

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Palsonify 20 mg filmom obložene tablete

Palsonify 30 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Palsonify 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg paltuzotina (u obliku paltuzotinklorida).

Palsonify 30 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg paltuzotina (u obliku paltuzotinklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Palsonify 20 mg filmom obložene tablete

Ružičaste, bikonveksne, ovalne, filmom obložene tablete, duljine 16 mm i širine 8 mm, s utisnutom oznakom „PAL” na jednoj strani i „20” na drugoj.

Palsonify 30 mg filmom obložene tablete

Žute, bikonveksne, ovalne, filmom obložene tablete, duljine 18 mm i širine 9 mm, s utisnutom oznakom „PAL” na jednoj strani i „30” na drugoj.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Palsonify je indiciran za medikamentno liječenje odraslih bolesnika s akromegalijom.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Za bolesnike koji nikada prije nisu medikamentno liječeni, preporučena početna doza iznosi 20 mg lijeka Palsonify peroralno, jednom dnevno tijekom 2 tjedna, a ako se ta doza dobro podnosi, može se povećati na 40 mg jednom dnevno. Ako se nakon 2 do 4 tjedna uzimanja lijeka Palsonify u dozi od 40 mg jednom dnevno doza od 40 mg dobro podnosi, može se povećati na 60 mg ovisno o razini inzulinu sličnog faktora rasta 1 (engl. *insulin-like growth factor-1*, IGF-1) ili kliničkim znakovima i simptomima.

Za bolesnike koji su već bili medikamentno liječeni, preporučena početna doza lijeka Palsonify iznosi 40 mg peroralno, jednom dnevno. Nakon 2 do 4 tjedna uzimanja lijeka Palsonify u dozi od 40 mg jednom dnevno, dozu se može povećati na 60 mg jednom dnevno ovisno o razini IGF-1 ili kliničkim znakovima i simptomima.

Ovisno o podnošljivosti (vidjeti dio 4.8), dozu se može privremeno smanjiti za 20 mg. Kad se nuspojave povuku, paltuzotin se može nastaviti primjenjivati u prethodnoj dozi.

Praćenje razina IGF-1 i procjenu simptoma treba provoditi periodički prema odluci liječnika. Normalizacija razina IGF-1 može zahtijevati dulje trajanje liječenja u bolesnika s visokim početnim razinama IGF-1. U bolesnika u kojih je početna razina IGF-1 povišena (npr.  $\geq 2,5 \times$  gornja granica normale [GGN]), a osobito u bolesnika koji nikada prije nisu medikamentno liječeni, treba razmotriti potrebu za redovitijim ponavljanjem procjena koristi i rizika liječenja monoterapijom.

#### *Propuštena doza*

Ako se propusti dnevna doza lijeka Palsonify, bolesnika treba upozoriti da ne uzme propuštenu dozu nego da nastavi sa sljedećom dozom prema uobičajenom rasporedu.

#### Interakcije lijek-lijek

##### *Jaki induktori CYP3A4/5, UGT1A1 i P-gp-a*

U slučaju istodobne primjene s jakim induktorima (npr. karbamazepin), na temelju razina IGF-1 i sigurnosti bolesnika dozu paltuzotina treba povećati do tri puta u odnosu na terapijsku dozu, ali da ne prelazi 120 mg dnevno (vidjeti dio 4.5).

##### *Umjereni ili slabi induktori CYP3A4/P-gp-a*

U slučaju istodobne primjene s umjerenim (npr. efavirenz) ili slabim (npr. prednizon) induktorima, na temelju razina IGF-1 i sigurnosti bolesnika dozu paltuzotina može se povećati, ali da ne prelazi 120 mg dnevno (vidjeti dio 4.5).

##### *Inhibitor protonske pumpe (PPI)*

U slučaju istodobne primjene s inhibitorima protonske pumpe (engl. *proton pump inhibitor*, PPI) (npr. lanzoprazol, omeprazol), na temelju razina IGF-1 i sigurnosti bolesnika dozu paltuzotina može se povećati do dva puta u odnosu na terapijsku dozu (vidjeti dio 4.5).

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe ( $\geq 65$ godina)*

Nije potrebna prilagodba doze na temelju dobi (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Palsonify u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

##### *Peroralna primjena.*

Ovaj lijek treba progutati cijeli s čašom vode, na prazan želudac, najmanje 6 sati poslije obroka (npr. nakon noćnog posta) i najmanje 1 sat prije obroka.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Povećanje tumora

Budući da se tumori hipofize koji izlučuju hormon rasta (engl. *growth hormone*, GH) mogu katkad povećati i pritom izazvati ozbiljne komplikacije (npr. ispadi vidnog polja), važno je pomno nadzirati sve bolesnike. Ako se dokaže povećanje tumora, bolesniku se mogu preporučiti drugi načini liječenja.

#### Žene u reproduktivnoj dobi

U bolesnica s akromegalijom, terapijska korist sniženja razine hormona rasta i normalizacije koncentracije IGF-1 može potencijalno povratiti plodnost. Bolesnice u reproduktivnoj dobi treba upozoriti da tijekom liječenja paltuzotinom, ako je potrebno, koriste odgovarajuću kontracepciju (vidjeti dio 4.6).

#### Kardiovaskularni poremećaji

U kliničkim ispitivanjima zabilježeni su poremećaji provodnog sustava srca i druge promjene EKG-a, kao što su produljenje PR intervala i bradikardija (vidjeti dio 4.8). Te promjene EKG-a mogu se pojaviti u bolesnika s akromegalijom. Može biti potrebno prilagoditi doze istodobno uzimanih lijekova koji uzrokuju bradikardiju (npr. beta-blokatori) (vidjeti dio 4.5).

#### Događaji povezani sa žučnim mjehurom

Palsonify može inhibirati kontraktilnost žučnog mjehura i smanjiti izlučivanje žuči, što može dovesti do nastanka žučnih kamenaca ili mulja. Kod primjene paltuzotina prijavljena je kolelitijaza i s njom povezane komplikacije (vidjeti dio 4.8). Ako se sumnja na komplikacije kolelitijaze, potrebno je provesti procjenu i započeti odgovarajuće liječenje, a u odlučivanju o tome treba li nastaviti ili prekinuti liječenje paltuzotinom, uzeti u obzir omjer koristi i rizika.

#### Metabolizam glukoze

Zbog učinka na hormon rasta, glukagon i inzulin, paltuzotin može utjecati na regulaciju glukoze. U bolesnika liječenih lijekom Palsonify u kliničkim ispitivanjima prijavljena je hiperglikemija (vidjeti dio 4.8). Na početku liječenja lijekom Palsonify ili pri promjeni doze, potrebno je pratiti razinu glukoze u krvi i u skladu s time prilagoditi liječenje šećerne bolesti (vidjeti dio 4.5).

#### Poremećaji funkcije štitnjače

Analozi somatostatina mogu suprimirati lučenje tireotropina (engl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH), što može rezultirati hipotireozom. Tijekom liječenja paltuzotinom preporučuje se periodički provjeravati funkciju štitnjače (TSH i ukupni i/ili slobodni T4) (vidjeti dio 4.5).

#### Prehrana

U nekih bolesnika analozi somatostatina mogu promijeniti apsorpciju masti iz hrane.

#### Nedostatak vitamina B12

U bolesnika liječenih analogima somatostatina opažene su smanjene razine vitamina B12. Tijekom liječenja lijekom Palsonify potrebno je pratiti razine vitamina B12 ako je klinički indicirano.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

### Lijekovi koji mogu smanjiti koncentraciju paltuzotina u plazmi

#### *Jaki induktori više enzima i prijenosnika (CYP3A4/5, UGT1A1 i P-gp-a)*

U kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika pokazalo se da je nakon primjene paltuzotina u dozi od 60 mg karbamazepin, jaki induktor CYP3A4/5, UGT1A1 i P-gp-a, smanjio  $C_{\max}$  i AUC paltuzotina za približno 40 % odnosno 70 %. Stoga istodobna primjena paltuzotina s jakim induktorima može smanjiti terapijski odgovor.

U slučaju istodobne primjene s jakim induktorima (npr. karbamazepinom), na temelju razina IGF-1 i sigurnosti bolesnika dozu paltuzotina treba povećati do tri puta u odnosu na terapijsku dozu, ali da ne prelazi 120 mg dnevno (vidjeti dio 4.2).

