastatud, esines rottidel muutusi emasloomade sigivusnäitajates (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Palsoni ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Paltusotiini kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid seedetrakti sümptomid: kõhulahtisus (18%), kõhuvalu (7%), iiveldus (5%) ja ebamugavustunne kõhus (3%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Paltusotiini ohutust hinnati 169 akromeegaaliaga täiskasvanul kahes randomiseeritud topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus.

Kõigis akromeegaalia II ja III faasi uuringutes ja avatud raviga jätku-uuringutes (*open label extension*, OLE) kasutas paltusotiini kokku 233 patsienti. Paltusotiiniga saadud ravi kestuse mediaan oli akromeegaaliaga patsientidel 65,4 nädalat (vahemik: 0,7...244,3 nädalat).

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa järgmise kokkuleppe järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperglükeemia	Sage
	Vähenenud söögiisu	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Pearinglus	Aeg-ajalt
Südame häired	Siinusbradükardia ^a	Sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage
	Kõhuvalu	Sage
	Iiveldus	Sage
	Ebamugavustunne kõhus	Sage
	Kõhu puhitumine	Sage
	Oksendamine	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Sapikivitõbi	Sage
	Sapijuhakivi	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Sage

^a Siinusbradükardia hõlmab eelistermineid siinusbradükardia ja bradükardia.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Bradükardia

Bradükardia tekkis 6%-l paltusotiiniga ravitud patsientidest, need juhud olid asümptomaatilised ning ei põhjustanud ravimi kasutamise lõpetamist. Nähte esines patsientidel, kellel oli või ei olnud varem bradükardiat esinenud, need tekkisid esimese kolme ravikuu jooksul ning neil ei olnud selget seost annusega. Südame löögisagedus aeglustus keskmiselt 6 löögi võrra minutis (vt lõik 4.4).

Sapipõiega seotud kõrvaltoimed

Randomiseeritud uuringutes tekkis sapikivitõbi 6...9 kuud pärast paltusotiini kasutamise alustamist. Kõigist kliinilise arenduse programmis paltusotiini kasutanud patsientidest tekkis sapikivitõbi 4,7%-l ja sapijuhakivi 0,4%-l. Patsientide seas, keda ei olnud varem somatostatiini retseptori ligandiga ravitud, tekkis sapikivitõbi 8,3%-l patsientidest (2/24). Mitte ükski patsient ei lõpetanud ravi paltusotiiniga sapikivitõve tõttu (vt lõik 4.4).

Seedetrakti häired

Enamik seedetraktiga seotud kõrvaltoimetest tekkis esimesel kahel kuul alates ravi alustamisest paltusotiiniga, ükski neist ei olnud tõsine ning nende kestuse mediaan oli 4...12 päeva. Kõrvaltoimed olid valdavalt kerged, ükski neist ei olnud raske ja ravi jätkudes need paranesid. Seedetraktiga seotud kõrvaltoimete tõttu ravi ei lõpetatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisega seotud mõju kohta ei ole kliinilisi andmeid saadaval ning paltusotiini kasutamisel ei ole üleannustamise juhtusid täheldatud. Loomkatsed näitasid, et üleannustamine võib põhjustada bradükardiat või hüpertensiooni. Üleannustamise kahtluse korral tuleb kasutada potentsiaalselt bradükardiat põhjustava ravimi üleannustamise korral kasutatavat toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpofüüsi ja hüpotalamuse hormoonid ja nende analoogid, ATC-kood: H01CB06

Toimemehhanism

Sarnaselt loomulikule hormoonile somatostatiinile (SST) on paltusotiinil tugev kasvuhormooni ja IGF-1 sekretsiooni pärssiv toime. Paltusotiini farmakoloogiline toime avaldub väga selektiivse (> 4000-kordse) seondumise kaudu somatostatiini retseptor 2-ga (SST2) ning selle afiinsus teiste SST retseptori alatüüpide suhtes on väike või puudub. Paltusotiin inhibeerib tsüklilise adenosinmonofosfaadi (cAMP) kumulatsiooni inimese SST2 aktiveerimise kaudu ravimi (agonisti) keskmise kontsentratsiooniga, millega saavutatakse poolmaksimaalne ravivastus (EC₅₀) 0,25 nM.

Farmakodünaamilised toimed

Akromegaaliaga patsientidel vähendab paltusotiin oluliselt IGF-1 ja kasvuhormooni sisaldust ning paljudel juhtudel normaliseerib selle.

Südame elektrofüsioloogia

Paltusotiini 60 mg raviannusega saavutatava kontsentratsiooniga võrreldes 4,6-kordse kontsentratsiooni korral kliiniliselt olulist QTc-intervalli pikendamist ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Paltusotiini efektiivsust ja ohutust akromegaaliaga täiskasvanute ravis tõestati kahes III faasi randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega, platseebokontrolliga kliinilises uuringus (PATHFNR-2 ja PATHFNR-1).

Uuring PATHFND-2

Sellesse 24-nädalase uuringusse (PATHFND-2) kaasati 111 akromegaaliaga täiskasvanud patsienti, kes ei saanud randomiseerimise ajal ravi ja kellel ei olnud biokeemiline kontrollanalüüs korras. Patsiendid kas ei olnud varem farmakoloogilist ravi saanud või nad ei olnud ravi saanud viimase 4 kuu jooksul enne sõelumist (olid farmakoloogilise ravita) või nad olid saanud monoterapiat somatostatiini retseptori ligandi oktreotiidi või lanreotiidiga, mis uhuti sõelumise ajal välja (väljauhtmine). Ravimata osalejatel pidi IGF-1 sisaldus olema $\geq 1,3 \times \text{ULN}$ ning väljauhutud raviga patsientidel $\geq 1,1 \times \text{ULN}$, seejuures pidi IGF-1 sisaldus olema sõelumisperioodi ajal vähemalt 30% suurenenud. Patsiendid randomiseeriti 24-nädalaseks raviperioodiks saama kas paltusotiini (N = 54) või platseebot (N = 57). Algannus oli 2 nädala jooksul 20 mg ööpäevas ning 2. nädala visiidil võidi pärast talutavuse kinnitamist annust suurendada 40 mg-ni ööpäevas. Kui 40 mg annus oli vastuvõetavalt talutav ning kui 4. nädalal oli IGF-1 sisaldus $> 0,9 \times \text{ULN}$, võidi 6. nädalal biokeemilise kontrolli staatuse põhjal annust suurendada 60 mg-ni üks kord ööpäevas. Kui annust ei talutud, võidi annust uuringu randomiseeritud kontrolliga perioodil igal ajal vähendada. Pärast 12. nädalat jäeti annus samaks kuni uuringu randomiseeritud kontrolliga perioodi lõpuni (24. nädal).

