

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palsonify 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Palsonify 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Palsonify 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg paltusotiinia (paltusotiinihydrokloridina).

Palsonify 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg paltusotiinia (paltusotiinihydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Palsonify 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunaiset, kaksoiskuperat, soikeat kalvopäällysteiset tabletit, jotka ovat pituudeltaan 16 mm ja leveydeltään 8 mm, ja joihin on toiselle puolelle kaiverrettu ”PAL” ja toiselle puolelle ”20”.

Palsonify 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltaiset, kaksoiskuperat, soikeat, kalvopäällysteiset tabletit, jotka ovat pituudeltaan 18 mm ja leveydeltään 9 mm, ja joihin on toiselle puolelle kaiverrettu ”PAL” ja toiselle puolelle ”30”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Palsonify on tarkoitettu aikuisten akromegaliapotilaiden hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Jos potilas ei ole aiemmin saanut lääkehoitoa akromegaliaan, suositeltu aloitusannos on 20 mg Palsonify-valmistetta suun kautta kerran vuorokaudessa 2 viikon ajan. Jos annos on hyvin siedetty, se voidaan tämän jälkeen suurentaa 40 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kun Palsonify-valmistetta on otettu 40 mg kerran vuorokaudessa 2–4 viikon ajan, jos 40 mg:n annos on hyvin siedetty, annos voidaan suurentaa 60 mg:aan insuliinin kaltaisen kasvutekijän 1 (IGF-1) tasojen tai kliinisten merkkien ja oireiden perusteella.

Jos potilas on aiemmin saanut lääkehoitoa akromegaliaan, suositeltu aloitusannos on 40 mg Palsonify-valmistetta suun kautta kerran vuorokaudessa. Kun Palsonify-valmistetta on otettu 40 mg kerran vuorokaudessa 2–4 viikon ajan, IGF-1-tasojen tai kliinisten merkkien ja oireiden perusteella annos voidaan suurentaa 60 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Siedettävyyden perusteella (ks. kohta 4.8) annosta voidaan väliaikaisesti pienentää 20 mg:lla. Kun haittavaikutukset ovat parantuneet, paltusotiinihoitoa voidaan jatkaa aiemmalla annoksella.

IGF-1-tasojen seuranta ja oireiden arviointi on tehtävä säännöllisesti lääkärin harkinnan mukaan. IGF-1-tasojen normalisoituminen voi edellyttää pidempikestoista hoitoa potilailla, joiden IGF-1-tasot olivat korkeat lähtötilanteessa. Potilailla, joilla on kohonneet IGF-1-tasot (esim.  $\geq 2,5 \times$  normaalin yläraja [ULN]) lähtötilanteessa, erityisesti jos potilas ei ole aiemmin saanut lääkehoitoa akromegaliaan, on harkittava monoterapian hyöty-riskisuhteen säännöllisempää arviointia.

#### *Väliin jäänyt annos*

Jos Palsonify-valmisteen päivittäinen annos jää väliin, potilaan ei pidä ottaa väliin jäänyttä annosta, vaan jatkaa seuraavasta aikataulun mukaisesta annoksesta.

#### Lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset

##### *Voimakkaat CYP3A4/5:n, UGT1A1:n ja P-gp:n indusorit*

Mikäli potilas saa samanaikaisesti hoitoa voimakkailla indusoreilla (esim. karbamatsepiini), IGF-1-tasojen ja potilaan turvallisuuden perusteella paltusotiiniannoksen voi suurentaa enintään kolminkertaiseen hoitoannokseen, kunhan annos ei ole yli 120 mg vuorokaudessa (ks. kohta 4.5).

##### *Kohtalaiset tai heikot CYP3A4:n/P-gp:n indusorit*

Mikäli potilas saa samanaikaisesti hoitoa kohtalaisilla indusoreilla (esim. efavirensi) tai heikoilla indusoreilla (esim. prednisoni), IGF-1-tasojen ja potilaan turvallisuuden perusteella paltusotiiniannosta voi suurentaa, kunhan annos ei ole yli 120 mg vuorokaudessa (ks. kohta 4.5).

##### *Protonipumpun estäjät (PPI)*

Mikäli potilas saa samanaikaisesti hoitoa protonipumpun estäjillä (esim. lansopratsoli, omepratsoli), IGF-1-tasojen ja potilaan turvallisuuden perusteella paltusotiiniannoksen voi suurentaa enintään kaksinkertaiseksi (ks. kohta 4.5).

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät ( $\geq 65$ -vuotiaat)*

Iäkkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

##### *Pediatriset potilaat*

Palsonify-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta.

Tämä lääkevalmiste on nieltävä kokonaisena vesilasillisen kera tyhjään vatsaan vähintään 6 tuntia aterian jälkeen (esim. yöpaaston jälkeen) ja vähintään 1 tunti ennen ateriaa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Kasvaimen laajeneminen

Koska kasvuhormonia erittävät aivolisäkekasvaimet voivat joskus laajentua ja aiheuttaa vakavia komplikaatioita (esim. näkökenttäpuutoksia), on tärkeää, että kaikkia potilaita seurataan tarkoin. Jos potilaalla havaitaan näyttöä kasvaimen laajenemisesta, vaihtoehtoiset toimenpiteet voivat olla aiheellisia.

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Kasvuhormonitasojen laskun ja IGF-1-pitoisuuden normalisoinnin terapeuttien hyötyjen vuoksi naispuolisten akromegaliapotilaiden hedelmällisyyden palautuminen on mahdollista. Hedelmällisessä iässä olevien naispotilaiden on tarvittaessa käytettävä riittävää ehkäisyä paltusotiinihoidon aikana (ks. kohta 4.6).

#### Kardiovaskulaariset poikkeavuudet

Sydämen johtumisen poikkeavuuksia ja muita EKG-muutoksia, kuten PR-välin pitenemistä ja bradykardiaa, on esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa paltusotiinihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Näitä EKG-muutoksia voi esiintyä akromegaliapotilailla. Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden annosta täytyy ehkä muuttaa, jos niillä on bradykardiavaikutuksia (esim. beetasalpaajat) (ks. kohta 4.5).

#### Sappirakkoon liittyvät tapahtumat

Palsonify saattaa estää sappirakon supistumiskykyä ja vähentää sapeneritystä, mikä voi johtaa sappikivien tai sappilietteen muodostumiseen. Sappikivitautia ja sen komplikaatioita on raportoitu paltusotiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Mikäli epäillään sappikivitaudin komplikaatioita, potilas on arvioitava ja asianmukainen hoito aloitettava. Hyödyt ja riskit on otettava huomioon määritettäessä, jatketaanko paltusotiinihoitoa vai ei.

#### Glukoosimetabolia

Paltusotiini vaikuttaa kasvuhormoniin, glukagoniin ja insuliiniin ja voi siten vaikuttaa glukoosipitoisuuksien säätelyyn. Kliinisissä tutkimuksissa Palsonify-hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin hyperglykemiaa (ks. kohta 4.8). Veren glukoositasoja on seurattava, kun Palsonify-hoito aloitetaan tai sen annosta muutetaan, ja diabeteslääkitystä on muutettava vastaavasti (ks. kohta 4.5).

#### Kilpirauhasen toiminnan poikkeavuudet

Somatostatiinianalogit voivat estää kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) erittymistä, mikä voi johtaa kilpirauhasen vajaatoimintaan. Kilpirauhasen toiminnan (TSH sekä kokonais- ja/tai vapaa T4) säännöllinen seuranta on suositeltavaa paltusotiinihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

#### Ravitsemus

Somatostatiinianalogit voivat muuttaa joidenkin potilaiden ravinnon rasvojen imeytymistä.

## B12-vitamiinin puutos

B12-vitamiinipitoisuuden pienenemistä on havaittu somatostatiinianalogeilla hoidetuilla potilailla. B12-pitoisuutta Palsonify-hoidon aikana on seurattava, jos se on kliinisesti aiheellista.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Aineet, jotka voivat pienentää paltusotiinin plasmapitoisuutta

*Useiden entsyymien ja kuljettajaproteiinien (CYP3A4/5, UGT1A1 ja P-gp) voimakkaat indusorit*  
Terveillä tutkittavilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa 60 mg:n paltusotiiniannoksen jälkeen karbamatsepiini, CYP3A4/5:n, UGT1A1:n ja P-gp:n voimakas indusori, pienensi paltusotiinin  $C_{max}$ -arvoja noin 40 % ja AUC-arvoja noin 70 %. Paltusotiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden indusorien kanssa voi siis heikentää hoitovastetta.