#### *Umjereni ili slabi induktori CYP3A4/P-gp-a*

Na temelju opaženog smanjenja izloženosti paltuzotinu od 70 % nakon primjene jakog induktora (karbamazepin), očekuje se da će smanjenje izloženosti biti manje nakon primjene umjerenog ili slabog induktora. Stoga istodobna primjena paltuzotina s umjerenim (npr. efavirenz) ili slabim (npr. prednizon) induktorom CYP3A4/P-gp-a može smanjiti terapijski odgovor, a ovisno o kliničkom odgovoru može biti potrebna prilagodba doze.

U slučaju istodobne primjene s umjerenim (npr. efavirenz) ili slabim (npr. prednizon) induktorima CYP3A4/P-gp-a, na temelju razina IGF-1 i sigurnosti bolesnika dozu paltuzotina može se povećati, ali da ne prelazi 120 mg dnevno (vidjeti dio 4.2).

#### *Inhibitori protonske pumpe*

U kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika pokazalo se da su nakon primjene doza paltuzotina od 20 mg i 60 mg inhibitori protonske pumpe uzrokovali o dozi ovisno smanjenje AUC-a paltuzotina za približno 20 % odnosno 40 %.

Istodobna primjena paltuzotina s inhibitorima protonske pumpe pokazala je o dozi ovisno smanjenje izloženosti paltuzotinu te stoga može smanjiti terapijski odgovor, a ovisno o kliničkom odgovoru može biti potrebna prilagodba doze.

U slučaju istodobne primjene s inhibitorima protonske pumpe (npr. lanzoprazol, omeprazol), na temelju razina IGF-1 i sigurnosti bolesnika dozu paltuzotina može se povećati do dva puta u odnosu na terapijsku dozu (vidjeti dio 4.2).

#### *Ciklosporin*

U kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika pokazalo se da se nakon primjene ciklosporina u dozi od 200 mg izloženost paltuzotinu povećala  $\leq$  dva puta. Nije potrebna prilagodba doze paltuzotina.

### Učinci paltuzotina na farmakokinetiku drugih lijekova

#### *Ciklosporin*

U kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika, paltuzotin u dozi od 40 mg uzrokovao je smanjenje  $C_{\max}$  i AUC-a ciklosporina u punoj krvi za približno 50 % odnosno 35 %. Istodobna primjena paltuzotina s ciklosporinom rezultirala je smanjenjem bioraspoloživosti ciklosporina.

Da bi se održale terapijske razine, može biti potrebno prilagoditi dozu ciklosporina. Potrebno je slijediti preporuke o terapijskom praćenju lijeka za ciklosporin.

#### *Supstrati CYP3A4*

U kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika, paltuzotin u dozi od 60 mg uzrokovao je povećanje AUC-a midazolama, supstrata CYP3A4, za približno 30 %. Za supstrate CYP3A4 koji nemaju uski terapijski indeks nije potrebno prilagođavati doze. Oprez i odgovarajuće praćenje

preporučuju se ako se paltuzotin primjenjuje istodobno sa supstratom CYP3A4 s uskim terapijskim indeksom (npr. takrolimus).

#### *Supstrati CYP2D6*

*In vitro*, paltuzotin je inhibitor enzima CYP2D6 (vidjeti dio 5.2). Potreban je oprez kad se paltuzotin primjenjuje istodobno sa supstratom CYP2D6 (npr. karvedilol, nebivolol, metoprolol, fluoksetin ili dekstrometorfan). Nije provedeno kliničko ispitivanje interakcije lijek-lijek. Za supstrate CYP2D6 nije potrebno prilagođavati doze.

#### *Supstrati P-gp-a*

*In vitro*, paltuzotin je inhibitor P-gp-a (vidjeti dio 5.2). Preporučuje se oprez kad se paltuzotin primjenjuje istodobno sa supstratom P-gp-a s uskim terapijskim indeksom (npr. digoksin). Nije provedeno kliničko ispitivanje interakcije lijek-lijek. Za supstrate P-gp-a nije potrebno prilagođavati doze.

#### *Metformin*

U kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika pokazalo se da je istodobna primjena metformina s paltuzotinom dovela do smanjenja izloženosti metforminu za 22 % te  $C_{max}$  za 39 %. Taj se klinički rezultat smatra relevantnim jer na temelju *in vitro* nalaza inhibicije prijenosnika MATE paltuzotinom takav rezultat nije očekivan. Ipak, promjena u izloženosti metforminu ne smatra se klinički značajnom. Stoga prilagodba doze nije potrebna.

### Farmakodinamičke interakcije

#### *Antidijabetici*

Prilagodbe doze inzulina i antidijabetika mogu biti potrebne kad se primjenjuju istodobno s paltuzotinom (vidjeti dio 4.4).

#### *Kardiovaskularni lijekovi*

Može biti potrebna prilagodba doze lijekova s bradikardijskim učinkom, kao što su beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala ili lijekovi za regulaciju ravnoteže tekućina i elektrolita (vidjeti dio 4.4).

#### *Nadomjesna terapija hormonima štitnjače*

Analozi somatostatina mogu utjecati na funkciju štitnjače (vidjeti dio 4.4). Stoga se tijekom istodobnog liječenja nadomjesnom terapijom hormonima štitnjače preporučuje praćenje funkcije štitnjače i kliničko praćenje jer takvo liječenje može dovesti do poremećaja rada štitnjače.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Podaci o primjeni paltuzotina u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju pri izloženosti u ljudi (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Palsonify tijekom trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se paltuzotin/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni toksikološki podaci u životinja pokazuju da se paltuzotin/metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojeno novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Palsonify.

### Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku paltuzotina na plodnost u ljudi. Iako ispitivanja na životinjama nisu pokazala utjecaj na parenje ili plodnost, u ženki štakora zabilježene su promjene parametara reprodukcije (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Palsonify ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave kod primjene paltuzotina bile su gastrointestinalni simptomi kao što su proljev (18 %), bol u abdomenu (7 %), mučnina (5 %) i nelagoda u abdomenu (3 %).

##### Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost primjene paltuzotina procijenjena je u 169 odraslih osoba s akromegalijom u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja.

Ukupno 233 bolesnika bila su izložena paltuzotinu u svim ispitivanjima faze 2 i 3 kao i u otvorenim produžecima ispitivanja akromegalije. Medijan trajanja liječenja paltuzotinom u bolesnika s akromegalijom iznosio je 65,4 tjedna (raspon: od 0,7 do 244,3 tjedna).

Nuspojave su navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti te prema sljedećoj podjeli: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane redom prema sve manjoj ozbiljnosti.

**Tablica 1: Nuspojave**

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperglikemija	često
	smanjen apetit	često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	omaglica	manje često
Srčani poremećaji	sinusna bradikardija <sup>a</sup>	često
Poremećaji probavnog sustava	proljev	vrlo često
	bol u abdomenu	često
	mučnina	često
	nelagoda u abdomenu	često
	distenzija abdomena	često
	povraćanje	često
Poremećaji jetre i žuči	kolelitijaza	često
	kamenac u žučovodu	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	često

<sup>a</sup> Sinusna bradikardija uključuje preporučene pojmove: sinusna bradikardija i bradikardija.

##### Opis odabranih nuspojava

###### *Bradikardija*

Događaji bradikardije pojavili su se u 6 % bolesnika liječenih paltuzotinom, bili su asimptomatski i nisu doveli do prekida primjene lijeka. Događaji su zabilježeni u bolesnika s bradikardijom i bez bradikardije u anamnezi, a pojavili su se u prva tri mjeseca liječenja i nije bilo jasne povezanosti s dozom. Srednja vrijednost smanjenja srčane frekvencije iznosila je 6 otkucaja u minuti (o/min) (vidjeti dio 4.4).

#### *Nuspojave povezane sa žučnim mjehurom*

U randomiziranim ispitivanjima kolelitijaza se pojavila između 6 i 9 mjeseci od početka primjene paltuzotina. U svih bolesnika izloženih paltuzotinu u programu kliničkog razvoja kolelitijaza se pojavila u 4,7 %, a kamenac u žučovodu u 0,4 % bolesnika. U bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni ligandom receptora somatostatina, kolelitijaza je prijavljena u njih 8,3 % (2/24). Nijedan bolesnik nije prekinuo primjenu paltuzotina zbog kolelitijaze (vidjeti dio 4.4).

