

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Palsonify 20 mg filmtabletta
Palsonify 30 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Palsonify 20 mg filmtabletta

20 mg paltuzotint (paltuzotin-hidroklorid formájában) tartalmaz filmtablettánként.

Palsonify 30 mg filmtabletta

30 mg paltuzotint (paltuzotin-hidroklorid formájában) tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Palsonify 20 mg filmtabletta

Rózsaszín, mindkét oldalán domború, ovális, 16 mm hosszú és 8 mm széles filmtabletta, az egyik oldalán „PAL”, a másik oldalán „20” mélynyomású jelzéssel.

Palsonify 30 mg filmtabletta

Sárga, mindkét oldalán domború, ovális, 18 mm hosszú és 9 mm széles filmtabletta, az egyik oldalán „PAL”, a másik oldalán „30” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Palsonify felnőtt acromegaliás betegek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A korábban gyógyszeresen még nem kezelt betegeknél az ajánlott kezdő adag 20 mg Palsonify szájon át naponta egyszer, 2 héten keresztül, és ha a beteg jól tolerálja, a dózist napi egyszeri 40 mg-ra kell emelni. 2-4 hétig tartó, napi egyszeri 40 mg-os Palsonify-kezelés után, ha a beteg a 40 mg-os dózist jól tolerálja, az adag – az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) szintje vagy a klinikai jelek és tünetek alapján – 60 mg-ra emelhető.

A korábban gyógyszeresen már kezelt betegeknél az ajánlott kezdő adag 40 mg Palsonify, naponta egyszer, szájon át bevéve. 2-4 hétig tartó, napi egyszeri 40 mg-os Palsonify-kezelés után – az IGF-1 szintje vagy a klinikai jelek és tünetek alapján – a dózis napi egyszeri 60 mg-ra emelhető.

A tolerálhatóságtól (lásd 4.8 pont) függően a dózis átmenetileg 20 mg-mal csökkenthető. A mellékhatások megszűnése után a paltuzotin adagolása az előző dózissal folytatható.

Az IGF-1 szintjének monitorozását és a tünetek értékelését rendszeresen el kell végezni a klinikus belátása szerint. Az IGF-1-szint normalizálódása hosszabb kezelési időtartamot igényelhet azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási IGF-1-szintje magas. Azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási IGF-1-szintje emelkedett (pl. $\geq 2,5$ -szerese a normálérték felső határának [ULN]), különösen a korábban gyógyszeresen még nem kezelt betegeknél, mérlegelni kell a monoterápiaként alkalmazott kezelés előny-kockázatának gyakoribb újraértékelését.

Kihagyott adag

Ha a Palsonify napi dózisa kimarad, a beteget tájékoztatni kell arról, hogy ne vegye be a kihagyott dózist, és folytassa a kezelést az adagolási rend szerint következő dózissal.

Gyógyszerkölcsonhatások

A CYP3A4/5, UGT1A1 és a P-gp erős induktorai

Erős induktorral (pl. karbamazepin) történő egyidejű alkalmazás esetén – az IGF-1 szintje és a betegbiztonság alapján – a paltuzotin adagját a terápiás adag legfeljebb háromszorosára kell növelni, de a napi 120 mg-os adag nem léphető túl (lásd 4.5 pont).

A CYP3A4/P-gp közepesen erős vagy gyenge induktorai

Közepes (pl. efavirenz) vagy gyenge (pl. prednizon) induktorral történő egyidejű alkalmazás esetén – az IGF-1 szintje és a betegbiztonság alapján – a paltuzotin adagja növelhető, de a napi 120 mg-os adag nem léphető túl (lásd 4.5 pont).

Protonpumpa-inhibitorok (PPI)

PPI-vel (pl. lansoprazol, omeprazol) történő egyidejű alkalmazás esetén – az IGF-1 szint és a betegbiztonság alapján – a paltuzotin adagja a terápiás adag legfeljebb kétszeresére növelhető (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 évesek)

Az életkor alapján nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Palsonify biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A gyógyszert egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni, üres gyomorba, legalább 6 órával étkezés után (pl. reggel éhgyomorra), és legalább 1 órával a következő étkezés előtt.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Tumorexpanzió

Mivel a növekedési hormont (GH) termelő hypophysistumorok mérete néha megnőhet – ami súlyos komplikációkat okozhat (pl. látótérdefektus) –, elengedhetetlenül szükséges az összes beteg gondos monitorozása. Ha a tumor expanziójára utaló bizonyíték észlelhető, terápiás alternatíva alkalmazása lehet ajánlott.

Fogamzóképes nők

A kezelés előnyeként a GH szintjének csökkenése és az IGF-1 koncentrációjának normalizálódása helyreállíthatja a fertilitást az acromegaliás nőbetegeknél. A fogamzóképes nők számára a paltuzotin-kezelés ideje alatt szükség esetén megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazását kell javasolni (lásd 4.6 pont).

Szív-ér rendszeri rendellenességek

Klinikai vizsgálatokban paltuzotinnal végzett kezelés során a szív ingerületvezetési zavarairól és egyéb EKG-elváltozásokról, például a PR-intervallum megnyúlásáról és bradycardiáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Ezek az EKG-elváltozások előfordulhatnak acromegaliás betegeknél is. Szükségessé válhat az egyidejűleg alkalmazott, bradycardiát okozó gyógyszerek (pl. béta-blokkolók) adagjának módosítása (lásd 4.5 pont).

Epehólyaggal kapcsolatos események

A Palsonify gátolhatja az epehólyag összehúzóerejét és csökkentheti az epeelválasztást, ami epehólyagkő vagy epesár kialakulásához vezethet. A paltuzotin alkalmazásával kapcsolatban epekövességről és annak szövödményeiről számoltak be (lásd 4.8 pont). Ha az epekövesség szövödményeinek gyanúja merül fel, meg kell kezdeni a vizsgálatot és a megfelelő kezelést, továbbá mérlegelni kell az előny-kockázat arányt a paltuzotinnal történő kezelés folytatásának eldöntésekor.

Glükózmétabolizmus

A növekedési hormonra, a glükagonra és az inzulinra gyakorolt hatása miatt a paltuzotin befolyásolhatja a glükózsztint szabályozását. Klinikai vizsgálatokban Palsonify-jal kezelt betegeknél hyperglykaemiát jelentettek (lásd 4.8 pont). A Palsonify-kezelés megkezdésekor vagy az adag módosításakor ellenőrizni kell a vércukorszintet, és az antidiabetikus kezelést ennek megfelelően kell módosítani (lásd 4.5 pont).

Pajzsmirigy-működési rendellenességek

A szomatostatín-analógok gátolhatják a pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szekrécióját, ami hypothyreosist okozhat. A paltuzotin-kezelés alatt ajánlott a pajzsmirigyfunkció (a TSH és a teljes és/vagy szabad T4 szintjének) rendszeres ellenőrzése (lásd 4.5 pont).

Táplálkozás

A szomatostatín-analógok egyes betegeknél megváltoztathatják a táplálékkal bevitt zsírok felszívódását.

B12-vitamin-hiány

Szomatostatin-analóggal kezelt betegeknél csökkent B12-vitamin-szintet figyeltek meg. A Palsonify-kezelés alatt a B12-vitamin szintjét monitorozni kell, ha az klinikailag indokolt.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A paltuzotin plazmakoncentrációját csökkentő szerek

Több enzim és transzporter (CYP3A4/5, UGT1A1 és P-gp) erős induktora

Egy egészséges alanyokkal végzett klinikai vizsgálat kimutatta, hogy 60 mg paltuzotin adagolását követően a karbamazepin, a CYP3A4/5, UGT1A1 és P-gp erős induktora a paltuzotin C_{max} -értékét körülbelül 40%-kal, AUC-értékét pedig körülbelül 70%-kal csökkentette. A paltuzotin és erős induktorok együttes alkalmazása ezért csökkentheti a terápiás választ.

Erős induktorral (pl. karbamazepin) történő egyidejű alkalmazás esetén – az IGF-1-szint és a betegbiztonság alapján – a paltuzotin dózisát a terápiás dózis legfeljebb háromszorosára kell emelni, de a napi 120 mg-os adag nem léphető túl (lásd 4.2 pont).

