

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palsonify 20 mg plėvele dengtos tabletės

Palsonify 30 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Palsonify 20 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg paltusotino (paltusotino hidrochlorido pavidalu).

Palsonify 30 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg paltusotino (paltusotino hidrochlorido pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Palsonify 20 mg plėvele dengtos tabletės

Rožinės, abipus išgaubtos, ovalios, plėvele dengtos 16 mm ilgio ir 8 mm pločio tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „PAL“, kitoje – „20“.

Palsonify 30 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos, abipus išgaubtos, ovalios, plėvele dengtos 18 mm ilgio ir 9 mm pločio tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „PAL“, kitoje – „30“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Palsonify skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems akromegalija, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Pacientams, kurie vaistiniais preparatais nebuvo gydyti, rekomenduojama pradinė dozė yra 20 mg Palsonify per burną vieną kartą per parą 2 savaites ir, jei vaistinis preparatas gerai toleruojamas, dozė reikia padidinti iki 40 mg vieną kartą per parą. Po 2-4 savaičių vartojant Palsonify 40 mg dozę vieną kartą per parą, jeigu 40 mg dozė yra gerai toleruojama, atsižvelgiant į insulino panašaus augimo faktoriaus-1 (IAF-1) koncentraciją arba klinikinius požymius ir simptomus, dozę galima padidinti iki 60 mg.

Pacientams, kurie vaistiniais preparatais buvo gydyti, rekomenduojama pradinė dozė yra 40 mg Palsonify per burną vieną kartą per parą. Po 2-4 savaičių vartojant Palsonify 40 mg dozę vieną kartą per parą, atsižvelgiant į IAF-1 koncentraciją arba klinikinius požymius ir simptomus, dozę galima padidinti iki 60 mg vieną kartą per parą.

Atsižvelgiant į toleravimą (žr. 4.8 skyrių), dozę galima laikinai sumažinti 20 mg. Išnykus nepageidaujamoms reakcijoms, paltusotino vartojimą galima atnaujinti ankstesne doze.

Gydytojo nuožiūra periodiškai turi būti tikrinama IAF-1 koncentracija ir vertinami simptomai. IAF-1 koncentracijos normalizavimui gali prireikti ilgesnės gydymo trukmės pacientams, kurių IAF-1 koncentracija pradinio įvertinimo metu buvo didelė. Pacientams, kurių IAF-1 koncentracija pradinio įvertinimo metu buvo padidėjusi (pvz., $\geq 2,5 \times$ viršutinė normos riba [VNR]), ypač anksčiau vaistiniais preparatais negydytiems pacientams, reikia apsvarstyti galimybę reguliariau vertinti gydymo monoterapija naudos ir rizikos santykį.

Praleista dozė

Jei praleidžiama Palsonify paros dozė, pacientui reikia paaiškinti, kad praleistos dozės vartoti negalima ir reikia toliau vartoti kitą numatytą dozę.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika

Stiprūs CYP3A4/5, UGT1A1 ir P-gp induktoriai

Vartojant kartu su stipriais induktoriais (pvz., karbamazepinu), atsižvelgiant į IAF-1 koncentraciją ir paciento saugumą, paltusotino dozę reikia padidinti iki tris kartus didesnės už terapinę dozės, neviršijant 120 mg per parą (žr. 4.5 skyrių).

Vidutinio stiprumo arba silpni CYP3A4 / P-gp induktoriai

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo (pvz., efavirenzu) arba silpnais (pvz., prednizonu) induktoriais, atsižvelgiant į IAF-1 koncentraciją ir paciento saugumą, paltusotino dozę galima padidinti, neviršijant 120 mg per parą (žr. 4.5 skyrių).

Protonų siurblio inhibitoriai (PSI)

Vartojant kartu su PSI (pvz., lanzoprazolu, omeprazolu), atsižvelgiant į IAF-1 koncentraciją ir paciento saugumą, paltusotino dozę galima padidinti iki du kartus už terapinę didesnės dozės (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Dozės koreguoti pagal amžių nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Palsonify saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Šį vaistinį preparatą reikia nuryti visą, užgeriant stikline vandens, nevalgius, praėjus ne mažiau kaip 6 valandoms po valgio (pvz., po naktinio badavimo) ir likus ne mažiau kaip 1 valandai iki valgio.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Naviko plitimas

Kadangi kartais augimo hormoną (AH) išskiriantys hipofizės navikai gali didėti ir sukelti sunkių komplikacijų (pvz., akipločio defektų), labai svarbu atidžiai stebėti visų pacientų būklę. Jeigu atsiranda naviko didėjimą rodančių požymių, gali būti tikslinga keisti gydymo būdą.

Vaisingos moterys

Sumažėjus AH koncentracijai ir IAF-1 koncentracijai grįžus į normos ribas, akromegalija sergančioms moterims terapinė nauda gali pasireikšti atsinaujinusiu vaisingumu. Vaisingoms moterims reikia nurodyti, jei reikia, naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo paltusotinu metu (žr. 4.6 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai

Klinikinių tyrimų metu pacientus gydant paltusotinu pasireiškė širdies laidumo sutrikimų ir kitų EKG pokyčių, pvz., PR intervalo pailgėjimas ir bradikardija (žr. 4.8 skyrių). Šie EKG pokyčiai gali pasireikšti pacientams, sergantiems akromegalija. Gali prireikti koreguoti kartu vartojamų vaistinių preparatų, sukeliančių bradikardiją (pvz., beta adrenoblokatorių), dozes (žr. 4.5 skyrių).

Su tulžies pūsle susiję nepageidaujami reiškiniai

Palsonify gali slopinti tulžies pūslės kontraktiškumą ir mažinti tulžies sekreciją, dėl to gali atsirasti akmenų arba nuosėdų tulžies pūslėje. Vartojant paltusotiną buvo pranešta apie cholelitiazę ir jos komplikacijas (žr. 4.8 skyrių). Jei įtariamos cholelitiazės komplikacijos, reikia atlikti tyrimus ir pradėti atitinkamą gydymą bei įvertinti naudos ir rizikos santykį sprendžiant, ar tęsti gydymą paltusotinu.

Gliukozės metabolizmas

Dėl poveikio AH, gliukagonui ir insulinui paltusotinas gali turėti įtakos gliukozės kiekio reguliavimui. Klinikiniuose tyrimuose Palsonify gydytiems pacientams buvo nustatyta hiperglikemija (žr. 4.8 skyrių). Pradėjus gydymą Palsonify arba pakeitus dozę, reikia stebėti gliukozės koncentraciją kraujyje ir atitinkamai koreguoti antidiabetinį gydymą (žr. 4.5 skyrių).

Skydliaukės funkcijos sutrikimai

Somatostatino analogai gali slopinti skydliaukę stimuliuojančio hormono (angl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH) sekreciją, todėl gali pasireikšti hipotirozė. Gydymo paltusotinu metu rekomenduojama periodiškai vertinti skydliaukės funkciją (TSH ir bendrąjį bei (arba) laisvąjį T4) (žr. 4.5 skyrių).