#### *Poremećaji probavnog sustava*

Gastrointestinalne nuspojave pojavile su se većinom unutar prva dva mjeseca od početka primjene paltuzotina, nijedna nije bila ozbiljna, a medijan njihova trajanja bio je u rasponu od 4 do 12 dana. Nuspojave su većinom bile blage, nijedna nije bila teška i smanjile su se s nastavkom liječenja. Nije bilo prekida primjene zbog gastrointestinalnih nuspojava.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Nema dostupnih kliničkih podataka o učincima povezanim s predoziranjem i nisu zabilježeni slučajevi predoziranja paltuzotinom. Ispitivanja na životinjama pokazuju da predoziranje može uzrokovati bradikardiju ili hipertenziju. Ako se sumnja na predoziranje, potrebno je uvesti potpuno liječenje kao u slučaju predoziranja lijekom koji može uzrokovati bradikardiju.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Hormoni hipofize i hipotalamusa i njihovi analozi, ATK oznaka: H01CB06

#### Mehanizam djelovanja

Slično prirodnom hormonu somatostatinu (SST), paltuzotin snažno suprimira lučenje hormona rasta (GH) i IGF-1. Farmakološko djelovanje paltuzotina temelji se na visokoselektivnom vezanju (> 4000 puta) na somatostatinski receptor 2 (SST2), uz mali ili nikakav afinitet prema drugim podtipovima receptora SST-a. Paltuzotin inhibira akumulaciju cikličkog adenozin-monofosfata (cAMP) putem aktivacije ljudskog SST2, pri čemu prosječna koncentracija lijeka (agonista) koja rezultira odgovorom upola manjim od maksimalnog (EC<sub>50</sub>) iznosi 0,25 nM.

#### Farmakodinamički učinci

U bolesnika s akromegalijom paltuzotin znatno smanjuje, a u mnogim slučajevima normalizira razine IGF-1 i GH-a.

#### *Elektrofiziologija srca*

Pri izloženosti 4,6 puta većoj od one pri terapijskoj dozi paltuzotina od 60 mg nije opaženo klinički značajno produljenje QTc intervala.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost primjene paltuzotina u medikamentnom liječenju odraslih s akromegalijom ustanovljene su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja faze 3 s dvije usporedne skupine (PATHFNDR-2 i PATHFNDR-1).

### *Ispitivanje PATHFNDR-2*

U ovo 24-tjedno ispitivanje (PATHFNDR-2) bilo je uključeno 111 odraslih bolesnika s akromegalijom koji u vrijeme randomizacije nisu bili medikamentno liječeni i čija bolest nije bila biokemijski kontrolirana. Bolesnici ili nikada prije nisu bili medikamentno liječeni ili nisu bili liječeni unutar 4 mjeseca prije probira („medikamentno neliječeni”), ili je nakon njihovog liječenja ligandom receptora somatostatina, oktreotidom ili lanreotidom u monoterapiji, uslijedilo razdoblje potpune eliminacije lijeka (engl. *washout*) tijekom probira. U medikamentno neliječenih bolesnika, razine IGF-1 morale su biti  $\geq 1,3 \times \text{GGN}$ , a u *washout* bolesnika razine IGF-1 morale su biti  $\geq 1,1 \times \text{GGN}$  s porastom IGF-1 od najmanje 30 % tijekom razdoblja probira. Bolesnici su bili randomizirani na primanje paltuzotina (N = 54) ili placebo (N = 57) tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja. Početna doza bila je 20 mg na dan tijekom 2 tjedna, a nakon potvrđene podnošljivosti, doza se pri posjetu u 2. tjednu mogla povećati na 40 mg na dan. Ako se doza od 40 mg prihvatljivo podnosila i ovisno o biokemijskoj kontroli bolesti, odnosno ako je vrijednost IGF-1 u 4. tjednu bila  $> 0,9 \times \text{GGN}$ , doza se u 6. tjednu mogla povećati na 60 mg jednom dnevno. Ako se doza nije dobro podnosila, titracija na nižu dozu bila je dopuštena u svakom trenutku tijekom randomizirane kontrolirane faze ispitivanja. Nakon 12. tjedna, nastavilo se s primjenom iste doze do kraja randomiziranog kontroliranog razdoblja ispitivanja (24. tjedan).

Među bolesnicima je bilo 53 % žena, 52 % bijelaca, 31 % Azijaca, 3 % crnaca ili Afroamerikanaca, 9 % ostalih, 5 % nepoznate rasne pripadnosti. Srednja vrijednost dobi u vrijeme uključivanja u ispitivanje bila je 47 godina (9 % bolesnika imalo je  $\geq 65$  godina). Srednja vrijednost vremena od postavljanja dijagnoze akromegalije iznosila je 87 mjeseci, pri čemu je 89 % bolesnika bilo podvrgnuto kirurškom zahvatu na hipofizi uz srednju vrijednost vremena od 75 mjeseci prije sudjelovanja u ispitivanju. Ukupna početna srednja vrijednost IGF-1 bila je  $2,3 \times \text{GGN}$  u medikamentno neliječenih bolesnika i  $1,5 \times \text{GGN}$  u *washout* bolesnika.

Mjera primarnog ishoda bila je postignuta, pri čemu je u 55,6 % bolesnika liječenih paltuzotinom postignuta biokemijska kontrola (razina IGF-1  $\leq 1,0 \times \text{GGN}$ ) u 24. tjednu, u usporedbi s 5,3 % bolesnika koji su primali placebo (p-vrijednost  $< 0,0001$ ).

Osim što je postignuta mjera primarnog ishoda, primjena paltuzotina dovela je do statistički značajnog (p-vrijednost  $< 0,0001$ ) smanjenja vrijednosti IGF-1 do normalnih razina i u medikamentno neliječenih bolesnika (42,5 %) i u *washout* bolesnika (92,9 %) u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo bez obzira na prethodno liječenje (tablica 2).

Analiza promjene vrijednosti IGF-1 od početka do 24. tjedna pokazala je da je unatoč tome što se početna srednja vrijednost razina IGF-1  $\times \text{GGN}$  u skupini liječenoj paltuzotinom podudarala s onom u skupini koja je primala placebo (2,0 odnosno 2,2), primjena paltuzotina rezultirala statistički značajnom razlikom (p-vrijednost  $< 0,0001$ ) u usporedbi s placebom u svih bolesnika kao i u skupinama medikamentno neliječenih i *washout* bolesnika (tablica 2).

**Tablica 2: Ukupni rezultati djelotvornosti na temelju razina IGF-1 u ispitivanju PATHFNDR-2**

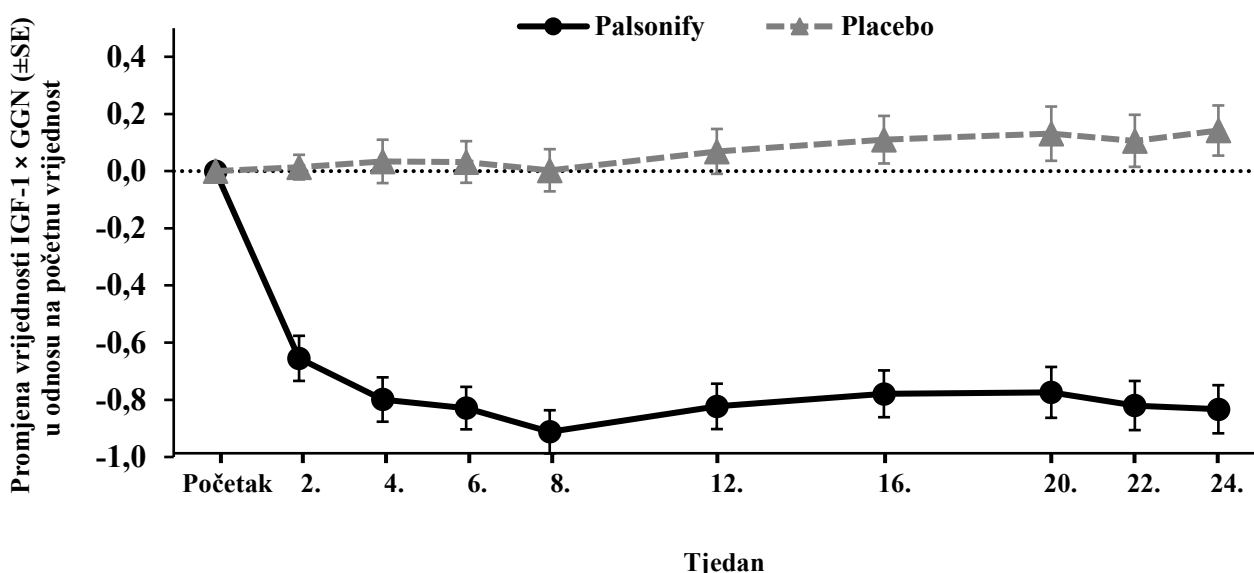
Normalizacija IGF-1	Paltuzotin (N = 54)	Placebo (N = 57)	p-vrijednost
Udio bolesnika koji su u 24. tjednu postigli razinu IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{GGN}$ , n (%)	30 (55,6 %)	3 (5,3 %)	$< 0,0001$