53% patsientidest olid naised; 52% olid valgenahalised, 31% asiaadid, 3% mustanahalised või afroameeriklased, 9% muud ja 5% teadmata rassist. Keskmine vanus kaasamise ajal oli 47 aastat (9% olid ≥ 65 -aastased). Haiguse keskmine kestus alates akromegaalia diagnoosimisest oli 87 kuud ja 89%-l patsientidest oli keskmiselt 75 kuud enne uuringusse kaasamist tehtud hüpofüüsi operatsioon. Üldine keskmine ravieelne IGF-1 sisaldus oli farmakoloogiliselt ravimata patsientidel $2,3 \times \text{ULN}$ ja väljauhutud raviga patsientidel $1,5 \times \text{ULN}$.

Esmane tulemusnäitaja saavutati, 24. nädalal saavutati 55,6%-l paltusotiini kasutanud patsientidest biokeemiline kontroll (IGF-1 sisaldus $\leq 1,0 \times \text{ULN}$) võrreldes 5,3%-ga platseebot saanud patsientidest (p-väärtus $< 0,0001$).

Lisaks esmase tulemusnäitaja saavutamisele vähendas paltusotiin statistiliselt oluliselt (p-väärtus $< 0,0001$) IGF-1 sisaldust normaalseni nii farmakoloogiliselt ravimata (42,5%) kui ka väljauhutud raviga (92,9%) patsientidel võrreldes platseeboga ravitud patsientidega, seda olenemata varasemast ravist (tabel 2).

IGF-1 sisalduses ravieelsest 24. nädalani toimunud muutuse analüüs näitas, et kuigi ravieelsed keskmised IGF-1 $\times \text{ULN}$ väärtused olid paltusotiini ja platseebo rühmal sarnased (vastavalt 2,0 ja 2,2), saavutati paltusotiini kasutamisel statistiliselt oluline vahe (p-väärtus $< 0,0001$) võrreldes platseeboga ravitud patsientidega, seda kõigi patsientide arvestuses, samuti nii farmakoloogiliselt ravimata kui ka väljauhutud raviga rühmades (tabel 2).

Tabel 2. Uuringu PATHFND-2 üldised efektiivsustulemused IGF-1 sisalduse põhjal

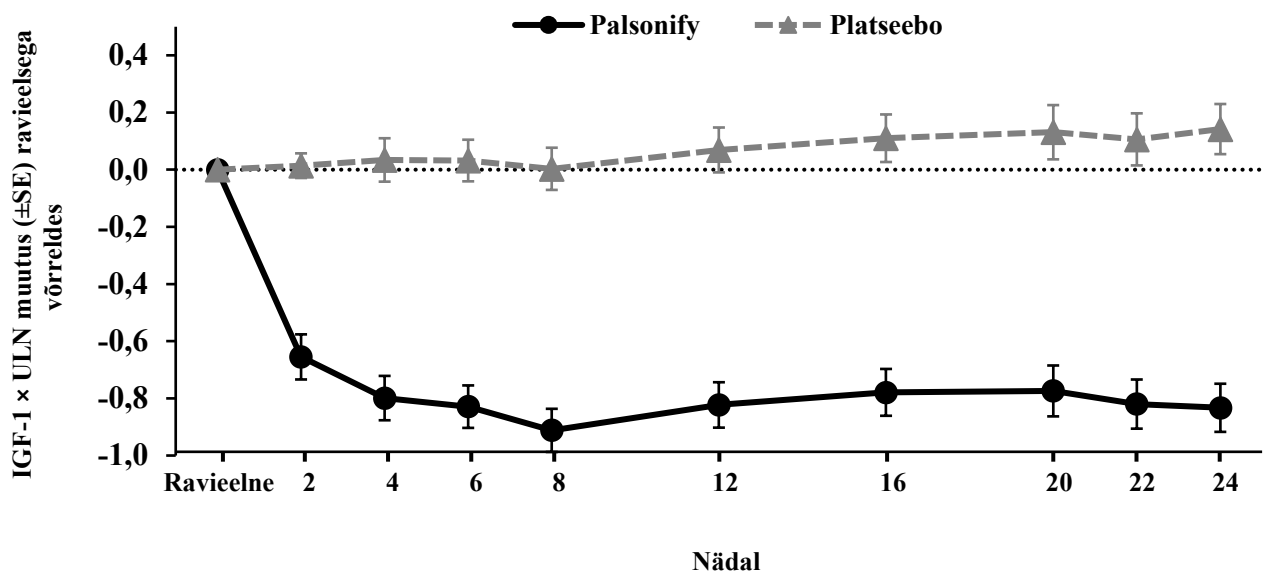
IGF-1 normaliseerumine	Paltusotiin (N = 54)	Platseebo (N = 57)	p-väärtus
IGF-1 sisalduse $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ saavutanud patsientide osakaal 24. nädalal, n (%)	30 (55,6%)	3 (5,3%)	$< 0,0001$
Farmakoloogiliselt ravimata või varem ravitud, n/N (%)	17/40 (42,5%)	1/42 (2%)	$< 0,0001$
Ravimata, n/N (%)	5/22 (22,7%)	1/24 (4,2%)	0,1509
Varem ravitud, n/N (%)	12/18 (66,7%)	0/18 (0)	$< 0,0001$
Väljauhutud, n/N (%)	13/14 (92,9%)	2/15 (13,3%)	$< 0,0001$

IGF-1 muutus ravieelsega võrreldes	Paltusotiin (N = 54)	Platseebo (N = 57)	p-väärtus
IGF-1 muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks (\times ULN), vähimruutude keskmine (SE)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	< 0,0001
Farmakoloogiliselt ravimata või varem ravitud, vähimruutude keskmine (SE)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	< 0,0001
Ravimata, vähimruutude keskmine (SE)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	< 0,0001
Varem ravitud, vähimruutude keskmine (SE)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	< 0,0001
Väljauhutud, vähimruutude keskmine (SE)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	< 0,0001

IGF-1 sisaldus 24. nädalal põhineb IGF-1 sisalduse 22. ja 24. nädalal tehtud 2 viimase mõõtmise keskmisel. Kui üks kahest viimasest IGF-1 mõõtmisest puudus, kasutati üht väärtust. 24. nädalal lõppes uuringu randomiseeritud kontrolliga osa; kui patsient sai päästeravi, kasutati viimast hindamist enne päästeravi.