Mityba

Kai kuriems pacientams somatostatino analogai gali sutrikdyti maisto riebalų absorbciją.

Vitamino B12 stoka

Pacientams, gydytiems somatostatino analogais, buvo nustatytas vitamino B12 koncentracijos sumažėjimas. Gydymo Palsonify metu reikia stebėti vitamino B12 koncentraciją, jeigu yra klinikinių indikacijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Medžiagos, galinčios sumažinti paltusotino koncentraciją plazmoje

Stiprūs kelių fermentų ir nešiklių (CYP3A4/5, UGT1A1 ir P-gp) induktoriai

Klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, parodė, kad pavartojus 60 mg paltusotino, karbamazepinas, kuris yra stiprus CYP3A4/5, UGT1A1 ir P-gp induktorius, sumažino paltusotino C_{max} ir AUC atitinkamai maždaug 40 % ir 70 %. Todėl vartojant paltusotiną kartu su stipriais induktoriais gali susilpnėti terapinis atsakas.

Jeigu paltusotinas vartojamas kartu su stipriais induktoriais (pvz., karbamazepinu), atsižvelgiant į IAF-1 koncentraciją ir paciento saugumą, paltusotino dozę reikia padidinti iki tris kartus didesnės už terapinę dozės, neviršijant 120 mg per parą (žr. 4.2 skyrių).

Vidutinio stiprumo arba silpni CYP3A4 / P-gp induktoriai

Remiantis nustatyta 70 % paltusotino ekspozicijos sumažėjimu vartojant stiprų induktorių (karbamazepiną), tikėtinas mažesnis ekspozicijos sumažėjimas vartojant vidutinio stiprumo arba silpną induktorių. Todėl paltusotiną vartojant kartu su vidutinio stiprumo (pvz., efavirenu) arba silpnu (pvz., prednizonu) CYP3A4 / P-gp induktoriumi, gali sumažėti terapinis atsakas ir, atsižvelgiant į klinikinį atsaką, gali prireikti koreguoti dozę.

Jeigu kartu vartojami vidutinio stiprumo (pvz., efavirenas) arba silpni (pvz., prednizonas) CYP3A4 / P-gp induktoriai, atsižvelgiant į IAF-1 koncentraciją ir paciento saugumą, paltusotino dozę galima padidinti, neviršijant 120 mg per parą (žr. 4.2 skyrių).

Protonų siurblio inhibitoriai

Klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, parodė, kad PSI sukėlė nuo dozės priklausomą paltusotino AUC sumažėjimą maždaug 20 % ir 40 %. pavartojus atitinkamai 20 mg ir 60 mg paltusotino dozes.

Kartu vartojant paltusotiną su PSI, nustatytas nuo dozės priklausomas paltusotino ekspozicijos sumažėjimas, todėl gali sumažėti terapinis atsakas ir, atsižvelgiant į klinikinį atsaką, gali prireikti koreguoti dozę.

Jeigu paltusotinas vartojamas kartu su PSI (pvz., lansoprazolu, omeprazolu), paltusotino dozę galima padidinti iki du kartus už terapinę didesnės dozės, atsižvelgiant į IAF-1 koncentraciją ir paciento saugumą (žr. 4.2 skyrių).

Ciklosporinas

Klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, parodė, kad pavartojus 200 mg ciklosporino dozę, paltusotino ekspozicija padidėjo \leq du kartus. Paltusotino dozės koreguoti nereikia.

Paltusotino poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Ciklosporinas

Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, 40 mg paltusotino dozė sumažino ciklosporino C_{max} ir AUC visame kraujyje atitinkamai maždaug 50 % ir 35 %. Kartu vartojant paltusotiną su ciklosporinu, sumažėjo ciklosporino biologinis įsisavinamumas.

Gali prireikti koreguoti ciklosporino dozę, siekiant palaikyti terapinę koncentraciją. Reikia laikytis rekomenduojamos ciklosporino terapinės stebėsenos tvarkos.

CYP3A4 substratai

Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, 60 mg paltusotino dozė padidino midazolamo, kuris yra CYP3A4 substratas, AUC maždaug 30 %. CYP3A4 substratų, kurių terapinis indeksas nėra siauras, dozės koreguoti nereikia. Rekomenduojama būti atsargiems ir tinkamai stebėti

paciento būklę, paltusotiną vartojant kartu su CYP3A4 substratais, kurių terapinis indeksas yra siauras (pvz., takrolimuzu).

CYP2D6 substratai

Tyrimuose *in vitro* nustatyta, kad paltusotinas yra CYP2D6 inhibitorius (žr. 5.2 skyrių). Rekomenduojama atsargiai vartoti paltusotiną kartu su CYP2D6 substratais (pvz., karvediloliu, nebivololiu, metoprololiu, fluoksetinu arba dekstrometorfanu). Klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. CYP2D6 substratų dozės koreguoti nereikia.

P-gp substratai

Tyrimuose *in vitro* nustatyta, kad paltusotinas yra P-gp inhibitorius (žr. 5.2 skyrių). Rekomenduojama atsargiai vartoti paltusotiną kartu su P-gp substratu, turinčiu siaurą terapinį indeksą (pvz., digoksinu). Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų neatlikta. P-gp substratų dozės koreguoti nereikia.

Metforminas

Klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, parodė, kad kartu vartojant metforminą ir paltusotiną, metformino ekspozicija sumažėjo 22 %, o C_{max} – 39 %. Šis klinikinis rezultatas laikomas reikšmingu, nes jis nebuvo numatytas remiantis *in vitro* nustatytu paltusotino sukeliamu MATE slopinimu. Vis dėlto metformino ekspozicijos pokytis nėra laikomas kliniškai reikšmingu, todėl dozės koreguoti nereikia.

Farmakodinaminė sąveika

Vaistiniai preparatai nuo diabeto

Kartu vartojant paltusotiną, gali reikėti koreguoti insulino ir vaistinių preparatų nuo diabeto dozes (žr. 4.4 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sistemą veikiantys vaistiniai preparatai

Gali reikėti koreguoti vaistinių preparatų, sukeliančių bradikardinį poveikį (pvz., beta adrenoblokatorių, kalcio kanalų blokatorių) arba skysčių ir elektrolitų pusiausvyrą reguliuojančių vaistinių preparatų dozes (žr. 4.4 skyrių).

Pakaitinė terapija skydliaukės hormonais

Somatostatino analogai gali paveikti skydliaukės funkciją (žr. 4.4 skyrių). Todėl skydliaukės hormonų pakaitinės terapijos metu rekomenduojama stebėti skydliaukės funkciją ir klinikinę būklę, nes gali sutrikti skydliaukės hormonų pusiausvyrą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie paltusotino vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai su gyvūnais, esant žmogui būdingai ekspozicijai, tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu Palsonify geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar paltusotino ir (ar) metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Esami toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad paltusotino ir (ar) metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Gydomo Palsonify metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie paltusotino poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Nors tyrimuose su gyvūnais poveikio poravimuisi ar vaisingumui nenustatyta, buvo pranešta apie reprodukcijos rodiklių pokyčius žiurkių patelėms (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Palsonify gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai vartojant paltusotiną pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo virškinimo trakto sutrikimai: viduriavimas (18 %), pilvo skausmas (7 %), pykinimas (5 %) ir diskomfortas pilve (3 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Paltusotino saugumas buvo vertintas 169 akromegalija sergantiems suaugusiesiems, dalyvavusiems dviejuose atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose.