Medikamentno neliječeni ili prethodno liječeni bolesnici, n/N (%)	17/40 (42,5 %)	1/42 (2 %)	< 0,0001
Nikada medikamentno liječeni, n/N (%)	5/22 (22,7 %)	1/24 (4,2 %)	0,1509
Prethodno liječeni, n/N (%)	12/18 (66,7 %)	0/18 (0)	< 0,0001
<i>Washout</i> bolesnici, n/N (%)	13/14 (92,9 %)	2/15 (13,3 %)	< 0,0001
<b>Promjena vrijednosti IGF-1 u odnosu na početnu vrijednost</b>	<b>Paltuzotin (N = 54)</b>	<b>Placebo (N = 57)</b>	<b>p-vrijednost</b>
Promjena vrijednosti IGF-1 u 24. tjednu u odnosu na početnu vrijednost ( $\times$ GGN), LS srednja vrijednost (SE)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	< 0,0001
Medikamentno neliječeni ili prethodno liječeni bolesnici, LS srednja vrijednost (SE)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	< 0,0001
Nikada medikamentno liječeni, LS srednja vrijednost (SE)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	< 0,0001
Prethodno liječeni, LS srednja vrijednost (SE)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	< 0,0001
<i>Washout</i> bolesnici, LS srednja vrijednost (SE)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	< 0,0001

IGF-1 u 24. tjednu temelji se na prosjeku zadnja 2 mjerenja IGF-1 prikupljena u 22. i 24. tjednu. Ako je nedostajalo jedno od ta dva mjerenja IGF-1, upotrijebljena je jedna vrijednost. Randomizirani kontrolirani dio ispitivanja završio je nakon 24 tjedna; ako je bolesnik primio terapiju za hitno ublažavanje simptoma (engl. *rescue therapy*), upotrijebljena je zadnja procjena učinjena prije primjene te terapije.

IGF-1 = inzulinu sličan faktor rasta 1, LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares*), SE = standardna pogreška (engl. *standard error*), GGN = gornja granica normale

Liječenje paltuzotinom rezultiralo je smanjenjem vrijednosti IGF-1 od približno 37 % do 4. tjedna od početka liječenja, što se održalo do kraja razdoblja liječenja (slika 1).



**Slika 11: Promjena LS srednje vrijednosti (±SE) IGF-1 (× GGN) u odnosu na početnu vrijednost po posjetu u svih bolesnika u ispitivanje PATHFNR-2**

Populacija uključuje sve randomizirane bolesnike na temelju metoda višestruke imputacije. IGF-1 = inzulinu sličan faktor rasta 1, LS = metoda najmanjih kvadrata, SE = standardna pogreška, GGN = gornja granica normale

Analiza vremena od randomizacije do odgovora pokazala je da je tijekom ispitivanja 59 % bolesnika liječenih paltuzotinom postiglo normalizaciju IGF-1 u usporedbi s 9 % bolesnika u skupini koja je primala placebo. Do normalizacije IGF-1 došlo je većinom tijekom prva 4 tjedna liječenja. Ti su rezultati u skladu s analizom mjere primarnog ishoda koja pokazuje kontinuirani odgovor u većine bolesnika liječenih paltuzotinom do kraja 24. tjedna.

**Tablica 3: Udio bolesnika s vrijednošću IGF-1 < 1,3 × GGN u ispitivanju PATHFNR-2**

IGF-1 < 1,3 × GGN	Paltuzotin (N = 54)	Placebo (N = 57)	p-vrijednost
Udio bolesnika koji su u 24. tjednu postigli razinu IGF-1 < 1,3 × GGN, n (%)	36 (66,7 %)	8 (14 %)	< 0,0001
Medikamentno neliječeni ili prethodno liječeni bolesnici, n/N (%)	22/40 (55 %)	4/42 (9,5 %)	< 0,0001
Nikada medikamentno liječeni, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	2/24 (8,3 %)	0,0495
Prethodno liječeni, n/N (%)	14/18 (77,8 %)	2/18 (11,1 %)	0,0001
Washout bolesnici, n/N (%)	14/14 (100 %)	4/15 (26,7 %)	< 0,0001

IGF-1 u 24. tjednu temelji se na prosjeku zadnja 2 mjerenja IGF-1 prikupljena u 22. i 24. tjednu. Ako je nedostajalo jedno od ta dva mjerenja IGF-1, upotrijebljena je jedna vrijednost. Randomizirani kontrolirani dio ispitivanja završio je nakon 24 tjedna; ako je bolesnik primio terapiju za hitno ublažavanje simptoma, upotrijebljena je zadnja procjena učinjena prije primjene te terapije. IGF-1 = inzulinu sličan faktor rasta 1, GGN = gornja granica normale

U skladu s mehanizmom djelovanja paltuzotina, ciljne razine GH-a < 1,0 ng/ml postiglo je 57 % bolesnika liječenih paltuzotinom u usporedbi sa 17,5 % bolesnika koji su primali placebo (p-vrijednost < 0,0001) u 24. tjednu (tablica 4).

**Tablica 4: Udio bolesnika s vrijednošću GH-a < 1,0 × GGN u ispitivanju PATHFND-2**

GH < 1,0 × GGN	Paltuzotin (N = 54)	Placebo (N = 57)	p-vrijednost
Udio bolesnika koji su u 22. tjednu postigli razinu GH-a < 1,0 × GGN, n (%)	31 (57,4 %)	10 (17,5 %)	< 0,0001
Medikamentno neliječeni ili prethodno liječeni bolesnici, n/N (%)	21/40 (52,5 %)	3/42 (7,1 %)	< 0,0001
Nikada medikamentno liječeni, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	1/24 (4,2 %)	0,0148
Prethodno liječeni, n/N (%)	13/18 (72,2 %)	2/18 (11,1 %)	0,0005
Washout bolesnici, n/N (%)	10/14 (71,4 %)	7/15 (46,7 %)	0,3297

GH = hormon rasta, GGN = gornja granica normale

U ispitivanju PATHFND-2 mjerila se pomoću dnevnika simptoma akromegalije (engl. *acromegaly symptoms diary*, ASD) težina kliničkih simptoma za 7 čestica povezanih s akromegalijom (glavobolja, bol u zglobovima, znojenje, umor, slabost u nogama, oticanje i utrnulost ili trnci), uz rezultat za svaku česticu u rasponu od 0 (nema simptoma) do 10 (najgori simptomi). Preliminarni raspon praga za karakterizaciju značajne promjene u samog bolesnika za ukupni rezultat ASD-u bila je promjena od -4 do -6 bodova za poboljšanje ili pogoršanje od ukupnog rezultata od 70 bodova. Na početku ispitivanja bolesnici su imali blage do umjerene simptome. Promjena ukupnog rezultata ASD-a od početka ispitivanja do 24. tjedna pokazala je statistički značajno poboljšanje od -2,669 u bolesnika liječenih paltuzotinom, u usporedbi s pogoršanjem od 2,754 u bolesnika koji su primali placebo (p-vrijednost = 0,0039). U medikamentno neliječenih ili prethodno liječenih bolesnika koji su primali paltuzotin, rezultat ASD-a pokazao je poboljšanje od -4,187 u usporedbi s pogoršanjem od 0,163 u bolesnika koji su primali placebo. Među washout bolesnicima, u onih koji su primali paltuzotin pokazalo se poboljšanje od -1,610 u usporedbi s pogoršanjem od 5,777 u onih koji su primali placebo (tablica 5).