IGF-1 = insuliinisarnane kasvufaktor 1, SE = standardviga (*standard error*), ULN = normivahemiku ülempiir (*upper limit of normal*)

Ravi paltusotiiniga vähendas IGF-1 sisaldust 4 nädala jooksul alates ravi alustamisest ligikaudu 37% ning see vähenemine püsis kuni raviperioodi lõpuni (joonis 1).



Joonis 11. IGF-1 sisalduse (\times ULN) vähimruutude keskmise (\pm SE) muutus ravieelsega võrreldes uuringus PATHFND-2: kõik patsiendid visiitide kaupa

Rühma kuuluvad mitmese imputeerimise meetodi põhjal kõik randomiseeritud patsiendid.

IGF-1 = insuliinisarnane kasvufaktor 1, SE = standardviga, ULN = normivahemiku ülempiir

Randomiseerimisest ravivastuseni kulunud aja analüüsi kohaselt saavutas uuringu ajal 59% paltusotiiniga ravitud patsientidest IGF-1 sisalduse normaliseerumise võrreldes 9%-ga platseeborühmas. Enamik IGF-1 sisalduse normaliseerumise juhtudest ilmnis esimese 4 ravinädala jooksul. Need tulemused on kooskõlas esmase tulemusnäitaja analüüsiga, mille kohaselt enamikul paltusotiiniga ravitud patsientidest püsis ravivastus 24. nädala lõpuni.

Tabel 3. Patsientide osakaal, kellel oli uuringus PATHFNR-2 IGF-1 < 1,3 × ULN

IGF-1 < 1,3 × ULN	Paltusotiin (N = 54)	Platseebo (N = 57)	p-väärtus
IGF-1 sisalduse ≤ 1,3 × ULN saavutanud patsientide osakaal 24. nädalal, n (%)	36 (66,7%)	8 (14%)	< 0,0001
Farmakoloogiliselt ravimata või varem ravitud, n/N (%)	22/40 (55%)	4/42 (9,5%)	< 0,0001
Ravimata, n/N (%)	8/22 (36,4%)	2/24 (8,3%)	0,0495
Varem ravitud, n/N (%)	14/18 (77,8%)	2/18 (11,1%)	0,0001
Väljauhutud, n/N (%)	14/14 (100%)	4/15 (26,7%)	< 0,0001

IGF-1 sisaldus 24. nädalal põhineb IGF-1 sisalduse 22. ja 24. nädalal tehtud 2 viimase mõõtmise keskmisel. Kui üks kahest viimasest IGF-1 mõõtmisest puudus, kasutati üht väärtust. 24. nädalal lõppes uuringu randomiseeritud kontrolliga osa; kui patsient sai päästeravi, kasutati viimast hindamist enne päästeravi.

IGF-1 = insuliinisarnane kasvufaktor 1, ULN = normivahemiku ülempiir.

Kooskõlas paltusotiini toimemehhanismiga saavutati 24. nädalaks kasvuhormooni sihtsisaldus < 1,0 ng/ml 57,4%-l paltusotiiniga ravitud patsientidest võrreldes 17,5%-ga platseeboga ravitud patsientidest (p-väärtus < 0,0001) (tabel 4).

Tabel 4. Patsientide osakaal, kellel oli uuringus PATHFNR-2 kasvuhormooni sisaldus < 1,0 × ULN

Kasvuhormoon < 1,0 × ULN	Paltusotiin (N = 54)	Platseebo (N = 57)	p-väärtus
Kasvuhormooni sisalduse ≤ 1,0 × ULN saavutanud patsientide osakaal 22. nädalal, n (%)	31 (57,4%)	10 (17,5%)	< 0,0001
Farmakoloogiliselt ravimata või varem ravitud, n/N (%)	21/40 (52,5%)	3/42 (7,1%)	< 0,0001
Ravimata, n/N (%)	8/22 (36,4%)	1/24 (4,2%)	0,0148
Varem ravitud, n/N (%)	13/18 (72,2%)	2/18 (11,1%)	0,0005
Väljauhutud, n/N (%)	10/14 (71,4%)	7/15 (46,7%)	0,3297

ULN = normivahemiku ülempiir

Uuringus PATHFNR-2 mõõdeti kliiniliste sümptomite raskusastet, hinnates seitset akromegaaliaga seotud sümptomeid (peavalu, liigesevalu, higistamine, väsimus, jalgade nõrkus, turse ja tuimus või kipitustunne); kasutati akromegaalia sümptomite päevikut (*acromegaly symptoms diary*, ASD), milles iga sümptomi skoor oli 0 (sümptomeid ei olnud) kuni 10 (tugevaimad sümptomid). Esialgne piirväärtuste vahemik ASD üldskoori muutuse paremaks iseloomustamiseks patsiendil on muutus paranemise või halvenemise suunas -4 kuni -6 punkti üldskoori 70 piires. Ravielised sümptomid olid patsientidel kerged kuni mõõdukad. ASD üldskoori muutus ravielsetest 24. nädalani näitas paltusotiiniga ravitud patsientidel statistiliselt olulist paranemist, -2,669 punkti võrreldes 2,754 punkti võrra halvenemisega platseebot saanud patsientidel (p-väärtus = 0,0039). Paltusotiini saanud ravimata või varem ravitud patsientidel paranes ASD skoor -4,187 punkti võrreldes 0,163 punkti võrra halvenemisega platseebot saanud patsientidel. Väljauhutud raviga patsientidel, kes said paltusotiini, paranes ASD skoor -1,610 punkti võrreldes 5,777 punkti võrra halvenemisega platseebot saanud patsientidel (tabel 5).