A CYP3A4/P-gp közepesen erős vagy gyenge induktora

Az erős induktor (karbamazepin) alkalmazása után megfigyelt paltuzotin-expozíció 70%-os csökkenése alapján az expozíció kisebb mértékű csökkenése várható közepesen erős vagy gyenge induktor alkalmazása után. A paltuzotin és egy közepesen erős (pl. efavirenz) vagy gyenge (pl. prednizon) CYP3A4-/P-gp-induktor együttes alkalmazása ezért csökkentheti a terápiás választ, és a klinikai választól függően dózismódosításra lehet szükség.

Közepesen erős (pl. efavirenz) vagy gyenge (pl. prednizon) CYP3A4-/P-gp-induktorral történő egyidejű alkalmazás esetén – az IGF-1-szint és a betegbiztonság alapján – a paltuzotin adagja növelhető, de a napi 120 mg-os adag nem léphető túl (lásd 4.2 pont).

Protonpumpa-gátlók

Egy egészséges alanyokkal végzett klinikai vizsgálat kimutatta, hogy a PPI-k dóziszfüggő módon csökkentették a paltuzotin AUC-értékét: 20 mg-os dózis esetén körülbelül 20%-kal, 60 mg-os dózis esetén pedig körülbelül 40%-kal.

A paltuzotin és PPI-k együttes alkalmazása a paltuzotin-expozíció dóziszfüggő csökkenését eredményezte, ami csökkentheti a terápiás választ, és a klinikai választól függően dózismódosításra lehet szükség.

PPI-vel (pl. lansoprazollal, omeprazollal) történő egyidejű alkalmazás esetén – az IGF-1-szint és a betegbiztonság alapján – a paltuzotin dózisát a terápiás adag kétszeresére lehet emelni (lásd 4.2 pont).

Ciklosporin

Egy egészséges alanyokkal végzett klinikai vizsgálat kimutatta, hogy 200 mg ciklosporin adagolását követően a paltuzotin-expozíció legfeljebb a kétszeresére nőtt. A paltuzotin dózisának módosítása nem szükséges.

A paltuzotin hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

Ciklosporin

Egy egészséges alanyokkal végzett klinikai vizsgálatban 40 mg paltuzotin alkalmazása a ciklosporin C_{max} -értékének körülbelül 50%-os, az AUC-értékének pedig körülbelül 35%-os csökkenését okozta a teljes vérben. A paltuzotin és a ciklosporin egyidejű alkalmazása a ciklosporin biohasznosulásának csökkenéséhez vezetett.

A terápiás szint fenntartása érdekében szükségessé válhat a ciklosporin dózisának módosítása. A ciklosporin esetében a terápiás gyógyszer szint ajánlott ellenőrzését kell elvégezni.

CYP3A4-szubsztrátok

Egy egészséges alanyokkal végzett klinikai vizsgálatban 60 mg paltuzotin alkalmazása a CYP3A4-szubsztrát midazolám AUC-értékének körülbelül 30%-os növekedését okozta. A nem szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátok dózisának módosítása nem szükséges. Óvatosság és megfelelő monitorozás javasolt, ha a paltuzotint szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztráttal (pl. takrolimusz) adják együtt.

CYP2D6-szubsztrátok

In vitro a paltuzotin a CYP2D6 inhibitora (lásd 5.2 pont). Óvatosság javasolt, ha a paltuzotint CYP2D6-szubsztráttal (pl. karvedilol, nebivolol, metoprolol, fluoxetin vagy dextrometorfán) együtt alkalmazzák. Klinikai gyógyszerkölesönhatási vizsgálatot nem végeztek. A CYP2D6-szubsztrátok dózisának módosítása nem szükséges.

P-gp-szubsztrátok

In vitro a paltuzotin a P-gp inhibitora (lásd 5.2 pont). Óvatosság javasolt, ha a paltuzotint szűk terápiás indexű P-gp-szubsztráttal (pl. digoxin) adják együtt. Klinikai gyógyszerkölesönhatási vizsgálatot nem végeztek. A P-gp-szubsztrátok dózisának módosítása nem szükséges.

Metformin

Egy egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálat kimutatta, hogy a metformin és a paltuzotin egyidejű alkalmazása a metformin expozíciójának 22%-os, a C_{max} -értékének 39%-os csökkenését okozta. A klinikai eredmény jelentősnek tekinthető, mivel ez az eredmény nem várható a paltuzotin MATE-gátlásának *in vitro* eredménye alapján. Ennek ellenére a metformin-expozíció megváltozása nem tekinthető klinikailag jelentősnek. Ezért nincs szükség dózismódosításra.

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Antidiabetikumok

A paltuzotin egyidejű alkalmazása esetén az inzulin és az antidiabetikumok adagjának módosítására lehet szükség (lásd 4.4 pont).

Cardiovascularis gyógyszerek

Szükségessé válhat a bradycardiát okozó gyógyszerek, például béta-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók vagy a folyadék- és elektrolit-egyensúlyt szabályozó hatóanyagok adagjának módosítása (lásd 4.4 pont).

Pajzsmirigyhormon-pótló terápia

A szomatosztatin-analógok befolyásolhatják a pajzsmirigyfunkciót (lásd 4.4 pont). Ezért a pajzsmirigyfunkció ellenőrzése és klinikai monitorozás javasolt a pajzsmirigyhormon-pótló terápiával való egyidejű alkalmazás során, mivel az a pajzsmirigyfunkció kiegyensúlyozatlanságához vezethet.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A paltuzotin terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatokkal végzett vizsgálatok a humán expozíciónál nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A Palsonify alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a paltuzotin vagy a paltuzotin metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatokkal végzett vizsgálatok során nyert toxikológiai adatok a paltuzotin vagy a paltuzotin metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). A szoptatott

újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A Palsonify alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A paltuzotin termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre humán adatok. Bár az állatokkal végzett vizsgálatok során nem azonosítottak a párzásra vagy a termékenységre gyakorolt hatásokat, nőstény patkányoknál a reprodukciós paraméterek változásáról számoltak be (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Palsonify nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A paltuzotin leggyakrabban jelentett mellékhatásai a hasmenés (18%), az abdominális fájdalom (7%), a hányinger (5%) és az abdominális diszkomfort (3%) – emésztőrendszeri tünetek – voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A paltuzotin biztonságosságát 169, acromegáliában szenvedő felnőttél értékelték két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban.

Összesen 233 beteg kapott paltuzotint az összes II. és III. fázisú, valamint a nyílt elrendezésű, kiterjesztett (OLE) acromegalia-vizsgálatban. Az acromegáliában szenvedő betegek paltuzotinnal történő kezelésének medián időtartama 65,4 hét volt (tartomány: 0,7–244,3 hét).

A mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriáinként (SOC) és gyakoriság szerint vannak felsorolva, és az alábbi konvenció szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hyperglykaemia	Gyakori
	Csökkent étvágy	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Gyakori
	Szédülés	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Sinus bradycardia ^a	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori
	Abdominális fájdalom	Gyakori
	Hányinger	Gyakori
	Abdominális diszkomfort	Gyakori
	Abdominális distensio	Gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hányás	Gyakori
	Cholelithiasis	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kő az epevezetékben	Nem gyakori
	Alopecia	Gyakori

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság	Gyakori

^a A sinus bradycardia magában foglalja a sinus bradycardia és bradycardia preferált kifejezéseket.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Bradycardia

A paltuzotinnal kezelt betegek 6%-ánál jelentkeztek bradycardiás események, amelyek tünetmentesek voltak, és nem vezettek a kezelés abbahagyásához. Az események bradycardia kórtörténettel rendelkező és nem rendelkező betegeknél is előfordultak, a kezelés első három hónapjában jelentkeztek, és nem voltak egyértelmű összefüggésben a dózissal. A pulzusszám átlagos csökkenése percenként 6 szívverés volt (lásd 4.4 pont).