**Tablica 5: Promjena ukupnog rezultata ASD-a od početka ispitivanja do 24. tjedna u ispitivanju PATHFND-2**

	Paltuzotin (N = 54)	Placebo (N = 57)	Terapijska razlika (95 % CI)	p-vrijednost
<b>Promjena ukupnog rezultata ASD-a od početka ispitivanja do 24. tjedna</b>				
LS srednja vrijednost (SE)	-2,669 (±1,422)	2,754 (±1,364)	-5,423 (-9,070; -1,776)	0,0039
Medikamentno neliječeni ili prethodno liječeni bolesnici	-4,187 (±1,605)	0,163 (±1,565)	-4,349 (-8,831; 0,132)	0,0570
Nikada medikamentno liječeni	-3,189 (±1,976)	2,669 (±1,848)	-5,868 (-11,336; -0,380)	0,0367
Prethodno liječeni	-5,344 (±2,547)	-3,381 (±2,621)	-1,963 (-9,44; 5,518)	0,5967
Washout bolesnici	-1,610 (±2,209)	5,777 (±2,054)	-7,387 (-13,638; -1,137)	0,0224

Randomizirani kontrolirani dio ispitivanja završio je nakon 24 tjedna; ako je bolesnik primio terapiju za hitno ublažavanje simptoma, upotrijebljena je zadnja procjena učinjena prije primjene te terapije. Početni ukupni rezultat ASD-a za 7 čestica (glavobolja, bol u zglobovima, znojenje, umor, slabost u nogama, oticanje i utrnulost ili trnci) zbroj je tjednih prosjeka na 1. dan ili prije toga, a ukupni rezultat ASD-a nakon početka ispitivanja zbroj je tjednih prosjeka na datum zakazanog posjeta ili prije toga, uključujući i datum posjeta. Srednja vrijednost ukupnog rezultata ASD-a bila je na početku ispitivanja 17,48 u skupini liječenoj paltuzotinom i 15,54 u skupini koja je primala placebo.

ASD = dnevnik simptoma akromegalije, CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*),

LS = metoda najmanjih kvadrata, SE = standardna pogreška

Rezultati su, prema promjeni broja bodova za pojedinačnu česticu ASD-a od početka ispitivanja do 24. tjedna, pokazali trend u prilog paltuzotinu za svih 7 čestica, od kojih je za njih 5 promjena bila statistički značajna (glavobolja, znojenje, umor, slabost u nogama, oticanje;  $p < 0,05$ ).

Promjena LS srednjih vrijednosti ( $\pm$ SE) od početka do kraja liječenja za najneugodnije simptome iznosila je  $-0,553 (\pm 0,4219)$  u skupini liječenoj paltuzotinom i  $0,357 (\pm 0,3770)$  u skupini koja je primala placebo, uz terapijsku razliku od  $-0,910$  (95 % CI:  $-1,976; 0,157$ ) u prilog paltuzotinu (nominalni  $p = 0,0935$ ).

Opaženi profil sigurnosti i podnošljivosti ostao je nepromijenjen (vidjeti dio 4.8) u otvorenom produžetku ispitivanja PATHFNDR-2 koje je u tijeku, a kliničke koristi liječenja zadržale su se u bolesnika u kojih je primjena doze trajala 120 tjedana.

#### Ispitivanje PATHFNDR-1

U 36-tjedno ispitivanje (PATHFNDR-1) bilo je uključeno 58 bolesnika koji su bili biokemijski kontrolirani na terapiji ligandom receptora somatostatina, depo injekcijom oktreotida ili lanreotida. U vrijeme probira i randomizacije u svih je bolesnika morala biti postignuta biokemijska kontrola bolesti (definirano kao razine IGF-1  $\leq 1,0 \times$  GGN). Bolesnici su bili randomizirani na primanje paltuzotina (N = 30) ili placeba (N = 28) tijekom 36-tjednog razdoblja liječenja. Dozu se ovisno o vrijednosti IGF-1 moglo titrirati od 40 mg do najviše 60 mg ili smanjiti ovisno o podnošljivosti. Nakon 24. tjedna, paltuzotin se nastavio primjenjivati u istoj dozi do kraja randomiziranog kontroliranog razdoblja (36. tjedan).

Među bolesnicima je bilo 55 % žena, 72 % bijelaca, 3 % Azijaca, 5 % crnaca ili Afroamerikanaca, 12 % ostalih, 7 % nepoznate rasne pripadnosti. Srednja vrijednost dobi u vrijeme uključivanja u ispitivanje bila je 55 godina (28 % bolesnika imalo je  $\geq 65$  godina). Srednja vrijednost vremena od postavljanja dijagnoze akromegalije iznosila je 155 mjeseci, pri čemu je 86 % bolesnika bilo podvrgnuto kirurškom zahvatu na hipofizi uz srednju vrijednost vremena od 138 mjeseci prije sudjelovanja u ispitivanju. Početna srednja vrijednost IGF-1 iznosila je  $0,83 \times$  GGN s početnom srednjom vrijednošću razine GH-a od 0,90 ng/ml. Od uključenih bolesnika, njih 59 % prethodno je liječeno oktreotidom, a 41 % lanreotidom. Većina uključenih bolesnika primala je prije probira terapiju umjerenim ili visokim dozama odobrenog liganda receptora somatostatina.

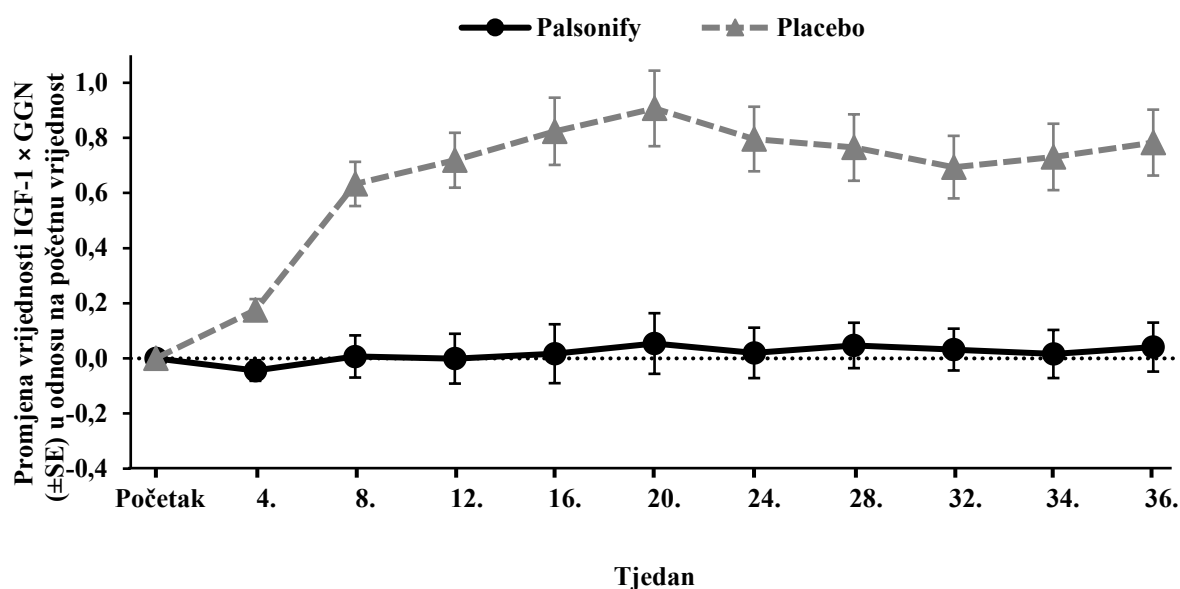
Mjera primarnog ishoda bila je postignuta, pri čemu je u 83,3 % bolesnika liječenih paltuzotinom održana biokemijska kontrola bolesti (razina IGF-1  $\leq 1,0 \times$  GGN) u 36. tjednu, u usporedbi s 3,6 % bolesnika koji su primali placebo (tablica 6).