Tabel 5. ASD üldskoori muutus ravielsetest 24. nädalani uuringus PATHFNR-2

	Paltusotiin (N = 54)	Platseebo (N = 57)	Ravierinevus (95% CI)	p-väärtus
ASD üldskoori muutus ravielsetest 24. nädalani				
Vähimruutude keskmine (SE)	-2,669 (±1,422)	2,754 (±1,364)	-5,423 (-9,070; -1,776)	0,0039

	Paltusotiin (N = 54)	Platseebo (N = 57)	Ravierinevus (95% CI)	p-väärtus
Farmakoloogiliselt ravimata või varem ravitud	-4,187 (\pm 1,605)	0,163 (\pm 1,565)	-4,349 (-8,831; 0,132)	0,0570
Ravimata	-3,189 (\pm 1,976)	2,669 (\pm 1,848)	-5,868 (-11,336; -0,380)	0,0367
Varem ravitud	-5,344 (\pm 2,547)	-3,381 (\pm 2,621)	-1,963 (-9,44; 5,518)	0,5967
Väljauhutud	-1,610 (\pm 2,209)	5,777 (\pm 2,054)	-7,387 (-13,638; -1,137)	0,0224

24. nädalal lõppes uuringu randomiseeritud kontrolliga osa; kui patsient sai päästeravi, kasutati viimast hindamist enne päästeravi. Ravieelne ASD üldskoor hõlmab 7 sümptomit (peavalu, liigesevalu, higistamine, väsimus, jalgade nõrkus, turse ja tuimus või kipitustunne) ning on nädala keskmiste summa 1. päeval või enne 1. päeva, ja ravieelse järgne ASD üldskoor on nädala keskmiste summa ettenähtud visiidipäeval või enne ettenähtud visiidipäeva, kaasa arvatud visiidipäev. Ravieelne keskmine ASD üldskoor oli paltusotiini rühmas 17,48 ja platseeborühmas 15,54.

ASD = akromegaalia sümptomite päevik, CI = usaldusvahemik, SE = standardviga

ASD üksiksümptomite skooride muutused ravieelsest 24. nädalani näitasid kõigil patsientidel kõigi 7 sümptomi suhtes paltusotiini suuremat kasulikkust, neist 5 olid statistiliselt olulised (peavalu, higistamine, väsimus, jalgade nõrkus, turse; $p < 0,05$).

Kõige häirivamate sümptomite puhul oli skoori vähimruutude keskmiste muutus (\pm SE) ravieelsest ravi lõpuni paltusotiini rühmas $-0,553 (\pm 0,4219)$ ja platseeborühmas $0,357 (\pm 0,3770)$ ning ravierinevus paltusotiini kasuks oli $-0,910$ (95% CI: $-1,976; 0,157$) (nominaalne $p = 0,0935$).

Täheldatud ohutus- ja talutavusprofiil jäi samaks (vt lõik 4.8) ning patsientidel, kes käimasolevas avatud jätku-uuringus PATHFNDR-2 said ravi 120 nädala jooksul, jäi ravi kliiniline kasulikkus püsima.

Uuring PATHFNDR-1

Sellesse 36-nädalasse uuringusse (PATHFNDR-1) kaasati 58 patsienti, kelle biokeemiline kontrollanalüüs oli korras ravimisel somatostatiini retseptori ligandiga, süstitava depooravimi oktreotiidi või lanreotiidiga. Nõutav oli, et kõigil patsientidel oleks söelumise ja randomiseerimise ajal biokeemiline kontrollanalüüs korras (määratletud kui IGF-1 sisaldus $\leq 1,0 \times$ ULN). Patsiendid randomiseeriti 36-nädalaseks raviperioodiks rühmadesse, kellele manustati kas paltusotiini (N = 30) või platseebot (N = 28). Annust oli lubatud IGF-1 väärtuse põhjal suurendada 40 mg-lt maksimaalselt 60 mg-ni või talutavuse tõttu vähendada. Pärast 24. nädalat jäeti paltusotiini annus samaks kuni uuringu randomiseeritud kontrolliga perioodi lõpuni (36. nädal).

55% patsientidest olid naised; 72% olid valgenahalised, 3% asiaadid, 5% mustanahalised või afroameeriklased, 12% muud ja 7% teadmata rassist. Keskmine vanus kaasamise ajal oli 55 aastat (28% olid ≥ 65 -aastased). Haiguse keskmine kestus alates akromegaalia diagnoosimisest oli 155 kuud ja 86%-l patsientidest oli keskmiselt 138 kuud enne uuringusse kaasamist tehtud hüpofüüsi operatsioon. Ravieelne keskmine IGF-1 oli $0,83 \times$ ULN ja ravieelne keskmine kasvuhormooni sisaldus 0,90 ng/mL. Kaasatud patsientidest 59% olid saanud varem ravi oktreotiidiga ja 41% lanreotiidiga. Enne söelumist kasutas enamik kaasatud patsientidest heakskiidetud ravi keskmises või suures annuses somatostatiini retseptori ligandiga.

Esmane tulemusnäitaja saavutati, 36. nädalal püsis 83,3%-l paltusotiini kasutanud patsientidest biokeemiline kontroll (IGF-1 sisaldus $\leq 1,0 \times$ ULN) võrreldes 3,6%-ga platseeboga ravitud patsientidest (tabel 6).