Az epehólyaggal kapcsolatos mellékhatások

Randomizált vizsgálatokban cholelithiasis a paltuzotin-kezelés megkezdése után 6 és 9 hónap között jelentkezett. A klinikai fejlesztési programban paltuzotinnal kezelt összes beteg esetében cholelithiasis 4,7%-uknál, az epevezetékben található kő 0,4%-uknál fordult elő. Azoknál a betegeknél, akik korábban nem részesültek szomatosztatin-receptor-ligand-terápiában, a betegek 8,3%-ánál (2/24) jelentettek cholelithiasist. Egyetlen beteg sem hagyta abba a paltuzotin szedését epekövesség miatt (lásd 4.4 pont).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A legtöbb gyomor-bél rendszeri mellékhatás a paltuzotin-kezelés megkezdését követő első két hónapban jelentkezett, egyik sem volt súlyos, medián időtartamuk 4 és 12 nap között volt. A mellékhatások többsége enyhe volt, egyik sem volt súlyos, és a kezelés folytatásával enyhültek. Emésztőrendszeri mellékhatások miatt nem kellett megszakítani a kezelést.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A túladagolással összefüggő hatásokról nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, és a paltuzotin esetében nem észleltek túladagolási eseteket. Állatkísérletek azt mutatják, hogy a túladagolás bradycardiát vagy hipertenziót okozhat. Túladagolás gyanúja esetén szupportív kezelést kell alkalmazni a potenciálisan bradycardiát okozó gyógyszerrel történő túladagolás esetén.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Hypophysis- és hypothalamus-hormonok és analógjaik, ATC-kód: H01CB06

Hatásmechanizmus

A természetes szomatosztatin (SST) hormonhoz hasonlóan a paltuzotin erősen gátolja a GH és az IGF-1 szekrécióját. A paltuzotin farmakológiai aktivitását a szomatosztatin-receptor-2-höz (SST2) való nagyon szelektív (>4000-szeres) kötődése révén fejt ki, és csekély vagy semmilyen affinitást nem mutat más SST-receptor-altípusok iránt. A paltuzotin az emberi SST2 aktivációján keresztül

gátolja a ciklikus adenzin-monofoszfát (cAMP) akkumulációját – ez egy félmaximális választ (EC_{50}) eredményező, átlagosan 0,25 nM gyógyszer- (agonista-) koncentráció mellett megtörténik.

Farmakodinámiai hatások

A paltuzotin jelentősen csökkenti és sok esetben normalizálja az IGF-1 és a GH szintjét acromegáliában szenvedő betegeknél.

Szív-elektrofiziológia

A paltuzotin 60 mg-os terápiás dózisének 4,6-szeresénél nem figyeltek meg klinikailag jelentős QTc-intervallum-megnyúlást.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A paltuzotin hatásosságát és biztonságosságát az acromegáliában szenvedő felnőttek gyógyszeres kezelésében két III. fázisú, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, placebokontrollos klinikai vizsgálatban (PATHFNR-2 és PATHFNR-1) igazolták.

PATHFNR-2 vizsgálat

Ebbe a 24 hetes vizsgálatba (PATHFNR-2) 111 olyan, acromegáliában szenvedő felnőtt beteget vontak be, akik nem kaptak gyógyszeres kezelést, és a randomizáláskor biokémiai marker szempontjából nem voltak kontrolláltak. A betegek vagy nem részesültek korábbi gyógyszeres kezelésben, vagy a szűrést megelőző 4 hónapban nem kaptak semmilyen kezelést (nem részesültek gyógyszeres kezelésben), vagy kaptak szomatostatin-receptor-ligand-monoterápiát, oktreotidot vagy lanreotidot, de a szűrés során kimosáson estek át. Az IGF-1 szintnek $\geq 1,3 \times$ ULN-nek kellett lennie a gyógyszeresen nem kezelt betegeknél, és $\geq 1,1 \times$ ULN-nek kellett lennie – legalább 30%-os IGF-1-emelkedéssel – a szűrés időszaka alatt kimosáson áteső betegek esetében. A betegeket randomizálták, hogy a 24 hetes kezelési időszak alatt paltuzotint ($n = 54$) vagy placebót ($n = 57$) kapjanak. A kezdő dózis 2 héten keresztül 20 mg/nap volt, majd – a tolerálhatóság megerősítése után – a 2. heti kontrollvizsgálaton 40 mg/napra emelhető volt. A 6. héten a dózis napi egyszeri 60 mg-ra volt emelhető, ha a beteg a 40 mg-os dózist elfogadhatóan tolerálta, valamint biokémiai marker-kontrollja alapján, ha a 4. héten az IGF-1 szintje $> 0,9 \times$ ULN volt. A dózis csökkentése a vizsgálat randomizált, kontrollos fázisa alatt bármikor megengedett volt, ha a beteg nem tolerálta a dózist. A 12. hét után a paltuzotin adagját a randomizált, kontrollos időszak végéig (24. hét) fenntartották.

A betegek ötvenhárom százaléka (53%) nő volt; 52% volt fehér bőrű, 31% ázsiai, 3% fekete bőrű vagy afroamerikai, 9% egyéb és 5% ismeretlen rasszba tartozó volt. A beválasztáskor az átlagéletkor 47 év volt (9% volt ≥ 65 éves). Az acromegalia diagnózisa óta eltelt átlagos időtartam 87 hónap volt, a betegek 89%-a a vizsgálatban való részvételt megelőző átlagosan 75 hónapon belül esett át hypophysisműtéten. Az IGF-1 átlagos kiindulási szintje $2,3 \times$ ULN volt a gyógyszeresen nem kezelt betegeknél, és $1,5 \times$ ULN a kimosáson átesett betegeknél.

Az elsődleges végpont teljesült, a paltuzotinnal kezelt betegek 55,6%-a elérte a biokémiai marker kontrollját (IGF-1-szint $\leq 1,0 \times$ ULN) a 24. héten, szemben a placebóval kezelt betegek 5,3%-ával (p -érték $< 0,0001$).

Az elsődleges végpont elérése mellett a paltuzotin statisztikailag szignifikáns (p -érték $< 0,0001$), a normál szintre történő IGF-1-szint-csökkenést eredményezett mind a gyógyszeresen nem kezelt (42,5%), mind a kimosáson átesett (92,9%) betegeknél a placebóval kezelt betegekhez képest, függetlenül a korábbi kezelési előzményektől (2. táblázat).

Az IGF-1 szintjének a kiindulási értéktől a 24. hétig tartó változásának elemzése azt mutatta, hogy míg a kiindulási átlagos $2,0 \times$ ULN IGF-1-szint, illetve a $2,2 \times$ ULN IGF-1-szint konzisztens volt a paltuzotin, illetve a placebocsoportban; a paltuzotin statisztikailag szignifikáns különbséget (p -érték $< 0,0001$) eredményezett a placebóval kezelt betegekhez képest az összes beteg esetében, valamint mind a gyógyszeresen nem kezelt, mind a kimosáson átesett csoportokban (2. táblázat).

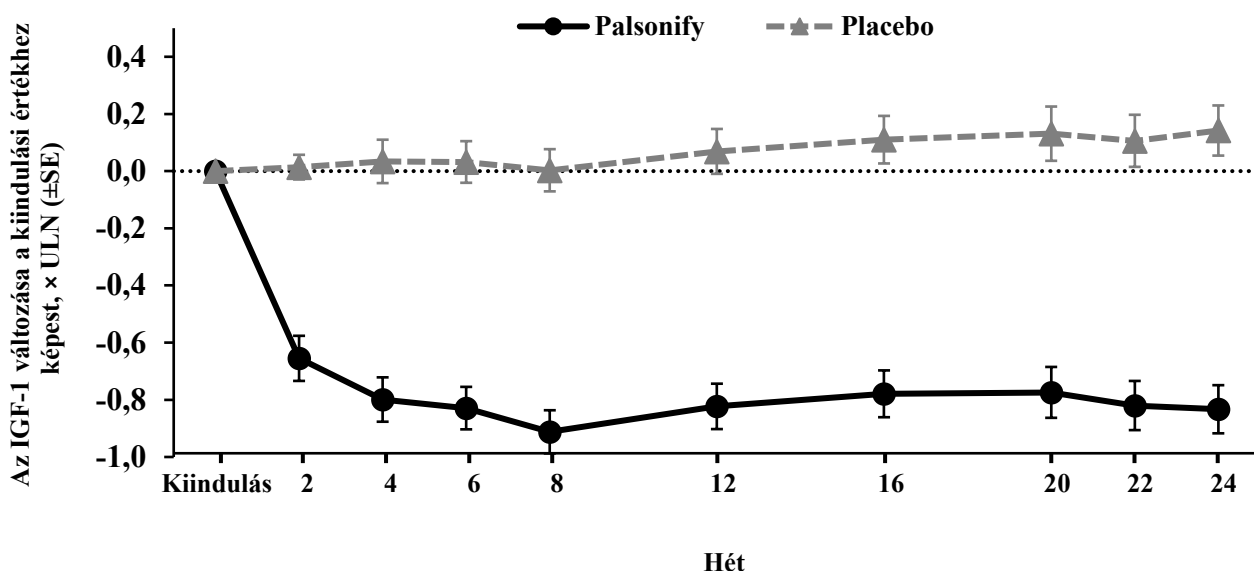
2. táblázat: A PATHFND-2 vizsgálat összesített hatásossági eredményei az IGF-1 szintje alapján