Mikäli voimakkaiden indusorien (esim. karbamatsepiinin) samanaikainen käyttö on tarpeen, IGF-1-tasojen ja potilaan turvallisuuden perusteella paltusotiiniannos on suurennettava enintään kolminkertaiseen hoitoannokseen, kunhan se ei ole yli 120 mg vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

### *Kohtalaiset tai heikot CYP3A4:n/P-gp:n indusorit*

Voimakkaan indusorin (karbamatsepiini) jälkeisen havaitun paltusotiinialtistuksen 70 %:n pienenemisen perusteella pienempää altistuksen pienenemistä odotetaan kohtalaisen tai heikon indusorin käytön jälkeen. Paltusotiinin samanaikainen käyttö CYP3A4:n/P-gp:n kohtalaisen indusorin (esim. efavirentsi) tai heikon indusorin (esim. prednisoni) kanssa saattaa siten heikentää hoitovastetta ja annosta täytyy ehkä muuttaa kliinisen vasteen mukaan.

Mikäli kohtalaisen CYP3A4:n/P-gp:n indusorin (esim. efavirentsi) tai heikon indusorin (esim. prednisoni) samanaikainen käyttö on tarpeen, IGF-1-tasojen ja potilaan turvallisuuden perusteella paltusotiiniannosta voidaan suurentaa, kunhan annos ei ole yli 120 mg vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

### *Protonipumpun estäjät*

Terveillä tutkittavilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa protonipumpun estäjät laskivat paltusotiinin AUC-arvoa annosriippuvaisesti noin 20 % 20 mg:n paltusotiiniannostasolla ja noin 40 % 60 mg:n paltusotiiniannostasolla.

Paltusotiinin samanaikaisen käytön protonipumpun estäjien kanssa havaittiin pienentävän paltusotiinialtistusta annosriippuvaisesti, mikä voi heikentää hoitovastetta, ja annosta on ehkä muutettava kliinisen vasteen mukaan.

Mikäli protonipumpun estäjien (esim. lansopratsolin, omepratsolin) samanaikainen käyttö on tarpeen, paltusotiiniannoksen voi suurentaa enintään kaksinkertaiseen hoitoannokseen IGF-1-tasojen ja potilaan turvallisuuden perusteella (ks. kohta 4.2).

### *Syklosporiini*

Terveillä tutkittavilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa 200 mg:n syklosporiiniannoksen jälkeen paltusotiinialtistus suureni enintään kaksinkertaiseksi. Paltusotiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

### Paltusotiinin vaikutukset muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

#### *Syklosporiini*

Terveillä tutkittavilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa 40 mg:n paltusotiiniannos aiheutti noin 50 %:n laskun syklosporiinin  $C_{max}$ -arvossa ja 35 %:n laskun AUC-arvossa kokoveressä. Samanaikainen paltusotiinin ja syklosporiinin käyttö aiheutti syklosporiinin biologisen hyötyosuuden pienenemistä.

Sykloporiiniannoksen muuttaminen terapeuttisen pitoisuuden ylläpitämiseksi saattaa olla tarpeen. Suositeltua sykloporiinilääkevalmisteen terapeuttista seurantaa on noudatettava.

#### *CYP3A4:n substraattit*

Terveillä tutkittavilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa 60 mg:n paltusotiiniannos aiheutti noin 30 %:n laskun CYP3A4:n substraatti midatsolaamin AUC-arvossa. CYP3A4:n substraattien annosmuutokset eivät ole tarpeen, jos terapeuttinen indeksi ei ole pieni. Varovaisuutta ja asianmukaista seurantaa kuitenkin suositellaan, mikäli paltusotiinia käytetään samanaikaisesti sellaisen CYP3A4:n substraatin kanssa, jolla on pieni terapeuttinen indeksi (esim. takrolimuusi).

#### *CYP2D6:n substraattit*

Paltusotiini on CYP2D6:n inhibiittori *in vitro* (ks. kohta 5.2). Varovaisuutta suositellaan, mikäli paltusotiinia käytetään samanaikaisesti CYP2D6:n substraatin kanssa (esim. karvediloli, nebivololi, metoprololi, fluoksetiini tai dekstrometorfaani). Kliinistä lääkeyhteisvaikutustutkimusta ei tehty. CYP2D6-substraattien annosmuutokset eivät ole tarpeen.

#### *P-gp:n substraattit*

Paltusotiini on P-gp:n inhibiittori *in vitro* (ks. kohta 5.2). Varovaisuutta suositellaan, mikäli paltusotiinia käytetään samanaikaisesti sellaisen P-gp:n substraatin kanssa, jolla on pieni terapeuttinen indeksi (esim. digoksiini). Kliinistä lääkeyhteisvaikutustutkimusta ei tehty. P-gp:n substraattien annosmuutokset eivät ole tarpeen.

#### *Metformiini*

Terveillä tutkittavilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa samanaikainen metformiinin ja paltusotiinin käyttö aiheutti metformiinaltistuksen pienenemisen 22 %:lla ja  $C_{max}$ -arvon laskun 39 %:lla. Kliininen tulos katsottiin relevantiksi, koska tätä tulosta ei odotettu paltusotiinin MATE-inhibition *in vitro* -löydöksen perusteella. Siitä huolimatta metformiinaltistuksen muutosta ei katsota kliinisesti merkittäväksi. Annosta ei tarvitse muuttaa.

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

#### *Diabeteslääkkeet*

Insuliinin ja diabeteslääkkeiden annosta täytyy ehkä muuttaa, kun paltusotiinia käytetään niiden kanssa samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

#### *Sydän- ja verisuonilääkkeet*

Lääkevalmisteiden annosta täytyy ehkä muuttaa, jos niillä on bradykardisia vaikutuksia, kuten beetasalpaajilla, kalsiumkanavan salpaajilla tai aineilla, joilla kontrolloidaan neste- ja elektrolyyttitasapainoa (ks. kohta 4.4).

#### *Kilpirauhashormonien korvaushoito*

Somatostatiinianalogit voivat vaikuttaa kilpirauhasen toimintaan (ks. kohta 4.4). Siksi kilpirauhasen toiminnan seurantaa ja kliinistä seurantaa suositellaan, jos potilas saa samanaikaisesti kilpirauhashormonien korvaushoitoa, koska se voi aiheuttaa kilpirauhasen epätasapainoa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Paltusotiinin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia ihmisen altistustasoilla (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Palsonify-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

## Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö paltusotiini ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Olemassa olevat toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet paltusotiinin ja/tai sen metaboliittien erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava Palsonify-hoidon ajaksi.

## Hedelmällisyys

Ihmisiä koskevia tietoja paltusotiinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Vaikka eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia paritteluun tai hedelmällisyyteen, naarasrotilla raportoitiin lisääntymisparametreihin kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Palsonify-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ruoansulatuskanavan oireet ripuli (18 %), vatsakipu (7 %), pahoinvointi (5 %) ja vatsavaivat (3 %) olivat useimmin raportoidut paltusotiinin haittavaikutukset.

#### Haittavaikutustaulukko

Paltusotiinin turvallisuutta arvioitiin 169 aikuisella akromegaliapotilaalla kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa.

Yhteensä 233 potilasta sai paltusotiinia vaiheen 2 ja 3 akromegaliatutkimuksissa ja niiden avoimissa jatkotutkimuksissa. Paltusotiinihoidon mediaanikesto akromegaliapotilailla oli 65,4 viikkoa (vaihteluväli: 0,7–244,3 viikkoa).

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### **Taulukko 1: Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Yleisyys</b>
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyperglykemia	Yleinen
	Vähentynyt ruokahalu	Yleinen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Heitehuimaus	Melko harvinainen
Sydän	Sinusbradykardia <sup>a</sup>	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen
	Vatsakipu	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen
	Vatsavaivat	Yleinen
	Vatsan turpoaminen	Yleinen
	Oksentelu	Yleinen
Maksa ja sappi	Sappikivitauti	Yleinen
	Sappitiekivi	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Hiustenlähtö	Yleinen

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Yleisyys</b>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys	Yleinen

<sup>a</sup> Sinusbradykardia sisältää sinusbradykardian ja bradykardian.

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

#### *Bradykardia*

Bradykardiatapahtumia ilmeni 6 %:lla paltusotiinihoitoa saaneista potilaista. Tapahtumat olivat oireettomia eivätkä ne aiheuttaneet lääkehoidon keskeyttämistä. Tapahtumat ilmenivät potilailla, joilla oli tai ei ollut ollut aiemmin bradykardiaa, ja ne ilmenivät hoidon ensimmäisten kolmen kuukauden aikana. Selkeää annosriippuvaisuutta ei havaittu. Sykkeen keskimääräinen lasku oli 6 lyöntiä minuutissa (ks. kohta 4.4).