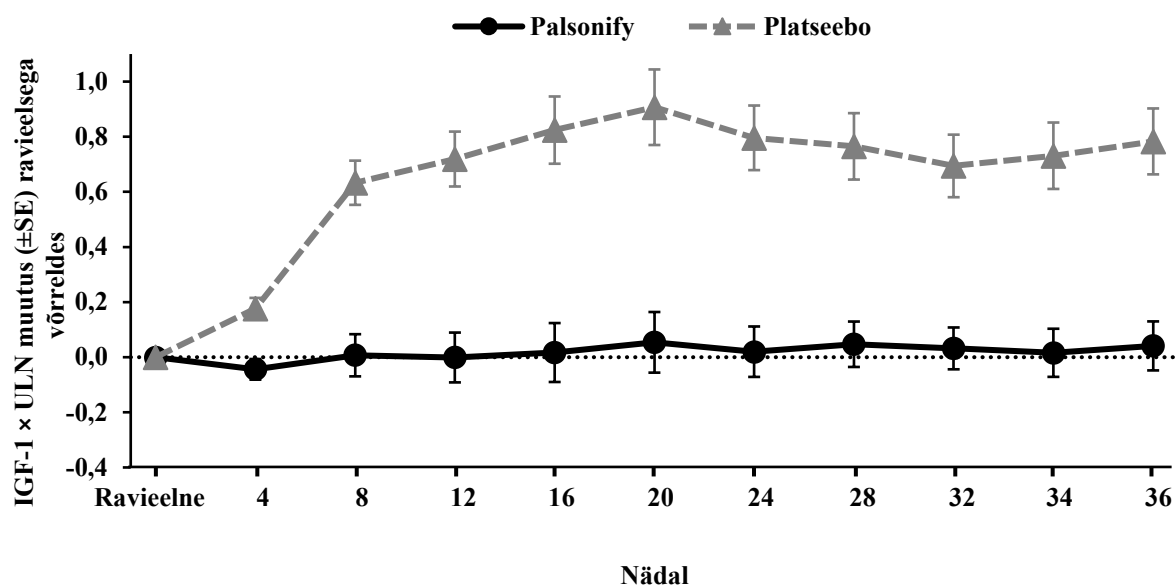
Tabel 6. Uuringu PATHFND-1 üldised efektiivsustulemused IGF-1 sisalduse põhjal

IGF-1 normaliseerumine	Paltusotiin (N = 30)	Platseebo (N = 28)	p-väärtus
Püsiva ravivastusega (IGF-1 $\leq 1,0 \times$ ULN) patsientide osakaal 36. nädalal, n (%)	25 (83,3%)	1 (3,6%)	< 0,0001
IGF-1 muutus raviellega võrreldes	Paltusotiin (N = 30)	Platseebo (N = 28)	p-väärtus
IGF-1 muutus raviellega võrreldes 36. nädalaks (\times ULN), vähimruutude keskmise (SE)	0,042 ($\pm 0,093$)	0,833 ($\pm 0,096$)	< 0,0001

36. nädalal lõppes uuringu randomiseeritud kontrolliga osa; kui patsient sai päästeravi, kasutati viimast hindamist enne päästeravi.

IGF-1 = insuliinisarnane kasvufaktor 1, SE = standardviga, ULN = normivahemiku ülempiir

Patsientidel, kes toodi üle varasemalt ravilt somatostatiini retseptori ligandiga, saavutati paltusotiini kasutamisel IGF-1 stabiilsed väärtused ning need püsisid 36-nädalase raviperioodi lõpuni (IGF-1 \times ULN: $0,04 \pm 0,093$). Seevastu platseeborühma randomiseeritud patsientidel IGF-1 sisaldused suurenesid (IGF-1 \times ULN: $0,83 \pm 0,096$) 36. nädalaks ja rühmadevaheline vahe raviperioodi lõpus oli statistiliselt oluline (p väärtus < 0,0001) (joonis 2).



Joonis 2. IGF-1 sisalduse (\times ULN) vähimruutude keskmise (\pm SE) muutus raviellega võrreldes uuringus PATHFND-1: kõik patsiendid visiitide kaupa

Rühma kuuluvad mitmese imputeerimise meetodi põhjal kõik randomiseeritud patsiendid. IGF-1 = insuliinisarnane kasvufaktor 1, SE = standardviga, ULN = normivahemiku ülempiir

34. nädalal püsisid ravielset kontrolli all olnud kasvuhormooni sihtsisaldused < 1,0 ng/ml paltusotiiniga ravitud patsientidest 87%-l võrreldes 28%-ga platseeboga ravitud patsientidest (p-väärtus < 0,0003).

Uuringus PATHFND-1 mõõdeti seitsme akromegaalia kliinilise sümptomi (peavalu, liigesevalu, higistamine, väsimus, jalgade nõrkus, turse ja tuimus või kipitustunne) raskusastet, kasutades akromegaalia sümptomite päevikut ASD. Esialgne piirväärtuste vahemik ASD üldskoori muutuse

paremaks iseloomustamiseks patsiendil on muutus paranemise või halvenemise suunas –4 kuni –6 punkti üldskoori 70 piires. Ravieelsed sümptomid olid patsientidel kerged kuni mõõdukad. ASD üldskoori muutus ravieelsest 36. nädalani näitas paltusotiiniga ravitud patsientidel paranemist, –0,606 punkti võrreldes 4,558 punkti võrra halvenemisega platseebot saanud patsientidel (p-väärtus = 0,0216) (tabel 7).

Tabel 7. ASD üldskoori muutus ravieelsest 36. nädalani uuringus PATHFND-1

	Paltusotiin (N = 30)	Platseebo (N = 28)	Ravierinevus (95% CI)	p- väärtus
ASD üldskoori muutus ravieelsest 36. nädalani				
Vähimruutude keskmine (SE)	–0,606 (±1,504)	4,558 (±1,593)	–5,164 (–9,536; –0,792)	0,0216

36. nädalal lõppes uuringu randomiseeritud kontrolliga osa; kui patsient sai päästeravi, kasutati viimast hindamist enne päästeravi. Ravieelne ASD üldskoor hõlmab 7 sümptomit (peavalu, liigesevalu, higistamine, väsimus, jalgade nõrkus, turse ja tuimus või kipitustunne) ning on nädala keskmiste summa 1. päeval või enne 1. päeva, ja ravieelse järgne ASD üldskoor on nädala keskmiste summa ettenähtud visiidipäeval või enne ettenähtud visiidipäeva, kaasa arvatud visiidipäev. Ravieelne keskmine ASD üldskoor oli paltusotiini rühmal 13,21 ja platseeborühmal 10,86.

ASD = akromegaalia sümptomite päevik, CI = usaldusvahemik, SE = standardviga

ASD üksiksümptomite skooride muutused ravieelsest 36. nädalani näitasid kõigi 7 sümptomi suhtes paltusotiini suuremat kasulikkust, neist 2 olid statistiliselt olulised (liigesevalu ja tuimus või kipitustunne; $p < 0,05$). Mitte ükski ASD sümptom ei olnud ASD üldskooris valdav, mis näitas, et kõik paltusotiiniga ravitud patsientidel hinnatud akromegaalia sümptomid paranesid ja stabiliseerusid võrreldes platseeboga ravitud patsientidega.