Visų II ir III fazės bei atviro tęstinio (AT) akromegalijos tyrimų metu paltusotiną iš viso vartojo 233 pacientai. Gydymo paltusotinu trukmės mediana akromegalija sergantiems pacientams buvo 65,4 savaitės (intervalas: 0,7-244,3 savaitės).

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnį, naudojant tokį dažnio apibūdinimą: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hiperglikemija	Dažnas
	Sumažėjęs apetitas	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Dažnas
	Galvos svaigimas	Nedažnas
Širdies sutrikimai	Sinusinė bradikardija ^a	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas
	Pilvo skausmas	Dažnas
	Pykinimas	Dažnas
	Diskomfortas pilve	Dažnas
	Pilvo pūtimas	Dažnas
	Vėmimas	Dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Cholelitiazė	Dažnas
	Tulžies latakų akmenligė	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Dažnas

^a Sinusinė bradikardija apima pageidaujamus terminus: sinusinė bradikardija ir bradikardija.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Bradikardija

Bradikardijos reiškiniai pasireiškė 6 % paltusotinu gydytų pacientų, jie buvo besimptomiai ir dėl jų nereikėjo nutraukti vaistinio preparato vartojimo. Šie reiškiniai pasireiškė pacientams, anksčiau sirgusiems ir nesirgusiems bradikardija, per pirmuosius tris gydymo mėnesius, ir aiškios sąsajos su doze nenustatyta. Vidutinis širdies susitraukimų dažnio sumažėjimas buvo 6 tvinksniai per minutę (tv./min.) (žr. 4.4 skyrių).

Su tulžies pūsle susijusios nepageidaujamos reakcijos

Atsitiktinių imčių tyrimuose tulžies cholelitiazė pasireiškė praėjus 6-9 mėnesiams nuo gydymo paltusotinu pradžios. Iš visų klinikinių tyrimų programos metu paltusotinu gydytų pacientų tulžies cholelitiazė pasireiškė 4,7 %, o tulžies latakų akmenligė – 0,4 %. Pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti somatostatino receptorių ligandais, cholelitiazė nustatyta 8,3 % (2 iš 24) pacientų. Dėl cholelitiazės nė vienas pacientas nenutraukė paltusotino vartojimo (žr. 4.4 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimai

Dauguma virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų pasireiškė per pirmuosius du mėnesius nuo paltusotino vartojimo pradžios, visos jos buvo nesunkios ir jų trukmės mediana buvo nuo 4 iki 12 dienų. Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos, sunkių nepageidaujamų reakcijų nebuvo ir jos sumažėjo tęsiant gydymą. Dėl virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų vaistinio preparato vartojimas nebuvo nutrauktas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių duomenų apie perdozavimo sukeltą poveikį nėra ir perdozavimo atvejų vartojant paltusotiną nenustatyta. Tyrimai su gyvūnais rodo, kad perdozavus gali pasireikšti bradikardija arba hipertenzija. Įtarus perdozavimą, reikia taikyti palaikomąjį gydymą, skiriamą perdozavus vaistinio preparato, galinčio sukelti bradikardiją.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – hipofizės ir pagumburio hormonai ir jų analogai, ATC kodas – H01CB06.

Veikimo mechanizmas

Panašiai kaip natūralus hormonas somatostatinas (SST), paltusotinas stipriai slopina AH ir IAF-1 sekreciją. Paltusotinas farmakologinį poveikį sukelia labai selektyviai (> 4 000 kartų selektyviau) jungdamasis prie somatostatino receptoriaus 2 (SST2) ir pasižymi menku afinitetu arba visiškai nepasižymi afinitetu kitiems SST receptorių potipiems. Paltusotinas slopina ciklinio adenozino monofosfato (cAMP) kaupimąsi aktyvindamas žmogaus SST2, o vidutinė vaistinio preparato (agonisto) koncentracija, sukelianti pusę maksimalaus atsako (EC₅₀), yra 0,25 nM.

Farmakodinaminis poveikis

Paltusotinas reikšmingai mažina ir daugeliu atvejų normalizuoja IAF-1 ir AH koncentraciją akromegalija sergantiems pacientams.

Širdies elektrofiziologija

Esant 4,6 karto didesnei už terapinės 60 mg paltusotino dozės ekspozicijai, kliniškai reikšmingo QTc intervalo pailgėjimo nenustatyta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Paltusotino veiksmingumas ir saugumas gydant akromegalija sergančius suaugusiuosius buvo ištirti dviejuose III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, lygiagrečių grupių, placebo kontroliuojamuose klinikiuose tyrimuose (PATHFNR-2 ir PATHFNR-1).

Tyrimas PATHFNR-2

Į šį 24 savaičių tyrimą (PATHFNR-2) buvo įtraukta 111 akromegalija sergančių suaugusių pacientų, kurie atsitiktinės atrankos metu nebuvo gydyti vaistiniais preparatais ir kuriems buvo nustatyta biochemiškai nekontroliuojama būklė. Pacientai anksčiau vaistiniais preparatais nebuvo gydyti arba nebuvo gydyti 4 mėnesius iki atrankos (vaistiniais preparatais negydyti), arba atrankos metu jiems buvo taikoma monoterapija somatostatino receptorių ligandais (oktreotidu arba lanreotidu), ir ji buvo nutraukta taikant vaistinio preparato išsiskyrimo iš organizmo laikotarpį (angl. *washout*). Pacientams, kurie nebuvo gydyti vaistiniais preparatais, IAF-1 koncentracija turėjo būti $\geq 1,3 \times \text{VNR}$, o vaistinio preparato išsiskyrimo iš organizmo grupės pacientams – $\geq 1,1 \times \text{VNR}$ (su bent 30 % IAF-1 padidėjimu atrankos metu). Pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta 24 savaičių gydymo laikotarpiu vartoti paltusotino (N = 54) arba placebo (N = 57). Pradinė dozė buvo 20 mg per parą 2 savaites; 2 savaitę, patvirtinus toleravimą, dozė buvo galima padidinti iki 40 mg per parą. 6 savaitę dozė buvo galima padidinti iki 60 mg vieną kartą per parą, jeigu 40 mg dozė buvo tinkamai toleruojama, būklė buvo tinkamai biochemiškai kontroliuojama ir 4 savaitę IAF-1 buvo $> 0,9 \times \text{VNR}$. Atsitiktinių imčių kontroliuojamos fazės metu buvo leidžiama bet kuriuo metu sumažinti dozę, jeigu ji buvo netoleruojama. Po 12 savaitės dozė buvo palaikoma iki atsitiktinių imčių kontroliuojamos tyrimo dalies pabaigos (24 savaitės).