#### *Sappirakkoon liittyvät haittavaikutukset*

Satunnaistetuissa tutkimuksissa sappikivitäutiä ilmeni 6–9 kuukautta paltusotiinihoidon aloittamisen jälkeen. Kaikista potilaista, jotka saivat paltusotiinia kliinisessä kehitysohjelmassa, sappikivitäutiä esiintyi 4,7 %:lla ja sappitiekiviä 0,4 %:lla. Potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet somatostatiinireseptorin ligandihoitoa, sappikivitäutiä raportoitiin 8,3 %:lla (2/24) potilaista. Kukaan potilas ei keskeyttänyt paltusotiinihoitoa sappikivitäudin vuoksi (ks. kohta 4.4).

#### *Ruoansulatuselimistö*

Useimmat ruoansulatuselimistön haittavaikutukset ilmenivät ensimmäisten kahden kuukauden aikana paltusotiinihoidon aloittamisesta, olivat mediaanikestoltaan 4–12 päivää eikä yksikään ollut vakava. Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä, yksikään ei ollut vaikea, ja ne paranivat hoitoa jatkettaessa. Ruoansulatuselimistön haittavaikutukset eivät aiheuttaneet paltusotiinihoidon keskeyttämisiä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostukseen liittyvistä vaikutuksista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja, eikä paltusotiinin yliannostustapauksia ole havaittu. Eläimillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että yliannostus voi aiheuttaa bradykardiaa tai hypertensiota. Mikäli yliannostusta epäillään, elintoimintoja tukevassa hoidossa on huomioitava yliannostuksen aiheuttama mahdollinen bradykardia.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aivolisäkkeen ja hypotalamuksen hormonit sekä analogit, ATC-koodi: H01CB06

#### Vaikutusmekanismi

Samoin kuin luonnollinen somatostatiinihormoni (SST), paltusotiini estää voimakkaasti kasvuhormonin ja IGF-1:n erittymistä. Paltusotiinin farmakologinen vaikutus perustuu erittäin selektiiviseen somatostatiinireseptoriin 2 (SST2) sitoutumiseen (> 4 000-kertaisesti), ja aineella on vain vähän tai ei ollenkaan affiniteettia muihin SST-reseptorialatyyppeihin. Paltusotiini estää syklisen adenosinimonofosfaatin (cAMP) kertymistä ihmisen SST2-reseptorin aktivaation kautta lääkkeen (agonistin) keskimääräisellä pitoisuudella, joka aiheuttaa puolimaksimaalisen vasteen (EC<sub>50</sub>) 0,25 nM.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

Paltusotiini pienentää merkittävästi akromegaliapotilaiden IGF-1- ja kasvuhormonitasoja ja useissa tapauksissa normalisoi ne.

### *Sydämen elektrofysiologia*

Paltusotiinin 60 mg:n hoitoannoksen 4,6-kertaisella altistuksella ei havaittu kliinisesti merkittävää QTc-välin pitenemistä.

## Kliininen teho ja turvallisuus

Paltusotiinin teho ja turvallisuus aikuisten akromegaliapotilaiden hoidossa varmistettiin kahdessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmiä hyödyntävässä, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (PATHFNDR-2 ja PATHFNDR-1).

### *PATHFNDR-2-tutkimus*

Tähän 24 viikon pituiseen tutkimukseen (PATHFNDR-2) otettiin 111 aikuista akromegaliapotilasta, jotka eivät saaneet lääkettä ja jotka olivat biokemiallisesti kontrolloimattomia satunnaistamishetkellä. Potilaita joko ei ollut hoidettu lääkkeillä aiemmin tai he eivät olleet saaneet lääkettä seulontaa edeltävien 4 kuukauden aikana (lääkehoitoa saamattomien ryhmä) tai he saivat somatostatiinireseptorin ligandimonoterapiaa okreotidilla tai lanreotidilla ja keskeyttivät sen seulontajakson aikana (lääkityskatko-ryhmä). Lääkehoitoa saamattomilla IGF-1-tason piti olla  $\geq 1,3 \times$  normaalin ylärajan (ULN). Lääkityskatko-ryhmällä IGF-1-tason piti olla  $\geq 1,1 \times$  ULN ja sen oli nouseva vähintään 30 % seulontajakson aikana. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko paltusotiinia (N = 54) tai lumelääkettä (N = 57) 24 viikon hoitajakson ajan. Aloitusannos oli 20 mg/vrk kahden viikon ajan, ja annos voitiin suurentaa 40 mg:aan/vrk viikon 2 käynnillä siedettävyyden varmistuttua. Viikolla 6 annos voitiin suurentaa 60 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos tutkittava sietäi 40 mg:n annosta hyväksyttävästi, biokemiallinen kontrolli puolsi sitä ja viikon 4 IGF-1 oli  $> 0,9 \times$  ULN. Annoksen asteittainen pienentäminen oli sallittua koska tahansa tutkimuksen satunnaistetun kontrollivaiheen aikana, jos tutkittava ei sietänyt annosta. Viikon 12 jälkeen annos säilytettiin samana tutkimuksen satunnaistetun, kontrolloidun vaiheen päättymiseen asti (viikolle 24).

Potilaista 53 % oli naisia, 52 % valkoihoisia, 31 % aasialaisia, 3 % mustaihoisia tai afroamerikkalaisia, 9 % muita ja 5 % tuntematonta rotua. Sisäänottohetkellä keskimääräinen ikä oli 47 vuotta (9 % oli  $\geq 65$ -vuotiaita). Keskimääräinen kesto akromegaliadiagnoosista oli 87 kuukautta, ja 89 %:lle potilaista oli tehty aivolisäkeleikkaus keskimäärin 75 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista. Lähtötilanteen keskimääräinen IGF-1-taso oli  $2,3 \times$  ULN lääkettä saamattomilla potilailla ja  $1,5 \times$  ULN lääkityskatko-ryhmällä.

Ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin; 55,6 % paltusotiinia saaneista potilaista saavutti biokemiallisen kontrollin (IGF-1-taso  $\leq 1,0 \times$  ULN) viikolla 24 verrattuna 5,3 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista (p-arvo  $< 0,0001$ ).

Ensisijaisen päätetapahtuman saavuttamisen lisäksi paltusotiini tuotti tilastollisesti merkitsevän (p-arvo  $< 0,0001$ ) IGF-1-tason pienennyksen normaalitasolle sekä lääkettä saamattomilla (42,5 %) että lääkityskatko-ryhmällä (92,9 %) verrattuna lumelääkepotilaisiin huolimatta aiemmasta hoitohistoriasta (taulukko 2).

Analyysi IGF-1-arvon muutoksesta lähtötilanteesta viikolle 24 osoitti, että vaikka lähtötilanteen keskimääräiset IGF-1  $\times$  ULN -tasot olivat yhdenmukaisia paltusotiini- ja lumelääkepotilaisien välillä (2,0 ja 2,2), paltusotiini tuotti tilastollisesti merkitsevän eron (p-arvo  $< 0,0001$ ) verrattuna lumelääkepotilaisiin sekä lääkettä saamattomien ryhmässä että lääkityskatko-ryhmässä (taulukko 2).

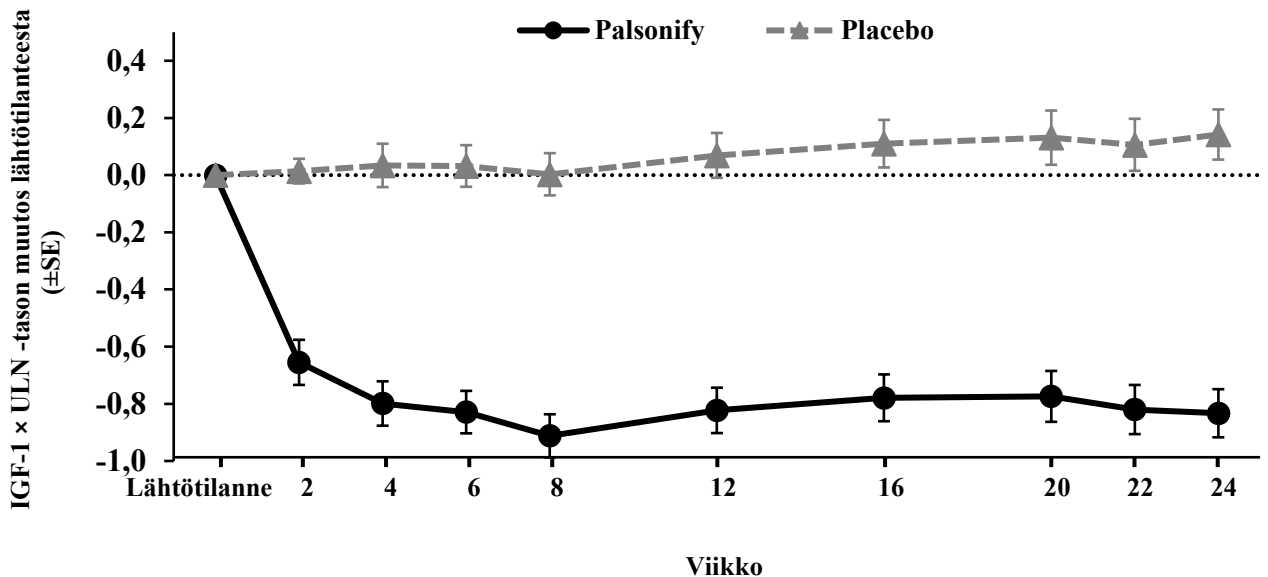
**Taulukko 2: PATHFNDR-2-tutkimuksen tehotulokset IGF-1-tasojen perusteella**