**Tablica 6: Ukupni rezultati djelotvornosti na temelju razina IGF-1 u ispitivanju PATHFNDR-1**

<b>Normalizacija IGF-1</b>	<b>Paltuzotin (N = 30)</b>	<b>Placebo (N = 28)</b>	<b>p-vrijednost</b>
Udio bolesnika u kojih se u 36. tjednu zadržao odgovor u razini IGF-1 ( $\leq 1,0 \times$ GGN), n (%)	25 (83,3 %)	1 (3,6 %)	< 0,0001
<b>Promjena vrijednosti IGF-1 u odnosu na početnu vrijednost</b>	<b>Paltuzotin (N = 30)</b>	<b>Placebo (N = 28)</b>	<b>p-vrijednost</b>
Promjena vrijednosti IGF-1 u 36. tjednu u odnosu na početnu vrijednost ( $\times$ GGN), LS srednja vrijednost (SE)	0,042 ( $\pm 0,093$ )	0,833 ( $\pm 0,096$ )	< 0,0001

Randomizirani kontrolirani dio ispitivanja završio je nakon 36 tjedana; ako je bolesnik primio terapiju za hitno ublažavanje simptoma, upotrijebljena je zadnja procjena učinjena prije primjene te terapije. IGF-1 = inzulinu sličan faktor rasta 1, LS = metoda najmanjih kvadrata, SE = standardna pogreška, GGN = gornja granica normale

Primjena paltuzotina rezultirala je stabilnim razinama IGF-1 u bolesnika koji su prešli s prijašnje terapije ligandom receptora somatostatina, što se održalo do kraja 36-tjednog razdoblja liječenja (IGF-1 × GGN: 0,04 ± 0,093). Nasuprot tome, u bolesnika koji su randomizirani na placebo, došlo je do porasta razina IGF-1 (IGF-1 × GGN: 0,83 ± 0,096) u 36. tjednu, a na kraju razdoblja liječenja, razlika između skupina bila je statistički značajna (p-vrijednost < 0,0001) (slika 2).



**Slika 2: Promjena LS srednje vrijednosti (±SE) IGF-1 (× GGN) u odnosu na početnu vrijednost po posjetu u svih bolesnika u ispitivanju PATHFNR-1**

Populacija uključuje sve randomizirane bolesnike na temelju metoda višestruke imputacije. IGF-1 = inzulinu sličan faktor rasta 1, LS = metoda najmanjih kvadrata, SE = standardna pogreška, GGN = gornja granica normale

Ciljne razine GH-a < 1,0 ng/ml održane su u 34. tjednu u 87 % bolesnika liječenih paltuzotinom koji su bili kontrolirani na početku ispitivanja u usporedbi s 28 % bolesnika koji su primali placebo (p-vrijednost < 0,0003).

U ispitivanju PATHFNR-1 se pomoću dnevnika simptoma akromegalije (ASD) mjerila težina kliničkih simptoma akromegalije za 7 čestica (glavobolja, bol u zglobovima, znojenje, umor, slabost u nogama, oticanje i utrulost ili trnci). Preliminarni raspon praga za karakterizaciju značajne promjene u samog bolesnika za ukupni rezultat ASD-a bila je promjena od -4 do -6 bodova za poboljšanje ili pogoršanje od ukupnog rezultata od 70 bodova. Na početku ispitivanja bolesnici su imali blage do umjerene simptome. Promjena ukupnog rezultata ASD-a od početka ispitivanja do 36. tjedna pokazala je poboljšanje od -0,606 u skupini bolesnika liječenih paltuzotinom, u usporedbi s pogoršanjem od 4,558 u bolesnika koji su primali placebo (p-vrijednost = 0,0216) (tablica 7).

**Tablica 7: Promjena ukupnog rezultata ASD-a od početka ispitivanja do 36. tjedna u ispitivanju PATHFNR-1**

	Paltuzotin (N = 30)	Placebo (N = 28)	Terapijska razlika (95 % CI)	p- vrijednost
<b>Promjena ukupnog rezultata ASD-a od početka ispitivanja do 36. tjedna</b>				
LS srednja vrijednost (SE)	-0,606 (±1,504)	4,558 (±1,593)	-5,164 (-9,536; -0,792)	0,0216

Randomizirani kontrolirani dio ispitivanja završio je nakon 36 tjedana; ako je bolesnik primio terapiju za hitno ublažavanje simptoma, upotrijebljena je zadnja procjena učinjena prije primjene te terapije.

Početni ukupni rezultat ASD-a za 7 čestica (glavobolja, bol u zglobovima, znojenje, umor, slabost u nogama, oticanje i utrnulost ili trnci) zbroj je tjednih prosjeka na 1. dan ili prije toga, a ukupni rezultat ASD-a nakon početka ispitivanja zbroj je tjednih prosjeka na datum zakazanog posjeta ili prije toga, uključujući i datum posjeta. Srednja vrijednost ukupnog rezultata ASD-a bila je na početku ispitivanja 13,21 u skupini liječenoj paltuzotinom i 10,86 u skupini koja je primala placebo.

ASD = dnevnik simptoma akromegalije, CI = interval pouzdanosti, LS = metoda najmanjih kvadrata, SE = standardna pogreška

Rezultati su, prema promjeni broja bodova za pojedinačnu česticu ASD-a od početka ispitivanja do 36. tjedna, pokazali trend u prilog paltuzotinu za svih 7 čestica, od kojih je za njih 2 promjena bila statistički značajna (bol u zglobovima i utrnulost ili trnci; p-vrijednost < 0,05). Nijedna od čestica ASD-a nije imala prevladavajući utjecaj na ukupni rezultat ASD-a, što pokazuje da je u bolesnika liječenih paltuzotinom došlo do poboljšanja i stabilizacije svih ocijenjenih simptoma akromegalije u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo.

Promjena LS srednjih vrijednosti ( $\pm$ SE) od početka do kraja liječenja za najneugodnije simptome iznosila je -0,530 ( $\pm$ 0,360) u skupini liječenoj paltuzotinom i 0,617 ( $\pm$ 0,381) u skupini koja je primala placebo, uz terapijsku razliku od -1,147 (95 % CI: -2,199; -0,094) u prilog paltuzotinu (nominalni p = 0,0335).

Opaženi profil sigurnosti i podnošljivosti ostao je nepromijenjen (vidjeti dio 4.8) u otvorenom produžetku ispitivanja PATHFND-1 koje je u tijeku, a kliničke koristi liječenja zadržale su se u bolesnika u kojih je primjena doze trajala 120 tjedana.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Palsonify u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju akromegalije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon primjene jedne peroralne doze u zdravih dobrovoljaca, medijan  $T_{max}$  bio je u rasponu od 1,4 do 2,0 h (tablica 8). U stanju dinamičke ravnoteže, nakon primjene doze od 60 mg, geometrijska srednja vrijednost  $C_{max}$  paltuzotina (geometrijski % CV) iznosila je 290 (67,5) ng/ml, a geometrijska srednja vrijednost  $AUC_{0-24}$  (geometrijski % CV) 2890 (63,5) ng\*h/ml. U analizi populacijske farmakokinetike, omjeri akumulacije bili su 1,31 za  $C_{max}$  i 1,55 za  $AUC_{0-24}$ . Stanje dinamičke ravnoteže postiže se do 1. tjedna. Farmakokinetika u zdravih dobrovoljaca slična je onoj u bolesnika s akromegalijom.

**Tablica 8: Parametri izloženosti jednokratnoj dozi paltuzotina kad je nakon primjene slijedio post od 1 sata**

	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)

Rezultati su prikazani kao geometrijske srednje vrijednosti (geometrijski % CV) osim vrijednosti  $T_{max}$  koja je prikazana kao medijan (raspon).

$AUC_{0-24}$  = površina ispod krivulje odnosa koncentracije u plazmi i vremena od 0 do 24 sata,  $C_{max}$  = maksimalna (vršna) koncentracija lijeka u plazmi,  $T_{max}$  = vrijeme potrebno da se postigne maksimalna (vršna) koncentracija lijeka u plazmi nakon primjene

Apsolutna bioraspodivnost filmom obloženih tableta paltuzotina iznosi 51 %.

### *Učinak hrane na oralnu apsorpciju*

U odnosu na primjenu natašte, primjena paltuzotina s obrokom s visokim udjelom masti smanjila je AUC za 85 %, a  $C_{\max}$  za 81 %. Primjena paltuzotina s obrokom s niskim udjelom masti smanjila je AUC za 72 %, a  $C_{\max}$  za 68 % (vidjeti dio 4.2).

### Distribucija

Prividni volumen distribucije (Vz/F) filmom obloženih tableta paltuzotina iznosi 406 l. Paltuzotin je u visokom postotku vezan za proteine plazme, i albumin (> 99 %) i  $\alpha$ -1-kiseli glikoprotein (> 98 %). Omjer koncentracije u krvi i plazmi bio je gotovo 1.