IGF-1-normalizáció	paltuzotin (n = 54)	placebo (n = 57)	p-érték
Azon betegek aránya, akik a 24. héten elérték az $<1,0 \times$ ULN IGF-1-szintet, n (%)	30 (55,6%)	3 (5,3%)	$<0,0001$
Gyógyszeresen még nem kezelt vagy korábban már kezelt betegek, n/N (%)	17/40 (42,5%)	1/42 (2%)	$<0,0001$
Gyógyszeresen még nem kezelt betegek, n/N (%)	5/22 (22,7%)	1/24 (4,2%)	0,1509
Korábban már kezelt betegek, n/N (%)	12/18 (66,7%)	0/18 (0)	$<0,0001$
Kimosás, n/N (%)	13/14 (92,9%)	2/15 (13,3%)	$<0,0001$
Az IGF-1 változása a kiindulási értékhez képest	paltuzotin (n = 54)	placebo (n = 57)	p-érték
Az IGF-1 szintjének változása a kiindulási értékhez képest a 24. héten (\times ULN), LS átlag (SE)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	$<0,0001$
Gyógyszeresen még nem kezelt vagy korábban már kezelt betegek, LS átlag (SE)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	$<0,0001$
Korábban még nem kezelt betegek, LS átlag (SE)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	$<0,0001$
Korábban már kezelt betegek, LS átlag (SE)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	$<0,0001$
Kimosás, LS átlag (SE)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	$<0,0001$

A 24. heti IGF-1-szint a 22. és 24. héten végzett utolsó két IGF-1-mérés átlagán alapul. Amikor a két utolsó IGF-1 mérés közül az egyik hiányzott, egyetlen értéket használtak. A 24. hét a vizsgálat randomizált, kontrollós részének vége. Ha a beteg mentő terápiát kapott, a mentő terápia előtti utolsó értékelés eredményeit alkalmazták.

IGF-1 = inzulinszerű növekedési faktor-1, LS = legkisebb négyzetek módszere, SE = standard hiba, ULN = a normálérték felső határa.

A paltuzotinnal végzett kezelés az IGF-1 szintjének körülbelül 37%-os csökkenését eredményezte a kezelés megkezdése után 4 héttel, és ez a hatás a kezelési időszak végéig fennmaradt (1. ábra).



1. ábra1: A PATHFND-2 vizsgálatban az IGF-1 szintjének változása a kiindulási értékhez képest a vizsgálat időpontjában, minden beteg esetében – × ULN, LS átlag (±SE)

A populáció magában foglalja az összes randomizált beteget, többféle imputációs módszer alkalmazásával.

IGF-1 = inzulinszerű növekedési faktor-1, LS = legkisebb négyzetek módszere, SE = standard hiba, ULN = a normálérték felső határa.

A randomizációtól a válaszadásig eltelt idő elemzése kimutatta, hogy a paltuzotinnal kezelt betegek 59%-ánál normalizálódott az IGF-1-szint a vizsgálat során, szemben a placeboval kezelt csoport 9%-ával. Az IGF-1-normalizálódás eseményeinek többsége a kezelés első 4 hetében jelentkezett. Ezek az eredmények összhangban vannak az elsődlegesvégpont-elemzéssel, amely a paltuzotinnal kezelt betegek többségénél a 24. hét végéig folyamatos választ mutatott.

3. táblázat: A PATHFND-2 vizsgálatban az IGF <1,3× ULN értékkel rendelkező betegek aránya

IGF-1 <1,3× ULN	paltuzotin (n = 54)	placebo (n = 57)	p-érték
Azon betegek aránya, akik a 24. héten elérték az IGF-1 <1,3× ULN szintet, n (%)	36 (66,7%)	8 (14%)	<0,0001
Gyógyszeresen még nem kezelt vagy korábban már kezelt betegek, n/N (%)	22/40 (55%)	4/42 (9,5%)	<0,0001
Gyógyszeresen még nem kezelt betegek, n/N (%)	8/22 (36,4%)	2/24 (8,3%)	0,0495
Korábban már kezelt betegek, n/N (%)	14/18 (77,8%)	2/18 (11,1%)	0,0001
Kimosás, n/N (%)	14/14 (100%)	4/15 (26,7%)	<0,0001

A 24. heti IGF-1-szint a 22. és 24. héten végzett utolsó két IGF-1-mérés átlagán alapul. Amikor a két utolsó IGF-1 mérés közül az egyik hiányzott, egyetlen értéket használtak. A 24. hét a vizsgálat randomizált, kontrollós részének vége. Ha a beteg mentő terápiát kapott, a mentő terápia előtti utolsó értékelés eredményeit alkalmazták.

IGF-1 = inzulinszerű növekedési faktor-1, ULN = a normálérték felső határa.

A paltuzotin hatásmechanizmusával összhangban a 24. héten a paltuzotinnal kezelt betegek 57,4%-ánál, míg a placeboval kezelt betegek 17,5%-ánál érték el a <1,0 ng/ml célzott GH-szintet (p-érték <0,0001) (4. táblázat).

4. táblázat: A PATHFNR-2 vizsgálatban a GH <1,0× ULN értékkel rendelkező betegek aránya

GH <1,0× ULN	paltuzotin (n = 54)	placebo (n = 57)	p-érték
Azon betegek aránya, akik a 22. héten elérték a GH <1,0× ULN szintet, n (%)	31 (57,4%)	10 (17,5%)	<0,0001
Gyógyszeresen még nem kezelt vagy korábban már kezelt betegek, n/N (%)	21/40 (52,5%)	3/42 (7,1%)	<0,0001
Gyógyszeresen még nem kezelt betegek, n/N (%)	8/22 (36,4%)	1/24 (4,2%)	0,0148
Korábban már kezelt betegek, n/N (%)	13/18 (72,2%)	2/18 (11,1%)	0,0005
Kimosás, n/N (%)	10/14 (71,4%)	7/15 (46,7%)	0,3297

GH = növekedési hormon, ULN = a normálérték felső határa.

A PATHFNR-2 vizsgálatban az acromegáliával kapcsolatos 7 részterület (fejfájás, ízületi fájdalom, izzadás, fáradtság, lábgyengeség, duzzanat, valamint zsibbadás vagy bizsergés) klinikai tüneteinek súlyosságát mérték az acromegalia tünetnaplója (ASD) segítségével, ahol minden részterület pontszáma 0-tól (nincs tünet) 10-ig (legsúlyosabb tünet) terjedt. Az ASD-összpontszámból (legfeljebb 70 pont) kiindulva a jelentős egyéni változást kifejező, előzetesen megadott küszöbérték-tartomány a 4 és 6 pont közötti csökkenés volt javulás esetén, illetve növekedés romlás esetén. A vizsgálat kezdetén a betegek enyhe vagy közepesen súlyos tüneteket mutattak. Az ASD-összpontszám változása a kiindulástól a 24. hétre statisztikailag szignifikáns, -2,669-es javulást mutat a paltuzotinnal kezelt betegeknél, szemben a placebóval kezelt betegek 2,754-es romlásával (p-érték = 0,0039). A paltuzotint kapó, gyógyszeresen még nem kezelt vagy korábban már kezelt betegeknél az ASD-pontszám -4,187-es javulást mutatott, szemben a placebóval kezelt betegeknél észlelt 0,163-es romlással. A kimosáson átesett betegek közül a paltuzotint kapók -1,610-es javulást mutattak, szemben a placebót kapók körében észlelt 5,777-es romlással (5. táblázat).