<b>IGF-1-tason normalisoituminen</b>	<b>paltusotiini (N = 54)</b>	<b>lumelääke (N = 57)</b>	<b>p-arvo</b>
IGF-1-tason $\leq 1,0 \times$ ULN saavuttaneiden osuus viikolla 24, n (%)	30 (55,6 %)	3 (5,3 %)	< 0,0001
Lääkehoitoa saamattomat tai aiemmin saaneet, n/N (%)	17/40 (42,5 %)	1/42 (2 %)	< 0,0001
Lääkehoitoa aiemmin saamattomat, n/N (%)	5/22 (22,7 %)	1/24 (4,2 %)	0,1509
Lääkehoitoa aiemmin saaneet, n/N (%)	12/18 (66,7 %)	0/18 (0)	< 0,0001
Lääkityskatkopotilaat, n/N (%)	13/14 (92,9 %)	2/15 (13,3 %)	< 0,0001
<b>IGF-1-tason muutos lähtötilanteesta</b>	<b>paltusotiini (N = 54)</b>	<b>lumelääke (N = 57)</b>	<b>p-arvo</b>
IGF-1-tason muutos lähtötilanteesta viikolla 24 ( $\times$ ULN), LS-keskiarvo (SE)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	< 0,0001
Lääkehoitoa saamattomat tai aiemmin saaneet, LS-keskiarvo (SE)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	< 0,0001
Lääkehoitoa aiemmin saamattomat, LS-keskiarvo (SE)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	< 0,0001
Lääkehoitoa aiemmin saaneet, LS-keskiarvo (SE)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	< 0,0001
Lääkityskatkopotilaat, LS-keskiarvo (SE)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	< 0,0001

IGF-1 viikolla 24 perustuu kahden viimeisen, viikoilla 22 ja 24 tehdyn IGF-1-mittauksen keskiarvoon. Kun toinen kahdesta viimeisestä IGF-1-mittauksesta puuttui, käytettiin vain yhtä arvoa. Viikko 24 on tutkimuksen satunnaistetun, kontrolloidun osan loppu. Jos potilas sai salvage-hoitoa, käytettiin viimeistä arviointia ennen salvage-hoitoa.

IGF-1 = insuliinin kaltainen kasvutekijä 1, LS = pienin neliösumma, SE = keskivirhe, ULN = normaalin yläraja.

Paltusotiinihoito tuotti noin 37 %:n pienennyksen IGF-1-tasossa 4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, ja tämä vaikutus säilyi hoitajakson loppuun asti (kuva 1).



**Kuva 11: IGF-1 (× ULN) -tason LS-keskiarvon muutos (±SE) lähtötilanteesta käynneittäin kaikkien potilaiden osalta PATHFNDR-2-tutkimuksessa**

Populaatio sisältää kaikki satunnaistetut potilaat moni-imputointimenetelmien perusteella. IGF-1 = insuliinin kaltainen kasvutekijä 1, LS = pienin neliösumma, SE = keskivirhe, ULN = normaalin yläraja.

Analyysi satunnaistamisesta kuluneesta ajasta vasteen muodostumiseen osoitti, että 59 % paltusotiinihoitoa saaneista potilaista saavutti tutkimuksen aikana IGF-1-normaalitason verrattuna 9 %:iin lumelääkettä saaneista. Suurin osa IGF-1-normalisointitapahtumista havaittiin hoidon ensimmäisten neljän viikon aikana. Nämä tulokset ovat yhdenmukaisia päätetapahtuma-analyysin kanssa, jossa osoitettiin vasteen jatkuminen suurimmalla osalla paltusotiinihoitoa saaneista potilaista viikon 24 loppuun asti.

**Taulukko 3: Niiden PATHFNDR-2-tutkimuksen potilaiden osuus, joilla IGF-1-taso oli < 1,3 × ULN**

IGF-1 < 1,3 × ULN	paltusotiini (N = 54)	lumelääke (N = 57)	p-arvo
IGF-1-tason < 1,3 × ULN saavuttaneiden osuus viikolla 24, n (%)	36 (66,7 %)	8 (14 %)	< 0,0001
Lääkehoitoa saamattomat tai aiemmin saaneet, n/N (%)	22/40 (55 %)	4/42 (9,5 %)	< 0,0001
Lääkehoitoa aiemmin saamattomat, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	2/24 (8,3 %)	0,0495
Lääkehoitoa aiemmin saaneet, n/N (%)	14/18 (77,8 %)	2/18 (11,1 %)	0,0001
Lääkityskatkopotilaat, n/N (%)	14/14 (100 %)	4/15 (26,7 %)	< 0,0001

IGF-1 viikolla 24 perustuu kahden viimeisen, viikoilla 22 ja 24 tehdyn IGF-1-mittauksen keskiarvoon. Kun toinen kahdesta viimeisestä IGF-1-mittauksesta puuttui, käytettiin vain yhtä arvoa. Viikko 24 on tutkimuksen satunnaistetun, kontrolloidun osan loppu. Jos potilas sai salvage-hoitoa, käytettiin viimeistä arviointia ennen salvage-hoitoa.

IGF-1 = insuliinin kaltainen kasvutekijä 1, ULN = normaalin yläraja.

Paltusotiinin vaikutusmekanismin mukaisesti viikolla 24 kasvuhormonin tavoitetason < 1,0 ng/ml oli saavuttanut 57,4 % paltusotiinihoitoa saaneista potilaista verrattuna 17,5 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista (p-arvo < 0,0001) (taulukko 4).

**Taulukko 4: Niiden PATHFNR-2-tutkimuksen potilaiden osuus, joilla kasvuhormonitaso oli <math>1,0 \times \text{ULN}</math>**

Kasvuhormoni <math>1,0 \times \text{ULN}</math>	paltusotiini (N = 54)	lumelääke (N = 57)	p-arvo
Kasvuhormonitason <math>1,0 \times \text{ULN}</math> saavuttaneiden osuus viikolla 22, n (%)	31 (57,4 %)	10 (17,5 %)	< 0,0001
Lääkehoitoa saamattomat tai aiemmin saaneet, n/N (%)	21/40 (52,5 %)	3/42 (7,1 %)	< 0,0001
Lääkehoitoa aiemmin saamattomat, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	1/24 (4,2 %)	0,0148
Lääkehoitoa aiemmin saaneet, n/N (%)	13/18 (72,2 %)	2/18 (11,1 %)	0,0005
Lääkityskatkopotilaat, n/N (%)	10/14 (71,4 %)	7/15 (46,7 %)	0,3297

GH = kasvuhormoni, ULN = normaalin yläraja.

PATHFNR-2-tutkimuksessa mitattiin kliinisten oireiden vaikeusastetta seitsemän akromegaliaan liittyvän oireen osalta (päänsärky, nivelkipu, hikoilu, väsymys, jalkojen heikkous, turvotus ja tunnottomuus tai pistely) käyttämällä akromegalian oirepäiväkirjaa, jossa kunkin oireen pisteet olivat 0 (ei oireita) – 10 (pahimmat oireet). Alustava vaihteluväli, jolla luonnehdittiin akromegaliaoirepäiväkirjan yhteispisteiden potilaskohtaisen muutoksen merkittävyyttä, oli –4...–6 pisteen paraneminen tai huononeminen 70 kokonaispisteestä. Lähtötilanteessa potilailla oli lieviä tai keskivaikeita oireita. Oirepäiväkirjan kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta viikolle 24 osoittaa tilastollisesti merkitsevän –2,669 pisteen parannuksen paltusotiinihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkehoitoa saaneiden potilaiden 2,754 pisteen pahentumiseen (p-arvo = 0,0039). Lääkehoitoa saamattomilla tai aiemmin hoidetuilla potilailla, jotka saivat paltusotiinia, oirepäiväkirjan pisteet paranivat –4,187 pisteellä verrattuna lumelääkettä saaneiden potilaiden 0,163 pisteen pahentumiseen. Lääkekatkopotilailla paltusotiinia saaneilla havaittiin –1,610 pisteen parannus verrattuna lumelääkettä saaneiden potilaiden 5,777 pisteen pahentumiseen (taulukko 5).