### Metabolizam

Paltuzotin se metabolizira prvenstveno u jetri, glukuronidacijom i oksidacijom. *In vitro*, glukuronidacija je bila glavni metabolički put, a posredovana je pretežno enzimima UGT1A1 i UGT1A9. Oksidacija je bila sekundarni metabolički put, a katalizira se uglavnom putem CYP3A4/5, uz manji doprinos CYP2D6. Paltuzotin je supstrat P-gp-a. Prema *in vitro* ispitivanjima, ne očekuje se da bi inhibicija UGT1A1 povećala izloženost paltuzotinu u klinički važnoj mjeri.

### Eliminacija

Nakon što su postignute maksimalne koncentracije, koncentracija paltuzotina se smanjila uz prividni terminalni poluvijek ( $t_{1/2}$ ) od 25,5 sati, što govori u prilog doziranju jednom dnevno. Prividni klirens filmom obloženih tableta paltuzotina iznosi 11,0 l/h.

Nakon peroralne primjene radioaktivno obilježenog paltuzotina, izlučivanje fecesom bilo je prevladavajući put eliminacije, uz srednju vrijednost nađene ukupne primijenjene radioaktivnosti od 90 % u fecesu i 3,9 % u urinu. Nepromijenjeni paltuzotin bio je glavna komponenta u ekskretu.

### Linearnost

U zdravih dobrovoljaca pokazalo se da se izloženost paltuzotinu povećava proporcionalno dozi pri dozama u rasponu od 20 mg do 120 mg. U bolesnika s akromegalijom, prividno povećanje proporcionalno dozi opaženo je za srednje vrijednosti najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže kod primjene doza do 60 mg jednom dnevno.

### Posebne populacije

#### *Dob, tjelesna težina, spol, rasa i polimorfizam UGT1A1*

Spol i polimorfizam UGT1A1 nemaju klinički relevantan učinak na farmakokinetiku paltuzotina. Na temelju tih čimbenika nije potrebna prilagodba doze paltuzotina.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, dob (290 sudionika [92 %] u dobi 18 – 65 godina i 25 starijih sudionika [8 %], uključujući 20 u dobi 65 – 74 godina, 5 u dobi 75 – 84 godina i nijedan sudionik u dobi od 85 ili više godina) nije imala klinički relevantan učinak na farmakokinetiku paltuzotina.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, tjelesna težina (srednja vrijednost: 76 kg; medijan: 73 kg; interkvartilni raspon: 65 – 85 kg; min: 45 kg; maks.: 138 kg) nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku paltuzotina.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike (među sudionicima bilo je 196 bijelaca, 12 crnaca ili Afroamerikanaca, 17 Kineza, 35 Japanaca, 48 sudionika druge rase i 7 nepoznate rase), rasa nije imala klinički značajan učinak na izloženost paltuzotinu.

### *Oštećenje funkcije jetre*

U ispitivanju u kojemu su sudionici s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre uspoređeni sa sudionicima s normalnom funkcijom jetre, izloženost paltuzotinu bila je nepromijenjena. Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Budući da klirens putem bubrega malo pridonosi eliminaciji paltuzotina u ljudi, u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije provedeno posebno farmakokinetičko ispitivanje. U analizi populacijske farmakokinetike u koju je bilo uključeno 279 sudionika s normalnom funkcijom bubrega (eGFR  $\geq$  90 ml/min), 32 s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR od 60 do  $<$  90 ml/min) i 4 s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR od 30 do  $<$  60 ml/min), funkcija bubrega nije imala značajan učinak na izloženost paltuzotinu. Nisu dostupni podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i završnim stadijem bolesti bubrega (eGFR  $<$  30 ml/min).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza, sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

### Reproduktivna i razvojna toksičnost

U ispitivanjima plodnosti i ranog razvoja embrija u štakora pri dozama do 500 mg/kg na dan (18 puta većim od kliničke doze od 60 mg na temelju AUC-a) nije opažen učinak paltuzotina na parenje ili plodnost. Međutim, pri toj razini doza ženke su imale smanjen broj žutih tijela i mjesta implantacije kao i veći broj gubitaka prije implantacije, što je rezultiralo manjim brojem živih embrija. Takvi nalazi nisu zabilježeni pri dozama do 75 mg/kg na dan (5 puta većim od kliničke doze od 60 mg na temelju AUC-a).

Ispitivanja embriofetalnog razvoja u štakora i kunića s dozama do 500 mg/kg na dan (štakor) i 75 mg/kg na dan (kunić) nisu pružila dokaz teratogenih učinaka (do 11 puta i 5,2 puta veće od kliničke doze od 60 mg na temelju AUC-a u štakora odnosno kunića). U kunića je primjena najviše doze pokazala povećanu incidenciju pobačaja povezanih s toksičnošću u majke (smanjen unos hrane i gubitak tjelesne težine) i smanjenu srednju vrijednost tjelesne težine fetusa. To nije opaženo pri dozi od 25 mg/kg na dan (2,9 puta većoj od kliničke doze od 60 mg na temelju AUC-a).

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, smanjena tjelesna težina opažena je tijekom razdoblja sisanja i u razdoblju nakon prestanka sisanja pri dozi od 500 mg/kg na dan, što je najviša ispitivana doza. Nije bilo učinaka povezanih s liječenjem na spolno sazrijevanje, neurobihevioralnu ili reproduktivnu funkciju u prvoj generaciji potomaka (F1) štakora ni pri jednoj razini doze. Izlučivanje paltuzotina u majčino mlijeko dokazano je omjerima koncentracije lijeka u mlijeku i plazmi u rasponu od 2,4 do 3,8 puta, 4 sata nakon primjene doze 20. dana laktacije.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

kopovidon  
celuloza, mikrokristalična  
krosopovidon  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat  
manitol (E 421)

## Film-ovojnica

*Palsonify 20 mg filmom obložene tablete*

hipromeloza

titanijev dioksid (E 171)

triacetin (E 1518)

željezov oksid, žuti (E 172)

željezov oksid, crveni (E 172)

*Palsonify 30 mg filmom obložene tablete*

hipromeloza

titanijev dioksid (E 171)

triacetin (E 1518)

željezov oksid, žuti (E 172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

30 mjeseci

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bijela bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorena zaštitnom folijom i bijelim polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu.

Jedna bočica sadrži 60 filmom obloženih tableta i sredstvo za sušenje od silikagela.  
Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozziilaan 201  
1083HN Amsterdam  
Nizozemska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/26/2021

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu/en>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA – 20 mg filmom obložene tablete**

**1. NAZIV LIJEKA**

Palsonify 20 mg filmom obložene tablete  
paltuzotin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg paltuzotina (u obliku paltuzotinklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta. Tablete progutajte cijele.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

Barbara Strozilaan 201  
1083HN Amsterdam  
Nizozemska

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/26/2021 60 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Palsonify 20 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA BOČICE – 20 mg filmom obložene tablete**

**1. NAZIV LIJEKA**

Palsonify 20 mg tablete  
paltuzotin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna tableta sadrži 20 mg paltuzotina (u obliku paltuzotinklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tablete  
60 tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/26/2021 60 tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA – 30 mg filmom obložene tablete**

**1. NAZIV LIJEKA**

Palsonify 30 mg filmom obložene tablete  
paltuzotin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg paltuzotina (u obliku paltuzotinklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložene tablete  
60 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozziilaan 201  
1083HN Amsterdam  
Nizozemska

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/26/2021 60 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Palsonify 30 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA BOČICE – 30 mg filmom obložene tablete**

**1. NAZIV LIJEKA**

Palsonify 30 mg tablete  
paltuzotin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna tableta sadrži 30 mg paltuzotina (u obliku paltuzotinklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tablete  
60 tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/26/2021 60 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Palsonify 20 mg filmom obložene tablete Palsonify 30 mg filmom obložene tablete paltuzotin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Palsonify i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Palsonify
3. Kako uzimati Palsonify
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Palsonify
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Palsonify i za što se koristi**

Palsonify sadrži djelatnu tvar paltuzotin. Djeluje tako što cilja receptor za prirodni hormon u tijelu pod nazivom somatostatin, koji smanjuje proizvodnju hormona rasta u tumoru hipofize.

Palsonify se koristi u odraslih za liječenje akromegalije.

Akromegalija je rijetko stanje. Najčešće je uzrokuje dobroćudni tumor u maloj žlijezdi smještenoj u mozgu (naziva se hipofiza). Tumor potiče hipofizu na otpuštanje previše hormona rasta. To dovodi do simptoma kao što su povećane šake ili stopala, glavobolja, prekomjerno znojenje, utrnulost šaka i stopala, umor i bol u zglobovima.