Penkiasdešimt trys procentai (53 %) pacientų buvo moterys; 52 % – baltodžiai, 31 % – azijiečiai, 3 % – juodaodžiai arba afroamerikiečiai, 9 % – kitos rasės ir 5 % – nežinomos rasės. Vidutinis amžius įtraukimo į tyrimą metu buvo 47 metai (9 % buvo ≥ 65 metų). Vidutinė akromegalijos trukmė nuo diagnozės nustatymo buvo 87 mėnesiai, 89 % pacientų buvo atlikta hipofizės operacija, vidutiniškai prieš 75 mėnesius iki dalyvavimo tyrimo. Bendroji pradinė vidutinė IAF-1 koncentracija buvo $2,3 \times \text{VNR}$ pacientams, kurie nebuvo gydyti vaistiniais preparatais, ir $1,5 \times \text{VNR}$ vaistinio preparato išsiskyrimo iš organizmo grupės pacientams.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo pasiekta: 55,6 % paltusotinu gydytų pacientų 24 savaitę pasiekė biocheminę būklės kontrolę (IAF-1 $\leq 1,0 \times \text{VNR}$), palyginti su 5,3 % placebo vartojusių pacientų ($p < 0,0001$).

Be pirminės vertinamosios baigties pasiekimo paltusotinas sukėlė statistiškai reikšmingą ($p < 0,0001$) IAF-1 koncentracijos sumažėjimą iki normos ribų tiek vaistiniais preparatais negydytiems (42,5 %), tiek vaistinio preparato išsiskyrimo iš organizmo grupės (92,9 %) pacientams, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, nepriklausomai nuo ankstesnio gydymo (2 lentelė).

Pradinės IAF-1 koncentracijos pokyčio iki 24 savaitės analizė parodė, kad nors vidutinė IAF-1 $\times \text{VNR}$ koncentracija pradinio įvertinimo metu buvo panaši paltusotino ir placebo grupėse (atitinkamai 2,0 ir 2,2), paltusotinas lėmė statistiškai reikšmingą skirtumą (p vertė $< 0,0001$), palyginti su placebo gydytais pacientais, visiems pacientams, taip pat vaistiniais preparatais negydytų pacientų ir vaistinio preparato išsiskyrimo iš organizmo grupėse (2 lentelė).

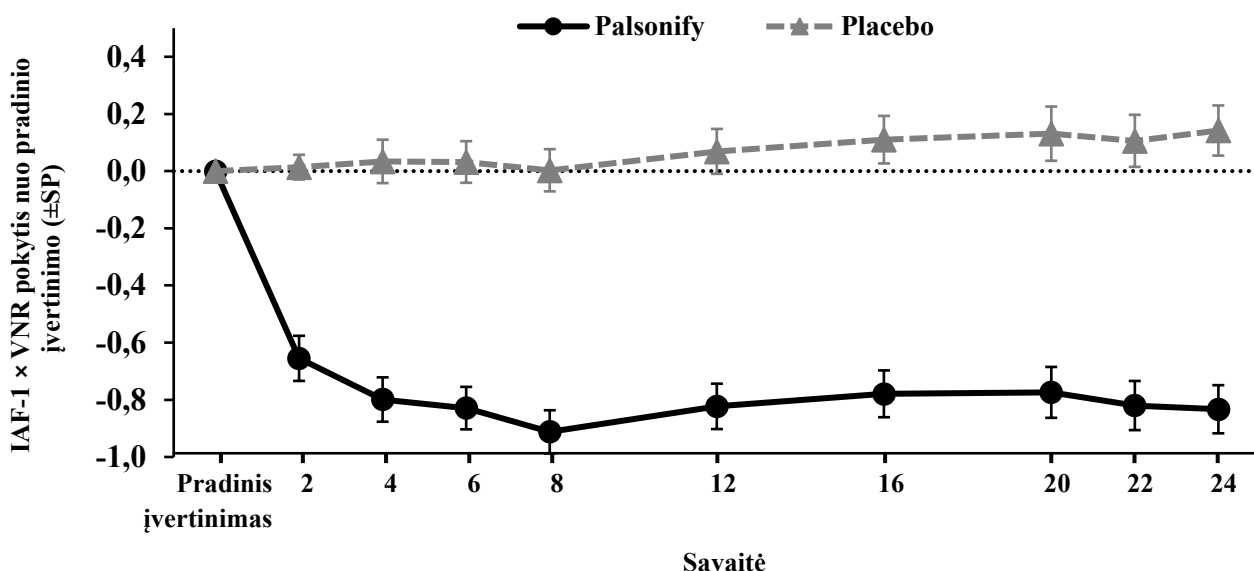
2 lentelė. Tyrimo PATHFNR-2 bendrieji veiksmingumo rezultatai, pagrįsti IAF-1 koncentracija

IAF-1 normalizacija	paltusotinas (N = 54)	placebas (N = 57)	p vertė
Pacientų, kuriems 24 savaitę pasiekta IAF-1 $\leq 1,0 \times$ VNR vertė, procentinė dalis, n (%)	30 (55,6 %)	3 (5,3 %)	< 0,0001
Vaistiniais preparatais negydyti arba anksčiau gydyti, n/N (%)	17 iš 40 (42,5 %)	1 iš 42 (2 %)	< 0,0001
Vaistiniais preparatais negydyti, n/N (%)	5 iš 22 (22,7 %)	1 iš 24 (4,2 %)	0,1509
Anksčiau gydyti, n/N (%)	12 iš 18 (66,7 %)	0 iš 18 (0)	< 0,0001
Vaistinio preparato išsiskyrimas iš organizmo, n/N (%)	13 iš 14 (92,9 %)	2 iš 15 (13,3 %)	< 0,0001
IAF-1 pokytis nuo pradinio įvertinimo	paltusotinas (N = 54)	placebas (N = 57)	p vertė
IAF-1 pokytis nuo pradinio įvertinimo 24 savaitę (\times VNR), MK vidurkis (SP)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	< 0,0001
Vaistiniais preparatais negydyti arba anksčiau gydyti, MK vidurkis (SP)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	< 0,0001
Vaistiniais preparatais negydyti, MK vidurkis (SP)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	< 0,0001
Anksčiau gydyti, MK vidurkis (SP)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	< 0,0001
Vaistinio preparato išsiskyrimas iš organizmo, MK vidurkis (SP)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	< 0,0001

IAF-1 koncentracija 24 savaitę nustatyta pagal dviejų paskutinių IAF-1 matavimų, atliktų 22 ir 24 savaitėmis, vidurkį. Jeigu vienas iš dviejų paskutinių IAF-1 matavimų nebuvo atliktas, buvo naudojama viena vertė. 24 savaitę yra atsitiktinių imčių kontroliuojamos tyrimo dalies pabaiga; jeigu pacientui buvo taikytas gelbstimasis gydymas, buvo naudojamas paskutinis įvertinimas iki gelbstimojo gydymo pradžios.