**Taulukko 5: Oirepäiväkirjan kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta viikolle 24 PATHFNR-2-tutkimuksessa**

	paltusotiini (N = 54)	lumelääke (N = 57)	Hoitoero (95 %:n CI)	p-arvo
<b>Oirepäiväkirjan kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta viikolle 24</b>				
LS-keskiarvo (SE)	–2,669 (± 1,422)	2,754 (± 1,364)	–5,423 (–9,070; –1,776)	0,0039
Lääkehoitoa saamattomat tai aiemmin saaneet	–4,187 (± 1,605)	0,163 (± 1,565)	–4,349 (–8,831; 0,132)	0,0570
Lääkehoitoa aiemmin saamattomat	–3,189 (± 1,976)	2,669 (± 1,848)	–5,868 (–11,336; –0,380)	0,0367
Lääkehoitoa aiemmin saaneet	–5,344 (± 2,547)	–3,381 (± 2,621)	–1,963 (–9,44; 5,518)	0,5967
Lääkityskatkopotilaat	–1,610 (± 2,209)	5,777 (± 2,054)	–7,387 (–13,638; –1,137)	0,0224

Viikko 24 on tutkimuksen satunnaistetun, kontrolloidun osan loppu. Jos potilas sai salvage-hoitoa, käytettiin viimeistä arviointia ennen salvage-hoitoa. Oirepäiväkirjan kokonaispisteet lähtötilanteessa ovat 7 oireen (päänsärky, nivelkipu, hikoilu, väsymys, jalkojen heikkous, turvotus ja puutumisen tai kihelmöinti) viikoittaisen keskiarvon summa päivänä 1 tai ennen sitä ja oirepäiväkirjan kokonaispisteet lähtötilanteen jälkeen ovat näiden oireiden viikoittaisen keskiarvon summa aikataulunmukaisena käyntipäivänä tai ennen sitä (käyntipäivä mukaan laskettuna). Lähtötilanteessa oirepäiväkirjan kokonaispisteiden keskiarvo oli 17,48 paltusotiiniryhmässä ja 15,54 lumelääkeryhmässä.

CI = luottamusväli, LS = pienin neliösumma, SE = keskivirhe.

Oirepäiväkirjan yksittäisten oireiden pistemuutokset lähtötilanteesta viikolle 24 osoittivat kaikkien potilaiden osalta kaikissa seitsemässä oireessa trendin paltusotiinin hyväksi. Viiden oireen osalta ero oli tilastollisesti merkitsevä (päänsärky, hikoilu, väsymys, jalkojen heikkous, turvotus;  $p < 0,05$ ).

Pienimmän neliösumman keskiarvo ( $\pm$ SE) häiritsevimpien oireiden muutokselle lähtötilanteesta hoidon päättymiseen asti oli  $-0,553 (\pm 0,4219)$  paltusotiiniryhmässä ja  $0,357 (\pm 0,3770)$  lumelääkeryhmässä. Hoitoero oli  $-0,910$  (95 %:n CI:  $-1,976; 0,157$ ) paltusotiinin eduksi (nimellinen  $p = 0,0935$ ).

Havaittu turvallisuus- ja siedettävyysoireprofiili pysyi muuttumattomana (ks. kohta 4.8) ja hoidon kliiniset hyödyt säilyivät potilailla, jotka saivat meneillään olevassa avoimessa PATHFNR-2-jatkotutkimuksessa hoitoa 120 viikon ajan.

#### *PATHFNR-1-tutkimus*

Tähän 36 viikon pituiseen tutkimukseen (PATHFNR-1) otettiin 58 potilasta, jotka olivat biokemiallisesti kontrollissa injektoitavalla pitkävaikutteisella oktreotidillä tai lanreotidillä toteutetulla somatostatiinireseptorin ligandihoidolla. Kaikkien potilaiden piti olla biokemiallisesti kontrollissa (määritelmänä IGF-1-taso  $\leq 1,0 \times$  ULN) seulonnassa ja satunnaistamishetkellä. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko paltusotiinia ( $N = 30$ ) tai lumelääkettä ( $N = 28$ ) 36 viikon hoitojakson ajan. Annosta voitiin suurentaa asteittain 40 mg:sta enintään 60 mg:aan IGF-1-arvon perusteella tai annosta voitiin pienentää siedettävyyden perusteella. Viikon 24 jälkeen paltusotiiniannos säilytettiin samana satunnaistetun, kontrolloidun vaiheen päättymiseen asti (viikolle 36).

Potilaista 55 % oli naisia, 72 % valkoihoisia, 3 % aasialaisia, 5 % mustaihoisia tai afroamerikkalaisia, 12 % muita ja 7 % tuntematonta rotua. Sisäänottohetkellä keskimääräinen ikä oli 55 vuotta (28 % oli  $\geq 65$ -vuotiaita). Keskimääräinen kesto akromegaliadiagnoosista oli 155 kuukautta, ja 86 %:lle potilaista oli tehty aivolisäkeleikkaus keskimäärin 138 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista. Lähtötilanteen keskimääräinen IGF-1-taso oli  $0,83 \times$  ULN ja lähtötilanteen keskimääräinen kasvuhormonin taso 0,90 ng/ml. Mukaan otetuista potilaista 59 %:a oli hoidettu aiemmin oktreotidillä ja 41 %:a lanreotidillä. Suurin osa tutkimukseen otetuista potilaista käytti keskisuurta tai suurta annosta hyväksytyä somatostatiinireseptorin ligandihoidoa ennen seulontaa.

Ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin; 83,3 % paltusotiinia saaneista potilaista säilytti biokemiallisen kontrollin (IGF-1-taso  $\leq 1,0 \times$  ULN) viikolla 36 verrattuna 3,6 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista (taulukko 6).

**Taulukko 6: PATHFNR-1-tutkimuksen tehotulokset IGF-1-tasojen perusteella**

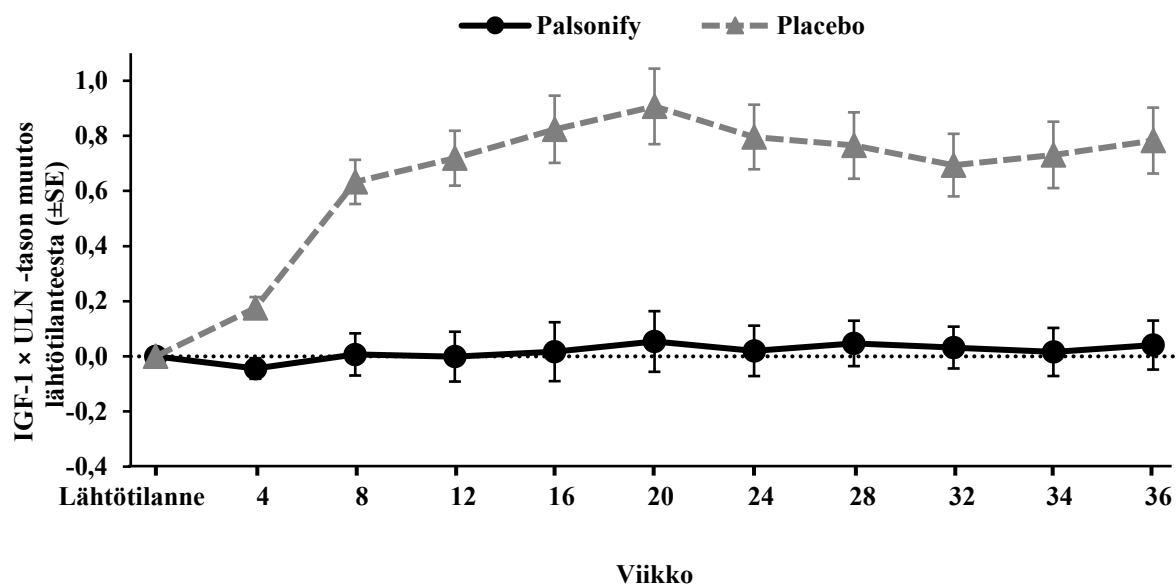
<b>IGF-1-tason normalisoituminen</b>	<b>paltusotiini (N = 30)</b>	<b>lumelääke (N = 28)</b>	<b>p-arvo</b>
IGF-1-vasteen (IGF-1-taso $\leq 1,0 \times$ ULN) säilyttäneiden osuus viikolla 36, n (%)	25 (83,3 %)	1 (3,6 %)	< 0,0001
<b>IGF-1-tason muutos lähtötilanteesta</b>	<b>paltusotiini (N = 30)</b>	<b>lumelääke (N = 28)</b>	<b>p-arvo</b>
IGF-1-tason muutos lähtötilanteesta viikolla 36 ( $\times$ ULN), LS-keskiarvo (SE)	0,042 ( $\pm 0,093$ )	0,833 ( $\pm 0,096$ )	< 0,0001

Viikko 36 on tutkimuksen satunnaistetun kontrolloidun osan loppu. Jos potilas sai salvage-hoitoa, käytettiin viimeistä arviointia ennen salvage-hoitoa.