Paltuzotin, djelatna tvar u lijeku Palsonify, blokira otpuštanje hormona rasta koji luči hipofiza vezanjem na receptore somatostatina (ciljna mjesta). Očekuje se da će to smanjiti simptome akromegalije.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Palsonify**

##### **Nemojte uzimati lijek Palsonify**

- ako ste alergični na paltuzotin ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Palsonify ili tijekom liječenja ako imate:

- problema sa srcem: Palsonify može utjecati na brzinu otkucaja srca (pogledajte dio 2 „Drugi lijekovi i Palsonify”)
- problema sa žučnim mjehurom: Palsonify može uzrokovati stvaranje žučnih kamenaca (uz iznenadnu bol u gornjem desnom dijelu trbuha (abdomena), iznenadnu bol u desnom ramenu ili između lopatica, žutu boju kože ili bjeloočnica ili svijetlu boju stolice)
- šećernu bolest: Palsonify može utjecati na razinu šećera u krvi. Može doći do povišenja razine šećera u krvi. Stoga Vam liječnik može preporučiti praćenje razina šećera u krvi i liječenje šećerne bolesti (pogledajte dio 2 „Drugi lijekovi i Palsonify”).
- ili ste ikada imali nedostatak vitamina B12. Budući da lijekovi usmjereni na receptore somatostatina mogu sniziti razine vitamina B12 u krvi, tijekom liječenja lijekom Palsonify liječnik će Vam možda htjeti periodički provjeravati razine vitamina B12 u krvi.

### Praćenje tijekom liječenja

Tumori hipofize koji proizvode prekomjerne količine hormona rasta i dovode do akromegalije ponekad se povećaju i uzrokuju ozbiljne komplikacije kao što su problemi s vidom. Za vrijeme liječenja lijekom Palsonify, liječnik će pratiti moguću pojavu znakova i simptoma rasta tumora. Ako se dokaže povećanje tumora, liječnik može propisati drugačije liječenje.

Tijekom liječenja, liječnik će Vam redovito provjeravati funkciju štitnjače.

### **Djeca i adolescenti**

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađim od 18 godina. Nije poznato je li siguran ili učinkovit u toj dobnoj skupini.

### **Drugi lijekovi i Palsonify**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od lijekova navedenih u nastavku, jer se njihovo djelovanje ili nuspojave mogu promijeniti kad se uzimaju zajedno s lijekom Palsonify. Ako uzimate te lijekove, liječnik će možda morati prilagoditi njihove doze:

- lijekovi koji se nazivaju beta-blokatori (npr. atenolol, metoprolol, karvedilol, nebivolol) i srčani glikozidi (npr. digoksin) koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka ili bolesti srca
- fluoksetin (antidepresiv)
- dekstrometorfan (za smirivanje kašlja)
- takrolimus (lijek za supresiju odbacivanja presatka)
- inzulin ili drugi lijekovi za liječenje šećerne bolesti

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od lijekova u nastavku, jer oni mogu smanjiti učinkovitost lijeka Palsonify smanjujući njegovu količinu u krvi:

- karbamazepin i fenitoin (koriste se za liječenje napadaja i epilepsije)
- apalutamid (koristi se za liječenje raka prostate)
- efavirenz (koristi se za liječenje HIV-a)
- prednizon (pomaže suprimirati imunost sustav tijela)
- lanzoprazol i slični lijekovi (koriste se za kontrolu ili smanjenje želučane kiseline).

Obavijestite svog liječnika ako uzimate lijek naveden u nastavku, jer Palsonify može smanjiti njegovu učinkovitost. Ako ga uzimate, liječnik će Vam možda morati prilagoditi doze toga lijeka:

- ciklosporin (lijek za supresiju odbacivanja presatka, liječenje teških kožnih bolesti, teške upale očiju i zglobova).

Ako niste sigurni odnosi li se navedeno na Vas, obratite se liječniku ili ljekarniku.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne smijete uzimati Palsonify ako ste trudni.

Nije poznato izlučuje li se lijek Palsonify u majčino mlijeko. Nemojte dobiti dok uzimate lijek Palsonify.

Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (metode sprječavanja trudnoće) tijekom liječenja lijekom Palsonify.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Palsonify ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **3. Kako uzimati Palsonify**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Palsonify je dostupan u obliku filmom obloženih tableta koje se uzimaju kroz usta. Ako lijek za liječenje akromegalije uzimate prvi put, preporučena početna doza iznosi 20 mg jednom dnevno. Ako Vam nije prvi put da uzimate lijek za liječenje akromegalije, preporučena početna doza iznosi 40 mg jednom dnevno.

Nakon najmanje 2 – 4 tjedna liječenja, liječnik će provjeriti simptome koje imate i razinu tvari koja se naziva inzulinu sličan faktor rasta da bi ustanovio kako reagirate na lijek. Ako bude potrebno, liječnik Vam može povećati dozu do najviše 60 mg jednom dnevno.

Ovisno o tome koliko dobro podnosite liječenje, liječnik Vam može privremeno smanjiti dozu za 20 mg.

Zbog istodobne primjene drugih lijekova, liječnik Vam može privremeno povećati dozu paltuzotina (pogledajte dio 2 „Drugi lijekovi i Palsonify”).

Tablete progutajte cijele s čašom vode, na prazan želudac, najmanje 6 sati poslije obroka (npr. nakon noćnog posta) i najmanje 1 sat prije sljedećeg obroka.

### **Ako uzmete više lijeka Palsonify nego što ste trebali**

Ako ste uzeli više lijeka Palsonify nego što ste trebali, prestanite uzimati lijek i odmah se obratite liječniku ili ljekarniku.

### **Ako ste zaboravili uzeti Palsonify**

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu sljedećeg dana.

### **Ako prestanete uzimati lijek Palsonify**

Nemojte prestati primjenjivati ovaj lijek ako prethodno niste o tome razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ako primijetite bilo koju nuspojavu, obratite se liječniku. Liječnik Vam može privremeno obustaviti liječenje lijekom Palsonify sve dok se simptomi ne smanje i/ili može smanjiti dozu koju uzimate.

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- visoke razine glukoze u krvi (hiperglikemija)
- smanjen apetit
- glavobolja
- spori otkucaji srca (sinusna bradikardija)
- bol u trbuhu (abdomenu)
- mučnina
- nelagoda u trbuhu (abdomenu)
- oticanje trbuha (distenzija abdomena)
- povraćanje
- žučni kamenci (kolelitijaza)
- gubitak kose (alopecija)
- umor

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- žučni kamenci u žučovodu
- omaglica

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Palsonify**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Palsonify sadrži**

- Djelatna tvar je paltuzotin (u obliku paltuzotinklorida).

Palsonify 20 mg filmom obložene tablete sadrže 20 mg paltuzotina.

Palsonify 30 mg filmom obložene tablete sadrže 30 mg paltuzotina.

- Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: kopovidon, mikrokristalična celuloza, krosповidon, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, manitol (E 421).

Film-ovojnica:

*Palsonify 20 mg filmom obložene tablete:* hipromeloza, titanijev dioksid (E 171), triacetin (E 1518), žuti željezov oksid (E 172), crveni željezov oksid (E 172).

*Palsonify 30 mg filmom obložene tablete:* hipromeloza, titanijev dioksid (E 171), triacetin (E 1518), žuti željezov oksid (E 172).

### **Kako Palsonify izgleda i sadržaj pakiranja**

Palsonify 20 mg filmom obložene tablete ružičaste su, bikonveksne, ovalne, filmom obložene tablete, duljine 16 mm i širine 8 mm, s utisnutom oznakom „PAL” na jednoj strani i „20” na drugoj.

Palsonify 30 mg filmom obložene tablete žute su, bikonveksne, ovalne, filmom obložene tablete, duljine 18 mm i širine 9 mm, s utisnutom oznakom „PAL” na jednoj strani i „30” na drugoj.

Palsonify 20 mg i 30 mg filmom obložene tablete dostupne su u plastičnim bočicama zatvorenim zaštitnom folijom i zatvaračem sigurnim za djecu.

Jedna bočica sadrži 60 filmom obloženih tableta i sredstvo za sušenje od silikagela.  
Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozilaan 201  
1083HN Amsterdam  
Nizozemska

**Proizvođač**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.