IAF-1 – į insuliną panašus augimo faktorius 1, MK – mažiausieji kvadratai, SP – standartinė paklaida, VNR – viršutinė normos riba.

Gydymas paltusotinu lėmė maždaug 37 % IAF-1 sumažėjimą praėjus 4 savaitėms nuo gydymo pradžios, ir šis poveikis išliko iki gydymo laikotarpio pabaigos (1 pav.).



1 pav1. Tyrimo PATHFNR-2 IAF-1 (\times VNR) pokyčio nuo pradinio įvertinimo pagal vizitus visiems pacientams MK vidurkis (\pm SP)

Populiacija apima visus atsitiktinių imčių būdu atrinktus pacientus, taikant daugybinių priskyrimo metodus.

IAF-1 – į insuliną panašus augimo faktorius 1, MK – mažiausieji kvadratai, SP – standartinė paklaida, VNR – viršutinė normos riba.

Laiko nuo atsitiktinių imčių iki atsako analizė parodė, kad 59 % paltusotinu gydytų pacientų tyrimo metu IAF-1 normalizavosi, palyginti su 9 % placebo grupės pacientų. Dauguma IAF-1 normalizacijos reiškinų atsirado per pirmąsias 4 gydymo savaites. Šie rezultatai atitinka pirminės vertinamosios baigties analizę, kuri parodė, kad daugumai paltusotinu gydytų pacientų atsakas išliko iki 24 savaitės pabaigos.

3 lentelė. Tyrimo PATHFNR-2 pacientų, kuriems IAF-1 $<$ 1,3 \times VNR, procentinė dalis

IAF-1 $<$ 1,3 \times VNR	paltusotinas (N = 54)	placebas (N = 57)	p vertė
Pacientų, kuriems 24 savaitę pasiekta IAF-1 \leq 1,3 \times VNR vertė, procentinė dalis, n (%)	36 (66,7 %)	8 (14 %)	$<$ 0,0001
Vaistiniais preparatais negydyti arba anksčiau gydyti, n/N (%)	22 iš 40 (55 %)	4 iš 42 (9,5 %)	$<$ 0,0001
Vaistiniais preparatais negydyti, n/N (%)	8 iš 22 (36,4 %)	2 iš 24 (8,3 %)	0,0495
Anksčiau gydyti, n/N (%)	14 iš 18 (77,8 %)	2 iš 18 (11,1 %)	0,0001
Vaistinio preparato išsiskyrimas iš organizmo, n/N (%)	14 iš 14 (100 %)	4 iš 15 (26,7 %)	$<$ 0,0001

IAF-1 koncentracija 24 savaitę nustatyta pagal dviejų paskutinių IAF-1 matavimų, atliktų 22 ir 24 savaitėmis, vidurkį. Jeigu vienas iš dviejų paskutinių IAF-1 matavimų nebuvo atliktas, buvo naudojama viena vertė. 24 savaitę yra atsitiktinių imčių kontroliuojamos tyrimo dalies pabaiga; jeigu pacientui buvo taikytas gelbstimasis gydymas, buvo naudojamas paskutinis įvertinimas iki gelbstimojo gydymo pradžios.

IAF-1 – į insuliną panašus augimo faktorius 1, VNR – viršutinė normos riba.

Vadovaujantis paltusotino veikimo mechanizmu, tikslinė $<$ 1,0 ng/ml AH koncentracija 24 savaitę buvo pasiekta 57 % paltusotinu gydytų pacientų, palyginti su 17,5 % placebo vartojusių pacientų (p vertė $<$ 0,0001) (4 lentelė).

4 lentelė. Tyrimo PATHFNR-2 pacientų, kuriems AH < 1,0 × VNR, procentinė dalis

AH < 1,0× VNR	paltusotinas (N = 54)	placebas (N = 57)	p vertė
Pacientų, kuriems 22 savaitę pasiekta AH ≤ 1,0 × VNR vertė, procentinė dalis, n (%)	31 (57,4 %)	10 (17,5 %)	< 0,0001
Vaistiniais preparatais negydyti arba anksčiau gydyti, n/N (%)	21 iš 40 (52,5 %)	3 iš 42 (7,1 %)	< 0,0001
Vaistiniais preparatais negydyti, n/N (%)	8 iš 22 (36,4 %)	1 iš 24 (4,2 %)	0,0148
Anksčiau gydyti, n/N (%)	13 iš 18 (72,2 %)	2 iš 18 (11,1 %)	0,0005
Vaistinio preparato išsiskyrimas iš organizmo, n/N (%)	10 iš 14 (71,4 %)	7 iš 15 (46,7 %)	0,3297

AH – augimo hormonas 1, VNR – viršutinė normos riba.

Tyrimo PATHFNR-2 klinikinių simptomų sunkumas, susijęs su akromegalija, buvo vertintas pagal 7 požymius (galvos skausmas, sąnarių skausmas, prakaitavimas, nuovargis, kojų silpnumas, patinimas ir tirpimas ar dilgčiojimas), naudojant akromegalijos simptomų dienyną (angl. *acromegaly symptoms diary*, ASD); kiekvieno požymio balas svyravo nuo 0 (simptomų nėra) iki 10 (sunkiausi simptomai). Preliminarus ribinis intervalas, apibūdinantis kliniškai reikšmingą pokytį tam pačiam pacientui pagal bendrą ASD vertę, yra nuo -4 iki -6 balų pagerėjimo arba pablogėjimo iš didžiausios 70 balų vertės. Pradinio įvertinimo metu pacientams nustatyti lengvi arba vidutinio sunkumo simptomai. ASD bendro balo pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės parodė statistiškai reikšmingą -2,669 balo pagerėjimą paltusotinu gydytiems pacientams, palyginti su 2,754 balo pablogėjimu placebo vartojusiems pacientams (p vertė = 0,0039). Vaistiniais preparatais negydytų arba anksčiau gydytų pacientų, vartojusių paltusotiną, ASD balas pagerėjo -4,187, palyginti su 0,163 balo pablogėjimu placebo vartojusiems pacientams. Vaistinio preparato išsiskyrimo iš organizmo pacientų grupėje paltusotino vartojusiems pacientams nustatytas -1,610 balo pagerėjimas, palyginti su 5,777 balo pablogėjimu placebo vartojusiems pacientams (5 lentelė).