IGF-1 = insuliinin kaltainen kasvutekijä 1, LS = pienin neliösumma, SE = keskivirhe, ULN = normaalin yläraja.

Paltusotiini tuotti vakaat IGF-1-tasot potilailla, jotka vaihtoivat aiemmasta somatostatiinireseptorin ligandihoidosta, ja tasot säilyivät 36 viikon hoitojakson loppuun asti (IGF-1  $\times$  ULN:  $0,04 \pm 0,093$ ).

Lumelääkettä saamaan satunnaistetuilla potilailla näkyi päinvastoin IGF-tasojen nousu ( $IGF-1 \times ULN$ :  $0,83 \pm 0,096$ ) viikolla 36, ja ryhmien välinen ero hoitojakson lopussa oli tilastollisesti merkitsevä (p-arvo  $< 0,0001$ ) (kuva 2).



**Kuva 2: IGF-1 ( $\times ULN$ ) -tason LS-keskiarvon muutos ( $\pm SE$ ) lähtötilanteesta käynneittäin kaikkien potilaiden osalta PATHFNR-1-tutkimuksessa**

Populaatio sisältää kaikki satunnaistetut potilaat moni-imputointimenetelmien perusteella. IGF-1 = insuliinin kaltainen kasvutekijä 1, LS = pienin neliösumma, SE = keskivirhe, ULN = normaalin yläraja.

Viikolla 34 kasvuhormonin tavoitetason  $< 1,0$  ng/ml oli säilyttänyt 87 % paltusotiinihoitoa saaneista, lähtötilanteessa kontrollissa olleista potilaista verrattuna 28 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista (p-arvo  $< 0,0003$ ).

PATHFNR-1-tutkimuksessa mitattiin kliinisten oireiden vaikeusastetta seitsemän akromegaliaan liittyvän oireen osalta (päänsärky, nivelkipu, väsymys, jalkojen heikkous, turvotus ja puutumisen tai kihelmöinti) käyttämällä akromegalian oirepäiväkirjaa. Alustava vaihteluväli, jolla luonnehdittiin akromegaliaoirepäiväkirjan yhteispisteiden potilaskohtaisen muutoksen merkittävyyttä, oli  $-4 \dots -6$  pisteen paraneminen tai huononeminen 70 kokonaispisteestä. Lähtötilanteessa potilailla oli lieviä tai keskivaikeita oireita. Oirepäiväkirjan kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta viikolle 36 osoittaa  $-0,606$  pisteen parannuksen paltusotiinihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkehoitoa saaneiden potilaiden 4,558 pisteen pahentumiseen (p-arvo = 0,0216) (taulukko 7).

**Taulukko 7: Oirepäiväkirjan kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta viikolle 36 PATHFNR-1-tutkimuksessa**

	paltusotiini (N = 30)	lumelääke (N = 28)	Hoitoero (95 %:n CI)	p-arvo
<b>Oirepäiväkirjan kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta viikolle 36</b>				
LS-keskiarvo (SE)	-0,606 ( $\pm 1,504$ )	4,558 ( $\pm 1,593$ )	-5,164 (-9,536; -0,792)	0,0216

Viikko 36 on tutkimuksen satunnaistetun kontrolloidun osan loppu. Jos potilas sai salvage-hoitoa, käytettiin viimeistä arviointia ennen salvage-hoitoa. Oirepäiväkirjan kokonaispisteet lähtötilanteessa ovat 7 oireen (päänsärky, nivelkipu, hikoilu, väsymys, jalkojen heikkous, turvotus ja puutumisen tai kihelmöinti) viikoittaisen keskiarvon summa päivänä 1 tai ennen sitä ja oirepäiväkirjan kokonaispisteet lähtötilanteen jälkeen ovat näiden oireiden viikoittaisen keskiarvon summa aikataulunmukaisena käyntipäivänä tai ennen sitä (käyntipäivä mukaan laskettuna). Lähtötilanteessa

oirepäiväkirjan kokonaispisteiden keskiarvo oli 13,21 paltusotiiniryhmässä ja 10,86 lumelääkeryhmässä.

CI = luottamusväli, LS = pienin neliösumma, SE = keskivirhe.

Oirepäiväkirjan yksittäisten oireiden pistemuutokset lähtötilanteesta viikolle 36 osoittivat kaikissa seitsemässä oireessa trendin paltusotiinin hyväksi. Kahden oireen osalta ero oli tilastollisesti merkitsevä (nivelkipu ja puutumisen tai kihelmöinti;  $p < 0,05$ ). Mikään yksittäinen oirepäiväkirjan kohta ei vaikuttanut vallitsevasti oirepäiväkirjan kokonaispisteisiin, mikä osoitti, että kaikki akromegalian oireet paranivat ja vakautuivat paltusotiinihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

Pienimmän neliösumman keskiarvo ( $\pm$ SE) häiritsevimpien oireiden muutokselle lähtötilanteesta hoidon päättymiseen asti oli  $-0,553 (\pm 0,360)$  paltusotiiniryhmässä ja  $0,617 (\pm 0,381)$  lumelääkeryhmässä. Hoitoero oli  $-1,147$  (95 %:n CI:  $-2,199; -0,094$ ) paltusotiinin eduksi (nimellinen  $p = 0,0335$ ).

Havaittu turvallisuus- ja siedettävyysofiili pysyi muuttumattomana (ks. kohta 4.8) ja hoidon kliiniset hyödyt säilyivät potilailla, jotka saivat meneillään olevassa avoimessa PATHFNR-1-jatkotutkimuksessa hoitoa 120 viikon ajan.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Palsonify-valmisteen käytöstä akromegalian hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Terveillä tutkittavilla suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeinen  $T_{max}$ -mediaaniarvo oli 1,4–2,0 h (taulukko 8). Vakaassa tilassa 60 mg:n annoksen jälkeen paltusotiinin geometrinen  $C_{max}$ -keskiarvo (geometrinen %CV) oli 290 (67,5) ng/ml ja geometrinen  $AUC_{0-24}$ -keskiarvo (geometrinen %CV) 2 890 (63,5) ng\*h/ml. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä kertymissuhteet olivat 1,31  $C_{max}$ -arvon osalta ja 1,55  $AUC_{0-24}$ -arvon osalta. Vakaa tila saavutetaan 1 viikossa. Terveiden vapaaehtoisten farmakokinetiikka on samankaltainen kuin akromegaliapotilaiden.

### **Taulukko 8: Paltusotiinikerta-annoksen altistusparametrit, kun annoksen jälkeen pidetään 1 tunnin paasto**

	<b>20 mg</b>	<b>40 mg</b>	<b>60 mg</b>
$C_{max}$ (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)

Tiedot on esitetty geometrisinä keskiarvoina (geometrinen %CV), lukuun ottamatta  $T_{max}$ -arvoa, joka on esitetty mediaanina (vaihteluväli).

$AUC_{0-24}$  = plasmapitoisuus-aikakäyrän alapuolinen pinta-ala ajalta 0–24 tuntia,  $C_{max}$  = plasman suurin (huippu-) lääkeainepitoisuus,  $T_{max}$  = aika plasman suurimman (huippu-) lääkeainepitoisuuden saavuttamiseen lääkkeen annon jälkeen

Kalvopäällysteisten paltusotiinitablettien absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 51 %.

*Ruoan vaikutus imeytymiseen, kun lääke otetaan suun kautta*

Verrattuna paastotilassa ottamiseen paltusotiinin ottaminen runsasrasvaisen aterian yhteydessä pienensi AUC-arvoa 85 % ja  $C_{\max}$ -arvoa 81 %. Paltusotiinin ottaminen vähärasvaisen aterian yhteydessä pienensi AUC-arvoa 72 % ja  $C_{\max}$ -arvoa 68 %.