5. táblázat: Az ASD összpontszámának változása a kiindulási értékhez képest a 24. hétre a PATHFNR-2 vizsgálatban

	paltuzotin (n = 54)	placebo (n = 57)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI)	p-érték
Az ASD összpontszámának változása a kiindulási értékhez képest a 24. hétre				
LS átlag (SE)	-2,669 (±1,422)	2,754 (±1,364)	-5,423 (-9,070; -1,776)	0,0039
Gyógyszeresen még nem kezelt vagy korábban már kezelt betegek	-4,187 (±1,605)	0,163 (±1,565)	-4,349 (-8,831; 0,132)	0,0570
Gyógyszeresen még nem kezelt betegek	-3,189 (±1,976)	2,669 (±1,848)	-5,868 (-11,336; -0,380)	0,0367
Korábban kezelt betegek	-5,344 (±2,547)	-3,381 (±2,621)	-1,963 (-9,44; 5,518)	0,5967
Kimosás	-1,610 (±2,209)	5,777 (±2,054)	-7,387 (-13,638; -1,137)	0,0224

A 24. hét a vizsgálat randomizált, kontrollós részének a vége. Ha a beteg mentő terápiát kapott, a mentő terápia előtti utolsó értékelés eredményeit alkalmazták. A kiindulási ASD-összpontszám az 1. napon vagy azt megelőzően a heti átlagok összege, a kiindulás utáni ASD-összpontszám pedig a tervezett vizsgálat napján vagy azt megelőzően a heti átlagok összege, beleértve a vizsgálat dátumát is, 7 részterületre (fejfájás, ízületi fájdalom, izzadás, fáradtság, lábgyengeség, duzzanat, valamint zsibbadás vagy bizsergés) vonatkozóan.

A kiinduláskor az átlagos ASD-pontszám 17,48 volt a paltuzotin-csoportban, és 15,54 a placebo-csoportban.

ASD = az acromegalia tünettáplója, CI = konfidenciaintervallum, LS = legkisebb négyzetek, SE = standard hiba.

Az ASD egyes részterületeinek pontszámváltozása a kiindulási értéktől a 24. hétig a paltuzotin előnyét igazoló tendenciát mutatott minden beteg esetében mind a 7 részterületen, amelyek közül 5 (fejfájás, izzadás, fáradtság, lábgyengeség, duzzanat) statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,05$).

Az LS átlag (\pm SE) változása a kiindulástól a kezelés végéig a legzavaróbb tünet vonatkozásában $-0,553 (\pm 0,4219)$ volt a paltuzotin-csoportban és $0,357 (\pm 0,3770)$ a placebo csoportban, a kezelések közötti különbség $-0,910$ (95%-os CI: $-1,976, 0,157$) volt a paltuzotin javára (nominális $p = 0,0935$).

A megfigyelt biztonságossági és tolerálhatósági profil változatlan maradt (lásd 4.8 pont), és a klinikai kezelés előnyeinek tartóssága megmaradt a folyamatban lévő PATHFNDR-2 OLE vizsgálatban a 120 hétig kezelt betegeknél.

PATHFNDR-1 vizsgálat

Ebbe a 36 hetes vizsgálatba (PATHFNDR-1) 58 olyan beteget vontak be, akiknél biokémiai marker-kontrollt érték el depó injekcióban adott oktreotid vagy lanreotid szomatostatin-receptor-ligand-terápiával. Minden betegnek biokémiai marker szempontjából kontrollálni kellett lennie (a meghatározás szerint: IGF-1-szint $\leq 1,0 \times$ ULN) a szűrés és a randomizálás során. A betegeket randomizálták, hogy a 36 hetes kezelési időszak alatt paltuzotint ($n = 30$) vagy placebót ($n = 28$) kapjanak. Az adag az IGF-1-érték alapján 40 mg-ról maximum 60 mg-ra volt emelhető, vagy a tolerálhatóság alapján csökkenthető. A 24. hét után a paltuzotin adagját a randomizált, kontrollis időszak végéig (36. hét) fenntartották.

A betegek 55%-a volt nő, 72%-a fehér bőrű, 3%-a ázsiai, 5%-a fekete bőrű vagy afroamerikai, 12%-a egyéb, 7%-a ismeretlen rasszba tartozott. A bevéasztáskor az átlagéletkor 55 év volt (28% volt ≥ 65 éves). Az acromegalia diagnózisa óta eltelt átlagos időtartam 155 hónap volt, a betegek 86%-a a vizsgálatban való részvételt megelőző átlagosan 138 hónapon belül esett át hypophysisműtéten. Az IGF-1 kiindulási átlagos szintje $0,83 \times$ ULN, a GH kiindulási átlagos szintje pedig $0,90$ ng/ml volt. A bevéasztott betegek 59%-át korábban oktreotiddal, 41%-át pedig lanreotiddal kezelték. A bevéasztott betegek többsége a szűrés előtt közepes vagy nagy dózisú, jóváhagyott szomatostatin-receptor-ligand-terápiában részesült.

Az elsődleges végpontot elérték, a paltuzotinnal kezelt betegek 83,3%-a megőrizte a biokémiai marker-kontrollt (IGF-1-szint $\leq 1,0 \times$ ULN) a 36. héten, szemben a placebóval kezelt betegek 3,6%-ával (6. táblázat).

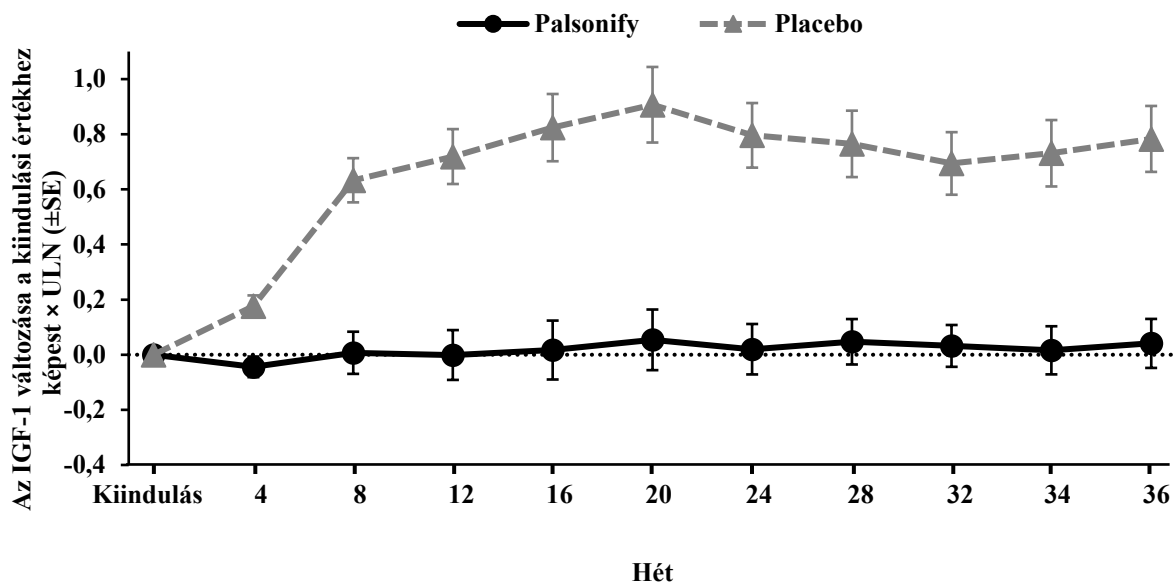
6. táblázat: A PATHFNDR-1 vizsgálat összesített hatásossági eredményei az IGF-1-szint alapján

IGF-1 normalizáció	paltuzotin (n = 30)	placebo (n = 28)	p-érték
Azon betegek aránya, akiknél a 36. héten is fennállt az IGF-1-válasz ($\leq 1,0 \times$ ULN), n (%)	25 (83,3%)	1 (3,6%)	<0,0001
Az IGF-1 változása a kiindulási értékhez képest	paltuzotin (n = 30)	placebo (n = 28)	p-érték
Az IGF-1 szintjének változása a kiindulási értékhez képest a 36. héten (\times ULN) LS átlag (SE)	0,042 ($\pm 0,093$)	0,833 ($\pm 0,096$)	<0,0001

A 36. hét a vizsgálat randomizált, kontrollis részének a vége. Ha a beteg mentő terápiát kapott, a mentő terápia előtti utolsó értékelés eredményeit alkalmazták.