Kõige häirivamate sümptomite puhul oli skoori vähimruutude keskmiste muutus (\pm SE) ravieelsest ravi lõpuni paltusotiini rühmas –0,530 (\pm 0,360) ja platseeborühmas 0,617 (\pm 0,381) ning ravierinevus paltusotiini kasuks oli –1,147 (95% CI: –2,199; –0,094) (nominaalne $p = 0,0335$).

Täheldatud ohutus- ja talutusprofiil jäi samaks (vt lõik 4.8) ning patsientidel, kes käimasolevas avatud raviga jätku-uuringus PATHFND-1 said ravi 120 nädala jooksul, jäi ravi kliiniline kasulikkus püsima.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Palsonifyga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta akromegaalia ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tervetel vabatahtlikel oli pärast ühekordset suukaudset annust mediaanne T_{max} 1,4...2,0 tundi (tabel 8). Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes oli paltusotiini C_{max} -i geomeetriline keskmine (geomeetriline %CV) pärast 60 mg annust 290 (67,5) ng/ml ja AUC_{0-24} geomeetriline keskmine (geomeetriline %CV) 2890 (63,5) ng*h/ml. Populatsiooni farmakokineetika analüüsis olid kumulatsiooni suhtarvud C_{max} -i puhul 1,31 ja AUC_{0-24} puhul 1,55. Tasakaalukontsentratsioon saavutati 1 nädalaga. Farmakokineetika tervetel vabatahtlikel oli sarnane farmakokineetikaga akromegaaliaga patsientidel.

Tabel 8. Paltusotiini ühekordse annuse kontsentratsiooni parameetrid, kui 1 tund pärast annuse manustamist ollakse söömata

	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)	1310 (41)	2370 (45)
T_{\max} (h)	1,4 (0,8...4,0)	1,5 (1,5...4,0)	2,0 (1,0...4,0)

Näidatud andmed on geomeetrilised keskmised (geomeetiline %CV), välja arvatud T_{\max} , mis on näidatud mediaanina (vahemik).

AUC₀₋₂₄ = plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala 0...24 tundi, C_{\max} = maksimaalne ravimi plasmakontsentratsioon, T_{\max} = aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni pärast ravimi manustamist

Paltusotiini õhukese polümeerikattega tablettide absoluutne biosaadavus on 51%.

Toidu mõju suukaudsele imendumisele

Võrreldes tühja kõhuga manustamisega vähendas paltusotiini manustamine koos suure rasvasisaldusega toidukorraga AUC-d 85% ja C_{\max} -i 81%. Paltusotiini manustamine vähesel rasvasisaldusega toidukorraga vähendas AUC-d 72% ja C_{\max} -i 68% (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Paltusotiini õhukese polümeerikattega tablettide näiline jaotusruumala (V_z/F) on 406 l. Paltusotiin seondub tugevalt plasmavalkudega, nii albumiiniga (> 99%) kui ka alfa-1-happe glükoproteiiniga (> 98%). Vere ja plasma suhe oli peaaegu 1.

Metabolism

Paltusotiin metaboliseerub eelkõige maksa kaudu, glükuronisatsiooni ja oksüdatsiooni teel. *In vitro* oli peamine metabolismirada glükuronisatsioon, mida vahendasid peamiselt UGT1A1 ja UGT1A9. Oksüdatsioon oli teisene rada ja seda katalüüsisid peamiselt CYP3A4/5 ja vähemal määral CYP2D6. Paltusotiin on P-gp substraat. *In vitro* uuringute kohaselt UGT1A1 inhibeerimine paltusotiini kontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral ei suurenda.

Eritumine

Pärast maksimaalsete kontsentratsioonide saavutamist vähenes paltusotiini kontsentratsioon näilise lõpliku poolväärtusajaga ($t_{1/2}$) 25,5 tundi, mis toetab annustamist üks kord ööpäevas. Paltusotiini õhukese polümeerikattega tablettide näiline kliirens on 11,0 l/h.

Pärast radiomärgistusega paltusotiini suukaudset manustamist oli valdav eritumistee eritumine väljaheitega; kogu manustatud radioaktiivsusest väljus keskmiselt 90% väljaheitega ja 3,9% uriiniga. Väljaheites oli põhikomponent paltusotiin muutumatul kujul.

Lineaarsus

Tervetel osalejatel suurenesid annusevahemikus 20 mg kuni 120 mg paltusotiini kontsentratsioonid annusega proportsionaalselt. Akromegaaliaga patsientidel suurenesid keskmised väikseimad kontsentratsioonid tasakaalukontsentratsiooni tingimustes kuni annuseni 60 mg üks kord ööpäevas annusega proportsionaalselt.

Eirirühmad

Vanus, kehakaal, sugu, rass ja UGT1A1 polümorfism

Sugu ja UGT1A1 polümorfism paltusotiini farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral ei mõjuta. Paltusotiini annuse kohandamine nende tegurite põhjal ei ole vajalik.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal vanus (290 osalejat [92%] vanuses 18...65 aastat ja 25 eakat osalejat [8%], sealhulgas 20 vanuses 65...74 aastat, 5 vanuses 75...84 aastat, mitte ükski 85-aastane või vanem) paltusotiini farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral ei mõjutanud.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal kehakaal (keskmine: 76 kg; mediaan: 73 kg; kvartiilide vahe: 65...85 kg; min: 45 kg; max: 138 kg) paltusotiini kontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral ei mõjutanud.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal (196 valgenahalist osalejat, 12 mustanahalist või afroameeriklasest osalejat, 17 hiinlasest osalejat, 35 jaapanlasest osalejat, 48 muust rassist osalejat ja 7 teadmata rassist osalejat) rass paltusotiini kontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral ei mõjutanud.