### Jakautuminen

Kalvopäällysteisten paltusotiinitablettien näennäinen jakautumistilavuus ( $V_z/F$ ) on 406 l. Paltusotiini sitoutuu plasman proteiineista suuressa määrin sekä albumiiniin (> 99 %) että happamaan alfa-1-glykoproteiiniin (> 98 %). Veren ja plasman välinen suhde oli lähellä yhtä.

### Metabolia

Paltusotiini metaboloituu pääasiassa maksavälitteisesti glukuronidaatiolla ja oksidaatiolla. *In vitro* pääasiallinen metaboliareitti oli glukuronidaatio, joka oli ensisijaisesti UGT1A1- ja UGT1A9-välitteistä. Oksidaatio oli toissijainen reitti, ja sitä katalysoivat pääasiassa CYP3A4/5 sekä vähäisemmissä määrin CYP2D6. Paltusotiini on P-gp:n substraatti. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, ettei UGT1A1:n inhibition odoteta lisäävän paltusotiinialtistusta kliinisesti merkittävässä määrin.

### Eliminaatio

Maksimipitoisuuksien saavuttamisen jälkeen paltusotiinin ilmeinen terminaalinen puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) oli 25,5 tuntia, mikä tukee antoa kerran päivässä. Kalvopäällysteisten paltusotiinitablettien ilmeinen puhdistuma on 11,0 l/h.

Radioleimatus paltusotiinin suun kautta annon jälkeen erittyminen ulosteeseen oli vallitseva eliminaatioreitti. Radioaktiivisesta kokonaisannoksesta 90 % erittyi ulosteeseen ja 3,9 % virtsaan. Muuttumaton paltusotiini oli eritteiden suurin komponentti.

### Lineaarisuus

Terveillä tutkittavilla paltusotiinin altistus oli suhteessa annoksen suurenemiseen annoksilla 20–120 mg. Akromegaliapotilailla havaittiin keskimääräisen vakaan tilan pienimmän pitoisuuden ilmeistä suurenemista enintään 60 mg:n annoksilla kerran vuorokaudessa.

### Erityisryhmät

*Ikä, paino, sukupuoli, rotu ja UGT1A1-polymorfismi*

Sukupuolella ja UGT1A1-polymorfismilla ei ole kliinisesti oleellista vaikutusta paltusotiinin farmakokinetiikkaan. Paltusotiinin annosta ei tarvitse muuttaa näiden tekijöiden perusteella.

Populaatiofarmakokinetiikka-analyysin perusteella iällä (290 iältään 18–65-vuotiaasta tutkittavaa [92 %] ja 25 iästä tutkittavaa [8 %], joista 20 oli iältään 65–74 vuotta ja 5 iältään 75–84 vuotta [vähintään 85-vuotiaita ei ollut] ei ollut kliinisesti oleellista vaikutusta paltusotiinin farmakokinetiikkaan.

Populaatiofarmakokinetiikka-analyysin perusteella painolla (keskiarvo: 76 kg; mediaani: 73 kg; kvartiiliväli: 65–85 kg; min: 45 kg; maks: 138 kg) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta paltusotiinialtistukseen.

Populaatiofarmakokinetiikka-analyysin perusteella (196 valkoihoista, 12 mustaihoista tai afroamerikkalaista, 17 kiinalaista, 35 japanilaista, 48 muuta rotua olevaa ja 7 rodultaan tuntematonta) rodulla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta paltusotiinialtistukseen.

### *Maksan vajaatoiminta*

Tutkimuksessa, jossa verrattiin lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia tutkittavia henkilöihin, joilla oli normaali maksan toiminta, ei havaittu muutoksia paltusotiinialtistuksessa. Annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Koska munuaispuhdistumalla on vain vähäinen rooli paltusotiinin eliminaatiossa ihmisillä, erillistä munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevaa farmakokinetiikkatutkimusta ei tehty. Populaatiofarmakokinetiikka-analyysissä, johon sisältyi 279 munuaistoiminnaltaan normaalia (eGFR  $\geq$  90 ml/min), 32 lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa (eGFR 60 – < 90 ml/min) ja 4 keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa (eGFR 30 – < 60 ml/min) tutkittavaa, munuaisten toiminnalla ei ollut merkittävää vaikutusta paltusotiinialtistukseen. Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Akuutin ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

### Lisääntymis- tai kehitystoksisuus

Rottien hedelmällisyys- ja varhaisalkiokehitystutkimuksissa, joissa käytetyt annokset olivat enintään 500 mg/kg/vrk (18 kertaa 60 mg:n kliininen annos AUC-arvon perusteella), paltusotiinin vaikutusta paritteluun tai hedelmällisyyteen ei havaittu. Tällä annostasolla naarailla kuitenkin havaittiin keltarauhasten ja implantointikohtien vähenemistä sekä implantointia edeltävien alkionmenetysten lisääntymistä, mikä johti pienempään elävien alkioiden määrään. Näitä löydöksiä ei raportoitu enintään 75 mg/kg/vrk:n annoksilla (5 kertaa 60 mg:n kliininen annos AUC-arvon perusteella).

Rottien ja kaniinien alkio-sikiökehitystutkimuksissa, joissa annoksena oli enintään 500 mg/kg/vrk (rotta) ja 75 mg/kg/vrk (kaniini), ei havaittu näyttöä teratogeenisista vaikutuksista (enintään 11 [rotta] ja 5,2 kertaa [kaniini] 60 mg:n kliininen annos AUC-arvon perusteella). Kaniineilla suurin annos aiheutti emon toksisuuteen (syömisestä vähentymiseen ja painon laskuun) liittyvää tiineyden keskeytymisten lisääntymistä sekä sikiöiden keskipainon laskua. Tätä ei havaittu annoksella 25 mg/kg/vrk (2,9 kertaa 60 mg:n kliininen annos AUC-arvon perusteella).

Rottien pre- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin painon laskua esivieroituksen ja jälkivieroituksen kehitysjaksoilla annoksella 500 mg/kg/vrk, mikä oli suurin testattu annos. Hoitoon liittyviä vaikutuksia sukupuoliseen kypsyymiseen, neurobehavioraaliseen toimintaan tai lisääntymistoimintaan ei ilmennyt ensimmäisessä poikuesukupolvessa (F1) millään annostasolla. Paltusotiinin erittymistä emon maitoon havaittiin: maidon ja plasman pitoisuussuhde oli 2,4–3,8-kertainen 4 tuntia annoksen antamisen jälkeen imetyspäivänä 20.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Kopovidoni  
Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti  
Mannitoli (E 421)

## Kalvopäällyste

*Palsonify 20 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Triasetiini (E 1518)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Punainen rautaoksidi (E 172)

*Palsonify 30 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Triasetiini (E 1518)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Lämpösinetöity, valkoinen, suurtiheyspolyetyleenistä (HDPE) valmistettu pullo, jossa on valkoinen, polypropyleenista (PP) valmistettu turvasuljin.

Yksi pullo sisältää 60 kalvopäällysteistä tablettia ja piidioksidigeeliä kuivatusaineena.

Yksi kotelo sisältää yhden pullon.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

Barbara Strozzi laan 201

1083HN Amsterdam

Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/26/2021

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu/en>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS – 20 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Palsonify 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
paltusotiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg paltusotiinia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta. Niele tabletit kokonaisina.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/26/2021 60 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Palsonify 20 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI – 20 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Palsonify 20 mg tabletit  
paltusotiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 20 mg paltusotiinia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletit  
60 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/26/2021 60 tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS – 30 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Palsonify 30 mg kalvopäällysteiset tabletit  
paltusotiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg paltusotiinia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit  
60 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/26/2021 60 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Palsonify 30 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI – 30 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Palsonify 30 mg tabletit  
paltusotiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 30 mg paltusotiinia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletit  
60 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/26/2021 60 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Palsonify 20 mg kalvopäällysteiset tabletit Palsonify 30 mg kalvopäällysteiset tabletit paltusotiini

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Palsonify on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Palsonify-valmistetta
3. Miten Palsonify-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Palsonify-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Palsonify on ja mihin sitä käytetään**

Palsonify-valmisteen vaikuttava aine on paltusotiini. Sen vaikutus kohdistuu elimistössäsi olevan luontaisen somatostatiinihormonin reseptoriin, mikä vähentää aivolisäkekasvaimesta johtuvaa kasvuhormonin tuotantoa.