IGF-1 = inzulinszerű növekedési faktor 1, LS = legkisebb négyzetek módszere, SE = standard hiba, ULN = a normálérték felső határa.

A paltuzotin stabil IGF-1-szintet eredményezett azoknál a betegeknél, akik korábbi szomatosztatin-receptor-ligand-terápiáról váltottak kezelést, és ez a szint a 36 hetes kezelési időszak végéig fennmaradt (IGF-1 × ULN: 0,04±0,093). Ezzel szemben a placebóra randomizált betegeknél az IGF-szint emelkedését mutatták ki (IGF-1 × ULN: 0,83±0,096) a 36. héten, és a csoportok közötti különbség a kezelési időszak végén statisztikailag szignifikáns volt (p-érték <0,0001) (2. ábra).



2. ábra: A PATHFNR-1 vizsgálatban az IGF-1 szintjének változása a kiindulási értékhez képest a vizsgálat időpontjában minden beteg esetében – × ULN, LS átlag (±SE)

A populáció magában foglalja az összes randomizált beteget, többféle imputációs módszer alkalmazásával.

IGF-1 = inzulinszerű növekedési faktor-1, LS = legkisebb négyzetek módszere, SE = standard hiba, ULN = a normálérték felső határa.

A kiinduláskor kontrollált betegek közül a 34. héten a paltuzotinnal kezelt betegek 87%-ánál fennmaradt a <1,0 ng/ml célzott GH-szint, szemben a placebóval kezelt betegek 28%-ával (p-érték <0,0003).

A PATHFNR-1 vizsgálat az acromegalia klinikai tüneteinek súlyosságát 7 részterület (fejfájás, ízületi fájdalom, izzadás, fáradtság, lábgyengeség, duzzanat, valamint zsibbadás vagy bizsergés) alapján mérte az ASD tünetnapló segítségével. Az ASD-összpontszámából (legfeljebb 70 pont) kiindulva a jelentős egyéni változást kifejező, előzetesen megadott küszöbérték-tartomány a 4 és 6 pont közötti csökkenés volt javulás esetén, illetve növekedés romlás esetén. A vizsgálat kezdetén a betegek enyhe vagy közepesen súlyos tüneteket mutattak. Az ASD-összpontszám értékében a 36. hétre bekövetkezett változás -0,606-es javulást mutatott a paltuzotinnal kezelt betegeknél, szemben a placebóval kezelt betegeknél észlelt 4,558-es romlással (p-érték = 0,0216) (7. táblázat).

7. táblázat: Az ASD összpontszámának változása a kiindulási értékhez képest a 36. hétre a PATHFNR-1 vizsgálatban

	paltuzotin (n = 30)	placebo (n = 28)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI)	p-érték
Az ASD összpontszámának változása a kiindulási értékről a 36. hétig				
LS átlag (SE)	-0,606 (±1,504)	4,558 (±1,593)	-5,164 (-9,536; - 0,792)	0,0216

A 36. hét a vizsgálat randomizált, kontrollos részének a vége. Ha a beteg mentő terápiát kapott, a mentő terápia előtti utolsó értékelés eredményeit alkalmazták. A kiindulási ASD-összpontszám az 1. napon vagy azt megelőzően a heti átlagok összege, a kiindulás utáni ASD-összpontszám pedig a tervezett vizsgálat napján vagy azt megelőzően a heti átlagok összege, beleértve a vizsgálat dátumát is, 7 részterületre (fejfájás, ízületi fájdalom, izzadás, fáradtság, lábgyengeség, duzzanat, valamint zsibbadás vagy bizsergés) vonatkozóan.

A kiinduláskor az átlagos ASD-összpontszám 13,21 volt a paltuzotin-csoportban, és 10,86 a placebo csoportban.

ASD = acromegalia tünetnaplója, CI = konfidenciaintervallum, LS = legkisebb négyzetek, SE = standard hiba.

Az ASD egyes részterületeinek pontszámváltozása a kiindulási értéktől a 36. hétig a paltuzotin előnyét igazoló tendenciát mutatott mind a 7 részterület esetében, amelyek közül 2 (ízületi fájdalom és zsibbadás vagy bizsergés) statisztikailag szignifikáns volt (p -érték $<0,05$). Egyetlen ASD-részterület sem befolyásolta dominánsan az általános ASD-összpontszámot, ami azt jelzi, hogy a paltuzotinnal kezelt betegeknek az acromegalia tünetei mind javultak és stabilizálódtak a placebóval kezelt betegekhez képest.

Az LS átlag (\pm SE) változása a kiindulástól a kezelés végéig a legzavaróbb tünet vonatkozásában $-0,530 (\pm 0,360)$ volt a paltuzotin-csoportban és $0,617 (\pm 0,381)$ a placebo csoportban, a kezelések közötti különbség $-1,147$ (95%-os CI: $-2,199, -0,094$) volt a paltuzotin javára (nominális $p = 0,0335$).

A megfigyelt biztonságossági és tolerálhatósági profil változatlan maradt (lásd 4.8 pont), és a klinikai kezelés előnyeinek tartóssága megmaradt a folyamatban lévő PATHFND-1 OLE vizsgálatban a 120 hétig kezelt betegeknek.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Palsonify vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az acromegalia kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egészséges önkénteseknél egy egyszeri orális dózis után a medián t_{max} 1,4 és 2,0 óra között változott (8. táblázat). Dinamikus egyensúlyi állapotban 60 mg-os dózis beadása után a paltuzotin C_{max} -értékének mértani átlaga (mértani %CV) 290 (67,5) ng/ml, az AUC_{0-24} érték mértani átlaga (mértani %CV) pedig 2890 (63,5) ng×óra/ml volt. A populációs farmakokinetikai (PK) elemzésben az akkumulációs arány a C_{max} esetében 1,31, az AUC_{0-24} esetében pedig 1,55 volt. A dinamikus egyensúlyi állapot 1 hét alatt kialakul. Az egészséges önkénteseknél megfigyelt farmakokinetikai adatok hasonlóak az acromegaliás betegeknek megfigyeltékhez.

8. táblázat: A paltuzotin egy egyszeri dózisának expozíciós paraméterei, amikor az adagolást követő 1 óra hosszáig nem történt étkezés

	20 mg	40 mg	60 mg
C_{max} (ng/ml)	80,7 (54)	153 (36)	258 (51)
AUC_{0-24} (ng×óra/ml)	651 (53)	1310 (41)	2370 (45)
t_{max} (óra)	1,4 (0,8-4,0)	1,5 (1,5-4,0)	2,0 (1,0-4,0)

Az adatok mértani átlagként (mértani %CV) szerepelnek, kivéve a t_{max} -ot, amely mediánként (tartomány) kerül feltüntetésre.

AUC_{0-24} = a plazmakoncentráció–idő görbe alatti terület 0 és 24 óra között, C_{max} = maximális (csúcs-) plazmakoncentráció, t_{max} = a maximális (csúcs-) plazmakoncentráció eléréséig eltelt idő a gyógyszer beadása után

A paltuzotin filmtabletta abszolút biohasznosulása 51%.

Az étel hatása az orális felszívódásra

Az éhgyomorra történő alkalmazáshoz képest a paltuzotin magas zsírtartalmú étkezéssel történő bevétel 85%-kal csökkentette az AUC-t és 81%-kal a C_{max} -ot. A paltuzotin alacsony zsírtartalmú étkezéssel történő bevétel az AUC-t 72%-kal, a C_{max} -ot pedig 68%-kal csökkentette (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A paltuzotin filmtabletta látszólagos eloszlási térfogata (V_z/F) 406 l. A paltuzotin nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, mind az albuminhoz (>99%), mind az α -1 savas glikoproteinhez (>98%). A vér/plazma arány közel 1 volt.