Maksakahjustus

Uuringus, milles võrreldi kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega osalejaid normaalse maksafunktsiooniga osalejatega, paltusotiini kontsentratsioon ei muutunud. Annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Kuna neerukliirensil on paltusotiini eritumises inimesel väike osa, ei tehtud neerukahjustusega patsientidel eraldi farmakokineetika uuringut. Populatsiooni farmakokineetika analüüsis, sealhulgas 279 normaalse neerufunktsiooniga (eGFR \geq 90 ml/min), 32 kerge neerukahjustusega (eGFR 60 kuni $<$ 90 ml/min) ja 4 mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30 kuni $<$ 60 ml/min) osalejal, neerufunktsioon paltusotiini kontsentratsiooni oluliselt ei mõjutanud. Raske ja lõppstaadiumis neerukahjustusega (eGFR $<$ 30 ml/min) patsientide kohta andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akuutse ja korduvtoksilisuse, farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Rottide fertiilsuse ja varase embrüonaalse arengu uuringutes annustega kuni 500 mg/kg ööpäevas (AUC põhjal 18-kordne kliiniline annus 60 mg) ei täheldatud paltusotiini mõju paaritumisele või fertiilsusele. Kuid emasloomadel täheldati selle annusetasemega kollaskehade ja implantatsioonikohtade arvu vähenemist, samuti implantatsioonieelsete kadude suurenemist, mille tagajärjel vähenes elusembrüote arv; neid leide ei esinenud annustega kuni 75 mg/kg ööpäevas (AUC põhjal 5-kordne kliiniline annus 60 mg).

Embrüofetaalse arengu uuringutes rottidel ja küülikutel annustega kuni 500 mg/kg ööpäevas (rottidel) ja 75 mg/kg ööpäevas (küülikutel) teratogeenseid toimeid ei täheldatud (rottidel ja küülikutel AUC põhjal vastavalt kuni 11-kordne ja 5,2-kordne kliiniline annus 60 mg). Küülikutel täheldati suurima annuse korral emasloomale avalduva toksilisusega (söömise vähenemine ja kehamassi vähenemine) seotud abortide esinemissageduse suurenemist ja loote keskmise kehamassi vähenemist. Seda ei täheldatud annusega 25 mg/kg ööpäevas (AUC põhjal 2,9-kordne kliiniline annus 60 mg).

Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati võõrutuseelsel ja -järgsel arenguperioodil suurima katsetatud annusega 500 mg/kg ööpäevas kehamassi vähenemist. Mitte ühelgi annusetasemel ei täheldatud rottide esimese põlvkonna järglastel (F1) raviga seotud toimeid sugulisele küpsemisele ega neurokäitumuslikule või reproduktiivfunktsioonile. Paltusotiini eritumist emapiima tõestati

20. laktatsioonipäeval 4 tundi pärast annustamist piima ja plasmakontsentratsiooni 2,4- kuni 3,8-kordse suhtega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Kopovidoon
Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat
Mannitool (E 421)

Õhuke polümeerikate

Palsonify 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Hüpromelloos
Titaandioksiid (E 171)
Triatsetiin (E 1518)
Kollane raudoksiid (E 172)
Punane raudoksiid (E 172)

Palsonify 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Hüpromelloos
Titaandioksiid (E 171)
Triatsetiin (E 1518)
Kollane raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) valge pudel, millel on pitseerimisketas ja polüpropüleenist (PP) lastekindel kork.

Pudelis on 60 õhukese polümeerikattega tabletti ja silikageeliga desikant.
Karbis on üks pudel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozziiaan 201
1083HN Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2021

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu/en>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP – 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Palsonify 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
paltusotiin

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg paltusotiini (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne. Tabletid tuleb tervelt alla neelata.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

Barbara Strozzi laan 201
1083HN Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/26/2021 60 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Palsonify 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT – 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palsonify 20 mg tabletid
paltusotiin

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg paltusotiini (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tabletid
60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/26/2021 60 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palsonify 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
paltusotiin

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg paltusotiini (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/26/2021 60 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Palsonify 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT – 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palsonify 30 mg tabletid
paltusotiin

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 30 mg paltusotiini (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tabletid
60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/26/2021 60 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Palsonify 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid Palsonify 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid paltusotiin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Palsonify ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Palsonify võtmist
3. Kuidas Palsonifyd võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Palsonifyd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Palsonify ja milleks seda kasutatakse

Palsonify sisaldab toimeainet paltusotiini. See on suunatud organismis loomulikult leiduva hormooni somatostatiini retseptorile ja selle toimel väheneb kasvuhormooni tootmine ajuripatsi kasvaja poolt.

Palsonifyd kasutatakse akromegaalia raviks täiskasvanutel.

Akromegaalia on harvaesinev haigus. Seda põhjustab enamasti peaajus paikneva väikese näärme (ajuripatsi ehk hüpofüüsi) healoomuline kasvaja. Selle kasvaja mõjul tekib selles näärmes liiga palju kasvuhormooni. Liigne kasvuhormoon tekitab selliseid sümptomeid nagu käe- või jalalabade ülemäärane suurenemine, peavalu, liihigistamine, jala- ja käelabade tuimus, väsimus ja liigesevalu.

Palsonify toimeaine paltusotiin blokeerib kasvuhormooni vabanemise ajuripatsist, kinnitades somatostatiini retseptoritele (sihtmärkidele). Eeldatavalt see leevendab akromegaalia sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Palsonify võtmist

Palsonifyd ei tohi võtta

- kui olete paltusotiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Järgmistel juhtudel pidage enne Palsonify võtmist või ravi ajal nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Kui teil on probleeme südamega: Palsonify võib mõjutada südame löögisagedust (vt lõik 2, „Muud ravimid ja Palsonify“).

- Kui teil on probleeme sapipõiega: Palsonify võib põhjustada sapikivide moodustumist (äkki tekkiv valu paremal ülakõhus, äkki tekkiv valu paremas õlas või abaluude vahel, naha või silmavalgete kollaseks muutumine või hele väljaheide).
- Kui teil on diabeet: Palsonify võib mõjutada vere glükoosisisaldust. Vere glükoosisisaldus võib suurened. Seetõttu võib arst teile soovitada regulaarset vere glükoosisisalduse jälgimist ja diabeediravi (vt lõik 2, „Muud ravimid ja Palsonify“).
- Kui teil on kunagi olnud B₁₂-vitamiini vaegus: somatostatiini retseptorile suunatud ravimid võivad vähendada B₁₂-vitamiini sisaldust veres, arst võib ravi ajal Palsonifyga pidada vajalikuks regulaarselt kontrollida teie vere B₁₂-vitamiini sisaldust.