5 lentelė. Bendro ASD balo pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės tyrimo PATHFNR-2

	paltusotinas (N = 54)	placebas (N = 57)	Gydymo skirtumas (95 % PI)	p vertė
Bendro ASD balo pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės				
MK vidurkis (SP)	-2,669 (±1,422)	2,754 (±1,364)	-5,423 (-9,070; -1,776)	0,0039
Vaistiniais preparatais negydyti arba anksčiau gydyti	-4,187 (±1,605)	0,163 (±1,565)	-4,349 (-8,831; 0,132)	0,0570
Vaistiniais preparatais negydyti	-3,189 (±1,976)	2,669 (±1,848)	-5,868 (-11,336; -0,380)	0,0367
Anksčiau gydyti	-5,344 (±2,547)	-3,381 (±2,621)	-1,963 (-9,44; 5,518)	0,5967
Vaistinio preparato išsiskyrimas iš organizmo	-1,610 (±2,209)	5,777 (±2,054)	-7,387 (-13,638; -1,137)	0,0224

24 savaitė yra atsitiktinių imčių kontroliuojamos tyrimo dalies pabaiga; jeigu pacientui buvo taikytas gelbstimasis gydymas, buvo naudojamas paskutinis įvertinimas iki gelbstimojo gydymo pradžios. Bendras ASD balas pradinio įvertinimo metu yra savaitinių vidurkių suma iki 1 dienos (įskaitant 1 dieną), o po pradinio įvertinimo bendras ASD balas yra savaitinių vidurkių suma iki numatytos vizito datos (įskaitant vizito datą), vertinant pagal 7 požymius (galvos skausmą, sąnarių skausmą, prakaitavimą, nuovargį, kojų silpnumą, patinimą ir tirpimą ar dilgčiojimą). Pradinio įvertinimo metu vidutinis bendras ASD balas paltusotino grupėje buvo 17,48, o placebo grupėje – 15,54.

ASD – akromegalijos simptomų dienynas, PI – pasikliautinis intervalas, MK – mažiausieji kvadratai, SP – standartinė paklaida.

ASD atskirų požymių balų pokyčių nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės visiems pacientams analizė parodė visų 7 požymių tendenciją paltusotino naudai, iš kurių 5 buvo statistiškai reikšmingi (galvos skausmas, prakaitavimas, nuovargis, kojų silpnumas, patinimas; $p < 0,05$).

Labiausiai varginančių simptomų MK vidurkio ($\pm SP$) pokytis nuo pradinio įvertinimo iki gydymo pabaigos buvo $-0,553 (\pm 0,4219)$ paltusotino grupėje ir $0,357 (\pm 0,3770)$ placebo grupėje, o gydymo skirtumas buvo $-0,910$ (95 % PI: $-1,976; 0,157$) paltusotino naudai (nominali p vertė = $0,0935$).

Stebėtos saugumo ir toleravimo savybės išliko nepakitusios (žr. 4.8 skyrių), o klinikinio gydymo naudos išlikimas buvo patvirtintas pacientams, kurie tebevykdomame AT tyrime PATHFND-2 vaistinio preparato vartojo 120 savaičių.

Tyrimas PATHFND-1

Šiame 36 savaičių trukmės tyrime (PATHFND-1) dalyvavo 58 pacientai, kuriems biocheminė kontrolė buvo pasiekta vartojant leidžiamuosius pailginto atpalaidavimo oktreotido arba lanreotido somatostatino receptorių ligandus. Visiems pacientams atrankos ir atsitiktinių imčių metu turėjo būti nustatyta biocheminė kontrolė (apibrėžta kaip IAF-1 koncentracija $\leq 1,0 \times VNR$). Pacientams atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta vartoti paltusotino ($N = 30$) arba placebo ($N = 28$) 36 savaičių gydymo laikotarpiu. Dozė galėjo būti titruojama nuo 40 mg iki didžiausios 60 mg dozės, atsižvelgiant į IAF-1 vertę, arba mažinama, atsižvelgiant į toleravimą. Po 24 savaitės paltusotino dozė buvo palaikoma iki atsitiktinių imčių kontroliuojamojo laikotarpio pabaigos (36 savaitės).

Penkiasdešimt penki procentai (55 %) pacientų buvo moterys; 72 % – baltaodžiai, 3 % – azijiečiai, 5 % – juodaodžiai arba afroamerikiečiai, 12 % – kitos rasės, 7 % – nežinomos rasės. Vidutinis amžius įtraukimo į tyrimą metu buvo 55 metai (28 % buvo ≥ 65 metų). Vidutinė akromegalijos trukmė nuo diagnozės nustatymo buvo 155 mėnesiai, 86 % pacientų buvo atlikta hipofizės operacija, vidutiniškai prieš 138 mėnesius iki dalyvavimo tyrime. Pradinio įvertinimo metu vidutinė IAF-1 koncentracija buvo $0,83 \times VNR$, o vidutinė AH koncentracija – $0,90$ ng/ml. Iš įtrauktų pacientų 59 % anksčiau buvo gydyti oktreotidu, o 41 % – lanreotidu. Dauguma įtrauktų pacientų prieš atranką vartojo vidutines arba dideles patvirtintų somatostatino receptorių ligandų dozes.

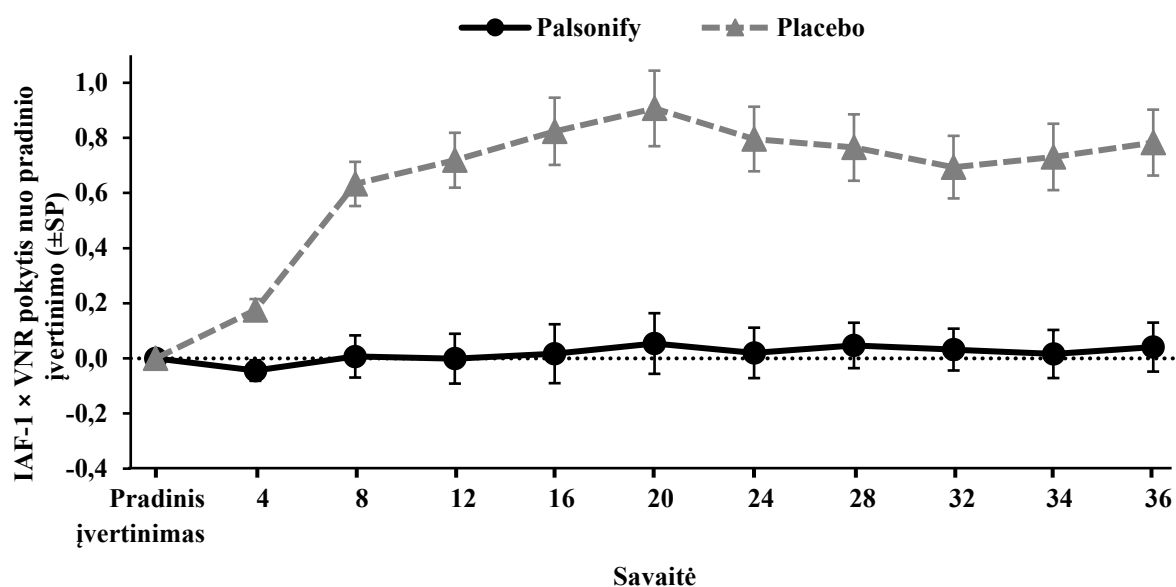
Pirminė vertinamoji baigtis buvo pasiekta: 83,3 % paltusotinu gydytų pacientų 36 savaitę išlaikė biocheminę kontrolę (IAF-1 $\leq 1,0 \times VNR$), palyginti su 3,6 % placebo vartojusių pacientų (6 lentelė).