Metabolizmus

A paltuzotin elsősorban a májban metabolizálódik glükuronidáció és oxidáció útján. *In vitro* a glükuronidáció volt az anyagcsere fő útja, amelyet elsősorban az UGT1A1 és az UGT1A9 közvetít. Az oxidáció egy másodlagos útvonal volt, amelyet elsősorban a CYP3A4/5 katalizált, a CYP2D6 pedig kisebb mértékben. A paltuzotin egy P-gp-szubsztrát. *In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az UGT1A1 gátlása várhatóan nem jár klinikailag jelentős mértékű paltuzotin-expozíció-növekedéssel.

Elimináció

A maximális koncentráció elérése után a paltuzotin koncentrációja csökkent, a látszólagos terminális felezési idő ($t_{1/2}$) 25,5 óra volt, ami alátámasztja a napi egyszeri adagolást. A paltuzotin filmtabletta látszólagos clearance-e 11,0 l/óra.

Radioaktívan jelölt paltuzotin orális adagolását követően a fő eliminációs útvonal a széklettel történő kiválasztás volt, a beadott teljes radioaktivitás átlagos visszanyerhetősége a székletben 90%, a vizeletben pedig 3,9% volt. A változatlan paltuzotin fő összetevő volt az exkrétumokban.

Linearitás

Egészséges résztvevőknél a paltuzotin-expozíció dózisarányos növekedését tapasztalták 20 mg és 120 mg közötti dózisok esetén. Acromegaliás betegeknek napi egyszeri 60 mg-os adagig látszólag dózisarányos növekedést figyeltek meg a dinamikus egyensúlyi állapotbeli átlagos mélyponti koncentrációk tekintetében.

Különleges betegcsoportok

Életkor, testtömeg, nem, rassz és UGT1A1 polimorfizmus

A nemnek és az UGT1A1 polimorfizmusnak nincs klinikailag releváns hatása a paltuzotin farmakokinetikájára. A paltuzotin dózisének módosítása ezen tényezők alapján nem szükséges.

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkor (290 résztvevő [92%] volt 18–65 éves és 25 résztvevő [8%] volt idős, köztük 20 fő 65-74 éves, 5 fő 75-84 éves, és egyikük sem 85 éves vagy idősebb) nem befolyásolta klinikailag relevánsan a paltuzotin farmakokinetikáját.

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a testtömeg (átlag: 76 kg; medián: 73 kg; interkvartilis tartomány: 65–85 kg; min: 45 kg; max: 138 kg) nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben a paltuzotin expozícióját.

A populációs farmakokinetikai elemzés (196 fehér bőrű résztvevő, 12 fekete bőrű vagy afroamerikai résztvevő, 17 kínai résztvevő, 35 japán résztvevő, 48 más rasszba tartozó és 7 ismeretlen rasszba tartozó résztvevő) alapján a rassznak nem volt klinikailag jelentős hatása a paltuzotin expozíciójára.

Májkárosodás

Egy enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő résztvevőket normális májfunkciójú résztvevőkkel összehasonlító vizsgálatban a paltuzotin expozíciója nem változott. Nincs szükség dózismódosításra (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Mivel a renalis clearance embernél kismértékben járul csak hozzá a paltuzotin eliminációjához, vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek célzott farmakokinetikai vizsgálatot. Egy 279 normál vesefunkciójú (eGFR ≥ 90 ml/perc), 32 enyhe vesekárosodásban szenvedő (eGFR 60 – < 90 ml/perc) és 4 közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (eGFR 30 – < 60 ml/perc) résztvevőt magában foglaló populációs farmakokinetikai elemzésben a vesefunkciónak nem volt jelentős hatása a paltuzotin-expozícióra. Súlyos és végstádiumú vesekárosodásban szenvedő (eGFR < 30 ml/perc) betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – akut és ismételt adagolású dózistoxicitási, farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Reprodukciós és fejlődési toxicitás

Patkányokkal végzett termékenységi és korai embrionális fejlődési vizsgálatokban, napi 500 mg/ttkg-ig terjedő dózisok (az AUC alapján a 60 mg-os klinikai dózis 18-szorosa) esetén nem figyelték meg a paltuzotin párázásra vagy termékenységre gyakorolt hatását. Azonban ennél a dózisszintnél a nőstényeknél csökkent a sárgatestek és a beágyazódási helyek száma, valamint megnőtt a preimplantációs veszteség, ami kevesebb élő embriót jelentett. Ezeket a tüneteket 75 mg/ttkg/nap-ig terjedő dózisok (az AUC alapján a 60 mg-os klinikai dózis ötszöröse) esetén nem jelentették.

Patkányokkal és nyulakkal napi 500 mg/ttkg-ig (patkány) és napi 75 mg/ttkg-ig (nyúl) terjedő dózisokkal (az AUC alapján a 60 mg-os klinikai dózis legfeljebb 11-szerese patkányoknál, illetve 5,2-szerese nyulaknál) végzett embrionális-magzati fejlődési vizsgálatok nem mutattak ki teratogén hatást. Nyulaknál a legnagyobb dózis az anyai toxicitással (csökkent táplálékfelvétel és testtömegcsökkenés) összefüggő vetélések fokozott incidenciáját, valamint az átlagos magzati súly csökkenését mutatta. Ezt a 25 mg/ttkg/nap dózissnál (az AUC alapján a 60 mg-os klinikai dózis 2,9-szerese) nem figyelték meg.

Egy patkányokkal végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban a legnagyobb vizsgált dózis, 500 mg/ttkg/nap dózis mellett csökkent testtömeget figyeltek meg az elválasztás előtti és utáni fejlődési időszakban. A kezelés az első generációs (F1) patkányok szexuális érésére, neurobehavioralis vagy reprodukciós funkcióira semmilyen dózisszinten nem volt hatással. A paltuzotin patkányok tejébe történő kiválasztódását a beadást követő 4. órában mért tej/plazma koncentrációarány révén bizonyították, amely 2,4-3,8-szeres volt a laktáció 20. napján.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

kopovidon
mikrokristályos cellulóz

krospanovidon
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát
mannit (E421)

Filmbevonat

Palsonify 20 mg filmtabletta

hipromellóz
titán-dioxid (E171)
triacetin (E1518)
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)

Palsonify 30 mg filmtabletta

hipromellóz
titán-dioxid (E171)
triacetin (E1518)
sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Hőindukcióval lezárt, fehér, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály, fehér, gyermekbiztos polipropilén (PP) zárókupakkal.

Minden tartály 60 darab filmtablettát és egy szilikagél nedvességmegkötőt tartalmaz.
Minden doboz egy tartályt tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozilaan 201
1083HN Amsterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2021

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/en>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ - 20 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Palsonify 20 mg filmtabletta
paltuzotin

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

20 mg paltuzotint (hidroklorid formájában) tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát egészben nyelje le.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/26/2021 60 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Palsonify 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKÉJE – 20 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Palsonify 20 mg tablettá
paltuzotin

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

20 mg paltuzotint (hidroklorid formájában) tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta
60 db tablettá

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/26/2021 60 db tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ - 30 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Palsonify 30 mg filmtabletta
paltuzotin

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

30 mg paltuzotint (hidroklorid formájában) tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/26/2021 60 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Palsonify 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKÉJE – 30 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Palsonify 30 mg tablettá
paltuzotin

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

30 mg paltuzotint (hidroklorid formájában) tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta
60 db tablettá

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/26/2021 60 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Palsonify 20 mg filmtabletta Palsonify 30 mg filmtabletta paltuzotin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Palsonify és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Palsonify szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Palsonify-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Palsonify-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Palsonify és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Palsonify hatóanyaga a paltuzotin. Úgy fejt ki hatását, hogy egy szomatostatin nevű természetes hormon receptorát célozza meg a szervezetben, amelyen keresztül csökkenti az agyalapi mirigy daganatának növekedési hormon-termelését.

A Palsonify-t felnőtteknél alkalmazzák akromegália kezelésére.