Palsonify-valmistetta käytetään aikuisille akromegalian hoitoon.

Akromegalia on harvinainen sairaus. Useimmiten sen aiheuttaa hyvänlaatuinen kasvain aivolisäkkeeksi kutsutussa pienessä aivoissa sijaitsevassa rauhasessa. Tämä kasvain saa rauhasen vapauttamaan liikaa kasvuhormonia. Tämä ylimääräinen kasvuhormoni aiheuttaa oireita, kuten käsien tai jalkojen suurenemista, päänsärkyä, liikkahikoilua, puutumista käsissä ja jaloissa, väsymystä ja nivelkipua.

Palsonify-valmisteen vaikuttava aine, paltusotiini, estää kasvuhormonin vapautumista aivolisäkkeestä kiinnittymällä somatostatiinireseptoreihin. Tämän odotetaan lievittävän akromegalian oireita.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Palsonify-valmistetta**

**Älä ota Palsonify-valmistetta**

- jos olet allerginen paltusotiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

## **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Palsonify-valmistetta tai hoidon aikana, jos sinulla on seuraavia:

- Sydänvaivat: Palsonify voi vaikuttaa syketiheyteen (ks. kohta 2 Muut lääkevalmisteet ja Palsonify).
- Sappirakkovaivat: Palsonify voi aiheuttaa sappikivien muodostumista (mihin liittyy äkillinen kipu ylävatsan oikeassa osassa, äkillinen kipu oikeassa olkapäässä tai lapaluiden välissä, ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus tai vaalea uloste).
- Diabetes: Palsonify voinostaa verensokeritasoa. Siksi lääkäri saattaa suositella verensokerin seuraamista ja diabeteshoitoa (ks. kohta 2 Muut lääkevalmisteet ja Palsonify).
- Nykyinen tai aiempi B12-vitamiinin puutos. Somatostatiinireseptoriin kohdistuvat lääkkeet voivat pienentää veren B12-vitamiinipitoisuutta, joten lääkäri haluaa ehkä tarkistaa B12-vitamiiniarvosi säännöllisesti Palsonify-hoidon aikana.

## Seuranta hoidon aikana

Aivolisäkkeen kasvaimet, jotka aiheuttavat kasvuhormonin liikatuotantoa ja johtavat akromegaliaan, voivat joskus laajentua, mikä saattaa aiheuttaa vakavia komplikaatioita, kuten näköongelmia. Lääkäri seuraa sinua kasvaimen laajentumisen merkkien ja oireiden varalta, kun saat Palsonify-hoitoa. Jos havaitaan näyttöä kasvaimen laajenemisesta, lääkäri saattaa määrätä eri hoitoa.

Lääkäri tarkistaa säännöllisesti kilpirauhasesi toiminnan hoidon aikana.

## **Lapset ja nuoret**

Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille. Ei tiedetä, onko lääke turvallinen tai tehokas tässä ikäryhmässä.

## **Muut lääkevalmisteet ja Palsonify**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä, koska niiden vaikutus tai haittavaikutukset saattavat muuttua, kun niitä käytetään yhdessä Palsonify-valmisteen kanssa. Jos otat näitä lääkkeitä, lääkärin on ehkä muutettava niiden annosta:

- beetasalpaajiksi kutsutut lääkkeet (esim. atenololi, metoprololi, karvediloli, nebivololi) ja sydänglykosidit (esim. digoksiini), joita käytetään korkean verenpaineen tai sydänsairauksien hoitoon
- fluoksetiini (masennuslääke)
- dekstrometorfaani (yskänlääke)
- takrolimuusi (estää elinsiirteen hylkimistä)
- insuliini tai muut diabeteslääkkeet.

Kerro lääkärille, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä, koska ne voivat heikentää Palsonify-valmisteen tehoa vähentämällä veressä olevaa Palsonify-valmisteen määrää:

- karbamatsepiini ja fenytoiini (kohtausten ja epilepsian hoitoon)
- apalutamidi (eturauhassyövän hoitoon)
- efavirentsi (HIV:n hoitoon)
- prednisoni (auttaa vaimentamaan elimistön immuunijärjestelmää)
- lansopratsoli ja samantapaiset lääkkeet (mahan liikkahapaisuuden hoitoon).

Kerro lääkärille, jos otat seuraavaa lääkettä, koska Palsonify voi heikentää sen tehoa. Jos otat tätä lääkettä, lääkärin on ehkä muutettava sen annosta:

- syklosporiini (käytetään estämään elinsiirteen hylkimistä ja vaikeiden ihosairauksien sekä vaikean silmä- ja niveltulehduksen hoitoon).

Jos et ole varma, koskevatko yllä mainitut sinua, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä Palsonify-valmistetta, jos olet raskaana.

Ei tiedetä, erittykö Palsonify äidinmaitoon. Palsonify-hoidon aikana ei saa imettää.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää tehokasta ehkäisyä Palsonify-hoidon aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Palsonify-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **3. Miten Palsonify-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Palsonify on saatavana kalvopäällysteisinä tabletteina, jotka otetaan suun kautta. Jos otat lääkettä ensimmäistä kertaa akromegaliaan, suositeltu aloitusannos on 20 mg kerran vuorokaudessa. Jos tämä ei ole ensimmäinen kerta, kun otat lääkettä akromegaliaan, suositeltu aloitusannos on 40 mg kerran vuorokaudessa.

Lääkäri tarkistaa oireesi ja insuliinin kaltaiseksi kasvutekijäksi kutsutun aineen pitoisuuden vähintään 2–4 hoitoviikon jälkeen, jotta hoitovasteesi voidaan määrittää. Tarvittaessa lääkäri voi suurentaa annoksen 60 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Lääkäri voi väliaikaisesti pienentää annosta 20 mg:lla sen perusteella, miten hyvin siedät hoitoa.

Lääkäri voi väliaikaisesti suurentaa paltusotiiniannosta, jos käytät muita lääkevalmisteita (ks. kohta Muut lääkevalmisteet ja Palsonify).

Niele tabletit kokonaisina vesilasillisen kera tyhjään vatsaan vähintään 6 tuntia aterian jälkeen (esim. yöpaaston jälkeen) ja vähintään 1 tunti ennen seuraavaa ateriaa.

### **Jos otat enemmän Palsonify-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut enemmän Palsonify-valmistetta kuin sinun pitäisi, lopeta lääkkeen ottaminen ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

### **Jos unohdat ottaa Palsonify-valmistetta**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen. Jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavalliseen tapaan seuraavana päivänä.

### **Jos lopetat Palsonify-valmisteen oton**

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Lääkäri voi keskeyttää Palsonify-hoidon, kunnes oireesi paranevat, ja/tai pienentää käyttämäsi annosta.

### **Hyvin yleiset (yli 1 käyttäjällä 10:stä)**

- ripuli.

### **Yleiset** (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- korkea verensokeritaso (hyperglykemia)
- vähentynyt ruokahalu
- päänsärky
- hidas syke (sinusbradykardia)
- vatsakipu
- pahoinvointi
- vatsavaivat
- vatsan turvotus
- oksentelu
- sappikivet (sappikivitauti)
- hiustenlähtö
- väsymys.

### **Melko harvinaiset** (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- sappitiekivet
- huimaus.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Palsonify-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Palsonify sisältää**

- Vaikuttava aine on paltusotiini (paltusotiinihydrokloridina).

Palsonify 20 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 20 mg paltusotiinia.

Palsonify 30 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 30 mg paltusotiinia.

- Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: kopovidoni, mikrokiteinen selluloosa, krosovidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, mannitoli (E 421).

Kalvopäällyste:

*Palsonify 20 mg kalvopäällysteiset tabletit:* hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), triasetiini (E 1518), keltainen rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E 172).

*Palsonify 30 mg kalvopäällysteiset tabletit:* hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), triasetiini (E 1518), keltainen rautaoksidi (E 172).

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Palsonify 20 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, kaksoiskuperia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat pituudeltaan 16 mm ja leveydeltään 8 mm, ja joihin on toiselle puolelle kaiverrettu ”PAL” ja toiselle puolelle ”20”.

Palsonify 30 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, kaksoiskuperia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat pituudeltaan 18 mm ja leveydeltään 9 mm, ja joihin on toiselle puolelle kaiverrettu ”PAL” ja toiselle puolelle ”30”.

Palsonify 20 mg ja 30 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla muovipulloissa, joissa on turvasuljin ja lämpösinetöinti.

Yksi pullo sisältää 60 kalvopäällysteistä tablettia ja piidioksidigeeliä kuivatusaineena. Yksi kotelo sisältää yhden pullon.

**Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi****Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.