6 lentelė. Tyrimo PATHFND-1 bendrieji veiksmingumo rezultatai, pagrįsti IAF-1 koncentracija

IAF-1 normalizacija	paltusotinas (N = 30)	placebas (N = 28)	p vertė
Pacientų, kurie 36 savaitę išlaikė IAF-1 atsaką ($\leq 1,0 \times VNR$), procentinė dalis, n (%)	25 (83,3 %)	1 (3,6 %)	$< 0,0001$
IAF-1 pokytis nuo pradinio įvertinimo	paltusotinas (N = 30)	placebas (N = 28)	p vertė
IAF-1 pokytis nuo pradinio įvertinimo 36 savaitę ($\times VNR$), MK vidurkis (SP)	0,042 ($\pm 0,093$)	0,833 ($\pm 0,096$)	$< 0,0001$

36 savaitę yra atsitiktinių imčių kontroliuojamos tyrimo dalies pabaiga; jeigu pacientui buvo taikytas gelbstimasis gydymas, buvo naudojamas paskutinis įvertinimas iki gelbstimojo gydymo pradžios. IAF-1 – į insuliną panašus augimo faktorius 1, MK – mažiausieji kvadratai, SP – standartinė paklaida, VNR – viršutinė normos riba.

Pacientams, kuriems ankstesnis gydymas somatostatino receptorių ligandais buvo pakeistas gydymu paltusotinu, IAF-1 koncentracija išliko stabili ir šis poveikis išsilaikė iki 36 savaičių gydymo laikotarpio pabaigos (IGF-1 × VNR: 0,04 ± 0,093). Tuo tarpu pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirtas vartoti placebo, nustatytas IAF-1 koncentracijos padidėjimas (IAF-1 × VNR: 0,83 ± 0,096), o skirtumas tarp grupių gydymo laikotarpio pabaigoje buvo statistiškai reikšmingas (p vertė < 0,0001) (2 pav.).



2 pav. Tyrimo PATHFNR-1 IAF-1 (× VNR) pokyčio nuo pradinio įvertinimo pagal vizitus visiems pacientams MK vidurkis (±SP)

Populiacija apima visus atsitiktinių imčių būdu atrinktus pacientus, taikant daugybinio priskyrimo metodus.

IAF-1 – į insuliną panašus augimo faktorius 1, MK – mažiausieji kvadratai, SP – standartinė paklaida, VNR – viršutinė normos riba.

Tikslinė < 1,0 ng/ml AH koncentracija 34 savaitę išliko 87 % paltusotinu gydytų pacientų, kuriems pradinio įvertinimo metu buvo pasiekta kontrolė, palyginti su 28 % placebo vartojusių pacientų (p vertė < 0,0003).

Tyrimo PATHFNR-1 akromegalijos klininių simptomų sunkumas buvo vertintas pagal 7 požymius (galvos skausmas, sąnarių skausmas, prakaitavimas, nuovargis, kojų silpnumas, patinimas ir tirpimas ar dilgčiojimas), naudojant ASD. Preliminarus ribinis intervalas, apibūdinantis kliniškai reikšmingą pokytį tam pačiam pacientui pagal bendrą ASD vertę, yra nuo -4 iki -6 balų pagerėjimo arba pablogėjimo iš didžiausios 70 balų vertės. Pradinio įvertinimo metu pacientams nustatyti lengvi arba vidutinio sunkumo simptomai. ASD bendro balo pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 36 savaitės parodė -0,606 balo pagerėjimą paltusotinu gydytiems pacientams, palyginti su 4,558 balo pablogėjimu placebo vartojusiems pacientams (p vertė = 0,0216) (7 lentelė).

7 lentelė. Bendro ASD balo pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 36 savaitės tyrimo PATHFNR-1

	paltusotinas (N = 30)	placebas (N = 28)	Gydymo skirtumas (95 % PI)	p vertė
Bendro ASD balo pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 36 savaitės				
MK vidurkis (SP)	-0,606 (±1,504)	4,558 (±1,593)	-5,164 (-9,536; -0,792)	0,0216

36 savaitė yra atsitiktinių imčių kontroliuojamos tyrimo dalies pabaiga; jeigu pacientui buvo taikytas gelbstimasis gydymas, buvo naudojamas paskutinis įvertinimas iki gelbstimojo gydymo pradžios. Bendras ASD balas pradinio įvertinimo metu yra savaitinių vidurkių suma iki 1 dienos (įskaitant 1 dieną), o po pradinio įvertinimo bendras ASD balas yra savaitinių vidurkių suma iki numatytos vizito datos (įskaitant vizito datą), vertinant pagal 7 požymius (galvos skausmą, sąnarių skausmą, prakaitavimą, nuovargį, kojų silpnumą, patinimą ir tirpimą ar dilgčiojimą). Pradinio įvertinimo metu bendras ASD balas paltusotino grupėje buvo 13,21, o placebo grupėje – 10,86.

ASD – akromegalijos simptomų dienynas, PI – pasikliautinis intervalas, MK – mažiausieji kvadratai, SP – standartinė paklaida.

ASD atskirų požymių balų pokyčių nuo pradinio įvertinimo iki 36 savaitės analizė parodė visų 7 požymių tendenciją paltusotino naudai, iš kurių 2 buvo statistiškai reikšmingi (sąnarių skausmas ir sustingimas arba dilgčiojimas; p vertė $< 0,05$). Nė vienas atskiras ASD požymis neturėjo dominuojančio poveikio bendram ASD balui, o tai rodo, kad paltusotinu gydytiems pacientams, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, buvo stebėtas akromegalijos simptomų pagerėjimas ir stabilizavimasis.

Labiausiai varginančių simptomų MK vidurkio (\pm SP) pokytis nuo pradinio įvertinimo iki gydymo pabaigos buvo $-0,530 (\pm 0,360)$ paltusotino grupėje ir $0,617 (\pm 0,381)$ placebo grupėje, o gydymo skirtumas buvo $-1,147$ (95% PI: $-2,199; -0,094$) paltusotino naudai (nominali p vertė = $0,0335$).

Stebėtos saugumo ir toleravimo savybės išliko nepakitusios (žr. 4.8 skyrių), o klinikinio gydymo naudos išlikimas buvo patvirtintas pacientams, kurie tebevykdomame AT tyrime PATHFND-1 vaistinio preparato vartojo 120 savaičių.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Palsonify tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis akromegalijos gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sveikiems savanoriams pavartojus vienkartinę geriamąją dozę, T_{max} mediana svyravo nuo 1,4 iki 2,0 val. (8 lentelė). Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai vartojant 60 mg dozę paltusotino C_{max} geometrinis vidurkis (geometrinis %CV) buvo 290 (67,5) ng/ml, o AUC_{0-24} geometrinis vidurkis (geometrinis %CV) – 2 890 (63,5) ng*h/ml. Populiacijos farmakokinetikos (FK) analizės duomenimis kaupimosi koeficientas C_{max} buvo 1,31, o AUC_{0-24} – 1,55. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekama per 1 savaitę. Sveikų savanorių ir akromegalija sergančių pacientų FK rodikliai yra panašūs.