Az akromegália egy ritka betegség. Leggyakrabban az agyban található kis mirigy (az úgynevezett agyalapi mirigy) nem rosszindulatú daganata okozza. A daganat miatt a mirigy túl sok növekedési hormont (angol rövidítése GH) termel. Ez a rendkívüli növekedési hormon-mennyiség olyan tüneteket okoz, mint a kéz vagy a lábfej megnagyobbodása, fejfájás, túlzott izzadás, a kéz és a láb zsibbadása, fáradtság és ízületi fájdalom.

A Palsonify hatóanyaga, a paltuzotin, a szomatostatin-receptorhoz mint célponthoz kötődve gátolja a növekedési hormon felszabadulását az agyalapi mirigyből. Ez várhatóan enyhíteni fogja az akromegália tüneteit.

2. Tudnivalók a Palsonify szedése előtt

Ne szedje a Palsonify-t:

ha allergiás a paltuzotinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Palsonify szedése előtt vagy a kezelés során beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- szívproblémát tapasztal: a Palsonify befolyásolhatja a pulzusszámot (lásd 2. pont Egyéb gyógyszerek és a Palsonify).
- epehólyag-problémákat tapasztal: a Palsonify epekőképződést okozhat (ennek tünetei: hirtelen fájdalom a has jobb felső részén, hirtelen fájdalom a jobb vállban vagy a lapockák között, a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, illetve világos színű széklet).
- cukorbetegségben szenved: a Palsonify befolyásolhatja a vércukorszintet. A vércukorszint megemelkedhet. Ezért kezelőorvosa javasolhatja vércukorszint ellenőrzését és a cukorbetegség kezelését (lásd 2. pont Egyéb gyógyszerek és a Palsonify).
- valaha szenvedett B12-vitamin-hiányban: a szomatosztatin-receptort gátló gyógyszerek csökkenthetik a B12-vitamin szintjét a vérben, ezért kezelőorvosa a Palsonify-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizheti az Ön B12-vitamin-szintjét.

Megfigyelés a kezelés alatt

Az agyalapi mirigy daganata – amely túl sok növekedési hormont termel és ezzel akromegáliát okoz –, néha növekszik, és súlyos szövődeményeket, például látásproblémákat okoz. A Palsonify-kezelés alatt kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni az Ön állapotát a daganat növekedésére utaló jelek és tünetek észlelése érdekében. Ha a daganat növekedése bebizonyosodik, kezelőorvosa eltérő kezelést írhat elő.

Kezelőorvosa a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni fogja a pajzsmirigy működését.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 18 év alatti gyermeknek és serdülőnek. Nem ismert, hogy biztonságos-e, illetve hatásos-e ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Palsonify

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel ezek hatása(i) vagy mellékhatásai megváltozhatnak, ha Palsonify-jal együtt alkalmazzák őket. Ha az alábbi gyógyszereket szedi, kezelőorvosának módosítania kell ezeknek a gyógyszereknek az adagját:

- béta-blokkolóknak nevezett gyógyszerek (például atenolol, metoprolol, karvedilol, nebivolol) és szívglikozidok (például digoxin), amelyeket magasvérnyomás-betegség vagy szívbetegségek kezelésére alkalmaznak;
- fluoxetin (antidepresszáns);
- dextrometorfán (köhögéscsillapító);
- takrolimusz (átültetett szerv kilökődésének gátlására szolgáló gyógyszer);
- inzulin vagy más, cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő gyógyszereket szedi, mivel ezek csökkenthetik a Palsonify hatékonyságát a vérben lévő Palsonify mennyiségének csökkentésével:

- karbamazepin és fenitoin (görcsrohamok és epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszerek);
- apalutamid (rosszindulatú prosztata-daganat kezelésére szolgáló gyógyszer);
- efavirenz (HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer);
- prednizon (a szervezet immunrendszerének elnyomására szolgáló gyógyszer);
- lanzoprazol és hasonló gyógyszerek (a gyomorsavtermelés szabályozására vagy csökkentésére szolgáló gyógyszerek).

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő gyógyszert szedi, mivel a Palsonify csökkentheti ennek a gyógyszernek a hatékonyságát. Ha ezt a gyógyszert szedi, kezelőorvosának esetleg módosítania kell a gyógyszer adagját:

- ciklosporin (átültetett szerv kilökődésének gátlására, illetve súlyos bőrbetegségek, súlyos szemgyulladás és ízületi gyulladások kezelésére szolgáló gyógyszer).

Amennyiben nem biztos abban, hogy a fentiek vonatkoznak-e Önre, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség alatt nem szabad szednie a Palsonify-t.

Nem ismert, hogy a Palsonify bejut-e az anyatejbe. A Palsonify alkalmazása alatt ne szoptasson!

Azoknak a nőknek, akik teherbe eshetnek, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Palsonify-kezelés alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Palsonify nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell szedni a Palsonify-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Palsonify szájon át szedhető filmtabletta formájában kapható. Ha most először kap gyógyszert akromegália kezelésére, az ajánlott kezdő adag 20 mg, naponta egyszer bevéve. Ha nem először kap gyógyszert akromegália miatt, az ajánlott kezdő adag 40 mg, naponta egyszer bevéve. Kezelőorvosa legalább 2-4 hét kezelés után ellenőrzi a tünetei javulását és az inzulinszerű növekedési faktor nevű anyag vérszintjét, hogy felmérje, Ön hogyan reagál a kezelésre. Szükség esetén kezelőorvosa emelheti az adagot, akár 60 mg-ra is, naponta egyszer bevéve.

Kezelőorvosa átmenetileg 20 mg-mal csökkentheti az adagot, attól függően, hogy Ön mennyire tolerálja a kezelést.

Kezelőorvosa átmenetileg növelheti a paltuzotin adagját, ha más gyógyszerekkel együtt történik az alkalmazás (lásd 2. pont Egyéb gyógyszerek és a Palsonify).

A tablettát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni. Üres gyomorra, legalább 6 órával étkezés után (például reggel éhgyomorra) vegye be, és legalább 1 órával a következő étkezés előtt.

Ha az előírtnál több Palsonify-t vett be

Ha az előírtnál több Palsonify-t vett be, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette bevenni a Palsonify-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Hagyja ki a kimaradt adagot, és másnap a szokásos időben vegye be a következő adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Palsonify szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy ezt először kezelőorvosával megbeszélné.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Kezelőorvosa szüneteltetheti a Palsonify-kezelést, amíg a mellékhatás enyhül, és/vagy csökkentheti az adagot.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- hasmenés.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- magas vércukorszint (hiperglikémia);
- csökkent étvágy;
- fejfájás;
- lassú szívverés (szinusz bradikardia);
- hasi fájdalom;
- émelygés (hányinger);
- hasi diszkomfortérzés;
- puffadás;
- hányás;
- epekövesség (kolelitiázis);
- hajhullás (alopecia);
- fáradtság.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- epekövek az epevezetékben (epevezetékkő);
- szédülés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Palsonify-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Nincsenek különleges tárolási körülmények.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Palsonify?

- A készítmény hatóanyaga a paltuzotin (paltuzotin-hidroklorid formájában).
Palsonify 20 mg filmtabletta: 20 mg paltuzotint tartalmaz.
Palsonify 30 mg filmtabletta: 30 mg paltuzotint tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
Tablettamag: kopovidon, mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, mannit (E421).
Filmbevonat:
Palsonify 20 mg filmtabletta: Hipromellóz, titán-dioxid (E171), triacetin (E1518), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172).
Palsonify 30 mg filmtabletta: Hipromellóz, titán-dioxid (E171), triacetin (E1518), sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Palsonify külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Palsonify 20 mg filmtabletta rózsaszín, mindkét oldalán domború, ovális, 16 mm hosszú és 8 mm széles filmtabletta, az egyik oldalán „PAL”, a másik oldalán „20” mélynyomású jelzéssel.

A Palsonify 30 mg filmtabletta sárga, mindkét oldalán domború, ovális, 18 mm hosszú és 9 mm széles filmtabletta, az egyik oldalán „PAL”, a másik oldalán „30” mélynyomású jelzéssel.

A Palsonify 20 mg és 30 mg filmtabletta gyermekbiztos kupakkal és hőindukciós zárással ellátott műanyag tartályban kerül forgalomba.

Minden tartály 60 darab filmtablettát és egy szilikagél nedvességmegkötőt tartalmaz.
Minden doboz egy tartályt tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.