Jälgimine ravi ajal

Ajuripatsikasvajad, mis toodavad liigselt kasvuhormooni ja põhjustavad akromegaaliat, võivad mõnikord suurened, tekitades tõsiseid tüsistusi, näiteks nägemishäireid. Arst jälgib teid ravi ajal Palsonifyga kasvaja suurenemise nähtude ja sümptomite suhtes. Kui saadakse tõendeid kasvaja suurenemise kohta, võib arst teile määrata teistsuguse ravi.

Ravi ajal kontrollib arst regulaarselt teie kilpnäärme funktsiooni.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18 aasta vanustele lastele ja noorukitele. Ei ole teada, kas see on sellele vanuserühmale ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Palsonify

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, sest nende toime või kõrvaltoimed võivad muutuda, kui neid kasutatakse koos Palsonifyga. Kui võtate järgmisi ravimeid, võib arstil olla vaja nende ravimite annuseid kohandada:

- ravimid, mida nimetatakse beetablokaatoriteks (nt atenolool, metoprolool, karvediool, nebivolool), ja südameglükosiidid (nt digoksiin), mida kasutatakse kõrgvererõhktõve või südamehaiguste raviks;
- fluoksetiin (antidepressant);
- dekstrometorfaan (köha vaigistav ravim);
- takroliimus (ravim siiratud elundi äratõukereaktsiooni pärssimiseks);
- insuliin või muud diabeediravimid.

Teatage oma arstile, kui võtate järgmisi ravimeid, sest need võivad vähendada Palsonify efektiivsust, vähendades Palsonify sisaldust veres:

- karbamasepiin ja fenütoiin (kasutatakse krampihooegade ja epilepsia raviks);
- apalutamiid (kasutatakse eesnäärmevähi raviks);
- efavirens (kasutatakse HIV raviks);
- prednisoon (kasutatakse organismi immuunsüsteemi pärssimiseks);
- lansoprasool ja muud sarnased ravimid (kasutatakse maohappe reguleerimiseks või vähendamiseks).

Teatage oma arstile, kui võtate järgmist ravimit, sest Palsonify võib vähendada selle ravimi efektiivsust. Kui võtate seda ravimit, võib arstil olla vaja selle ravimi annuseid kohandada:

- tsüklosporiin (ravim siiratud elundi äratõukereaktsiooni pärssimiseks, raskete nahahaiguste, raskete silma- ja liigesepõletike raviks).

Kui te ei ole kindel, kas eeltoodud hoiatused puudutavad teid, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Te ei tohi Palsonifyd kasutada, kui olete rase.

Ei ole teada, kas Palsonify eritub rinnapiima. Palsonify kasutamise ajal ei tohi imetada.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal Palsonifyga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Palsonify ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas Palsonifyd võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Palsonify on saadaval suu kaudu võetavate õhukese polümeerikattega tablettidena. Kui võtate akromegaalia ravimit esimest korda, on soovitatav algannus 20 mg üks kord ööpäevas. Kui te ei võta akromegaalia ravimit esimest korda, on soovitatav algannus 40 mg üks kord ööpäevas. Pärast vähemalt 2 kuni 4 nädalat kestnud ravi kontrollib arst ravivastuse hindamiseks teie sümptomeid ja insuliinisarnase kasvufaktori sisaldust teie kehas. Vajaduse korral võib arst suurendada teie annust 60 mg-ni üks kord ööpäevas.

Olenevalt sellest, kui hästi te ravi talute, võib arst annust 20 mg võrra ajutiselt vähendada.

Kui paltusotiini manustatakse koos teiste ravimitega, võib arst paltusotiini annust ajutiselt suurendada (vt lõik 2, „Muud ravimid ja Palsonify“).

Neelake ravim tervelt alla koos klaasitäie veega, tühja kõhuga – vähemalt 6 tundi pärast sööki (nt pärast õist söömataolekut) ja vähemalt 1 tund enne järgmist sööki.

Kui te võtate Palsonifyd rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Palsonifyd rohkem, kui ette nähtud, katkestage ravimi võtmise ja võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Palsonifyd võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Jätke vahelejäädud annus võtmata ja võtke järgmisel päeval järgmine annus nagu tavaliselt.

Kui te lõpetate Palsonify võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Arst võib teie ravi Palsonifyga katkestada kuni sümptomite leevenemiseni ja/või vähendada teie annust.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st)

- Kõhulahtisus

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10st)

- Vere suur glükoosisisaldus (hüperglükeemia)
- Vähenenud söögiisu

- Peavalu
- Südamegevuse aeglustumine (siinusbradükardia)
- Kõhuvalu
- Iiveldus
- Ebamugavustunne kõhus
- Kõhu paisumine (kõhu puhitumine)
- Oksendamine
- Sapikivid (sapikivitõbi)
- Juuste väljalangemine (alopeetsia)
- Väsimus

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100st)

- Sapijuhakivid
- Pearinglus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Palsonifyd säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Palsonify sisaldab

- Toimeaine on paltusotiin (paltusotiinvesinikkloriidina).

Palsonify 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad 20 mg paltusotiini.

Palsonify 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad 30 mg paltusotiini.

- Teised koostisosad on:

Tableti sisu: kopovidoon, mikrokristalliline tselluloos, krosповidoon, veevaba kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat, mannitool (E 421).

Õhuke polümeerikate

Palsonify 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid: hüpromelloos, titaandioksiid (E 171), triatsetiin (E 1518), kollane raudoksiid (E 172), punane raudoksiid (E 172).

Palsonify 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid: hüpromelloos, titaandioksiid (E 171), triatsetiin (E 1518), kollane raudoksiid (E 172).

Kuidas Palsonify välja näeb ja pakendi sisu

Palsonify 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, kaksikkumerad, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid pikkusega 16 mm ja laiusega 8 mm, mille ühel küljel on pimetrükis „PAL“ ja teisel küljel „20“.

Palsonify 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, kaksikkumerad, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid pikkusega 18 mm ja laiusega 9 mm, mille ühel küljel on pimetrükis „PAL“ ja teisel küljel „30“.

Palsonify 20 mg ja 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval plastpudelites, millel on pitseerimisketas ja lastekindel kork.

Pudelis on 60 õhukese polümeerikattega tabletti ja silikageelist desikant.
Karbis on üks pudel.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.