8 lentelė. Paltusotino vienkartinės dozės ekspozicijos parametrai, kai po dozės nevalgoma 1 valandą

	20 mg	40 mg	60 mg
C_{max} (ng/ml)	80,7 (54)	153 (36)	258 (51)
AUC_{0-24} (ng*h/m)	651 (53)	1 310 (41)	2 370 (45)
T_{max} (h)	1,4 (0,8-4,0)	1,5 (1,5-4,0)	2,0 (1,0-4,0)

Duomenys pateikiami kaip geometriniai vidurkiai (geometrinis %CV), išskyrus T_{max} , kuris pateikiamas kaip mediana (intervalas).

AUC_{0-24} – plotas po plazmos koncentracijos ir laiko kreivė 0-24 val. laikotarpiu, C_{max} – didžiausia (pikinė) vaistinio preparato koncentracija plazmoje, T_{max} – laikas iki didžiausios (pikinės) vaistinio preparato koncentracijos plazmoje pavartojus vaistinio preparato.

Paltusotino plėvele dengtų tablečių absoliutusias biologinis įsisavinamumas yra 51 %.

Maisto poveikis absorbcijai vartojant per burną

Palyginti su vartojimu nevalgius, paltusotino vartojimas kartu su riebiu maistu AUC sumažino 85 %, o C_{\max} – 81 %. Paltusotino vartojimas kartu su neriebiu maistu AUC sumažino 72 %, o C_{\max} – 68 % (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Paltusotino plėvele dengtų tablečių tariamasis pasiskirstymo tūris (V_z/F) yra 406 l. Paltusotinas intensyviai jungiasi prie plazmos baltymų – tiek albumino (> 99 %), tiek α -1-rūgščiojo glikoproteino (> 98 %). Kraujo ir plazmos santykis buvo artimas 1.

Metabolizmas

Paltusotinas daugiausia metabolizuojamas kepenyse gliukuronidinimo ir oksidacijos būdu. Tyrimuose *in vitro* nustatyta, kad pagrindinis metabolizmo kelias yra gliukuronidinimas, kurį daugiausia vykdo UGT1A1 ir UGT1A9. Oksidacija yra antrinis metabolizmo kelias ir ją daugiausia katalizuoja CYP3A4/5, o CYP2D6 indėlis yra nedidelis. Paltusotinas yra P-gp substratas. Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad UGT1A1 slopinimas kliniškai reikšmingo paltusotino ekspozicijos padidėjimo neturėtų sukelti.

Eliminacija

Pasiekus didžiausią koncentraciją, paltusotino koncentracija mažėjo ir tariamasis galutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) buvo 25,5 valandos, o tai patvirtina dozės vartojimą vieną kartą per parą. Paltusotino plėvele dengtų tablečių tariamasis klirensas yra 11,0 l/val.

Išgėrus radioaktyviai žymėto paltusotino, pagrindinis eliminacijos kelias buvo šalinimas su išmatomis; nustatyta, kad vidutiniškai su išmatomis pasišalino 90 %, o su šlapimu – 3,9 % visos pavartotos radioaktyviosios dozės. Nepakitęs paltusotinas buvo didžiausias *in excreta* komponentas.

Tiesinis pobūdis

Sveikiems dalyviams, vartojusiems 20-120 mg dozes, paltusotino ekspozicija didėjo proporcingai dozei. Akromegalija sergantiems pacientams vartojant iki 60 mg dozę vieną kartą per parą, nustatytas aiškus dozei proporcingas vidutinės pusiausvyrinės mažiausios koncentracijos (angl. *trough concentrations*) didėjimas.

Ypatingos populiacijos

Amžius, kūno masė, lytis, rasė ir UGT1A1 polimorfizmas

Lytis ir UGT1A1 polimorfizmas kliniškai reikšmingo poveikio paltusotino farmakokinetikai neturėjo. Atsižvelgiant į šiuos veiksnius, paltusotino dozės koreguoti nereikia.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, amžius (290 dalyvių [92 %] buvo 18-65 metų ir 25 senyvo amžiaus dalyviai [8 %], įskaitant 20 dalyvių, kurie buvo 65-74 metų ir 5 dalyvius, kurie buvo 75–84 metų; 85 metų ar vyresnių asmenų nebuvo) kliniškai reikšmingo poveikio paltusotino farmakokinetikai neturėjo.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, kūno masė (vidurkis: 76 kg; mediana: 73 kg; tarpkvartilinis intervalas: 65-85 kg; min.: 45 kg; maks.: 138 kg) kliniškai reikšmingo poveikio paltusotino ekspozicijai neturėjo.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, rasė (196 baltaodžiai, 12 juodaodžių arba afroamerikiečių, 17 kinų, 35 japonai, 48 kitos rasės ir 7 nežinomos rasės dalyviai) kliniškai reikšmingo poveikio paltusotino ekspozicijai neturėjo.

Sutrikusi kepenų funkcija

Tyrimė, kuriame buvo lyginami dalyviai, sergantys lengvu, vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, su dalyviais, kurių kepenų funkcija normali, paltusotino ekspozicija nepakito. Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi inkstų klirensas žmonėms sudaro tik nedidelę paltusotino eliminacijos dalį, atskiro farmakokinetikos tyrimo pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, neatlikta. Populiacijos farmakokinetikos analizėje, į kurią buvo įtraukti 279 dalyviai, kurių inkstų funkcija normali (aGFG \geq 90 ml/min), 32 dalyviai, sergantys lengvu inkstų funkcijos sutrikimu (aGFG nuo 60 iki $<$ 90 ml/min), ir 4 dalyviai, sergantys vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (aGFG nuo 30 iki $<$ 60 ml/min), inkstų funkcija reikšmingo poveikio paltusotino ekspozicijai neturėjo. Duomenų apie pacientus, sergančius sunkiu ir galutinės stadijos inkstų funkcijos sutrikimu (aGFG $<$ 30 ml/min), nėra.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų ūminio ir kartotinių dozių toksiškumo, farmakologinio saugumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Žiurkių vaisingumo ir ankstyvo embriono vystymosi tyrimuose duodant iki 500 mg/kg per parą dozes (18 kartų didesnes už klinikinę 60 mg dozę, vertinant pagal AUC), paltusotino poveikio poravimuisi ar vaisingumui nenustatyta. Tačiau žiurkių patelėms duodant šią dozę, buvo nustatytas sumažėjęs geltonkūnių ir implantacijos vietų skaičius, taip pat padidėjęs persileidimų prieš implantaciją skaičius, dėl kurio sumažėjo gyvų embrionų skaičius; šių reiškiniių nenustatyta, duodant iki 75 mg/kg per parą dozes (5 kartus didesnes už klinikinę 60 mg dozę, vertinant pagal AUC).

Žiurkių ir triušiių embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimuose, duodant iki 500 mg/kg per parą dozes (žiurkėms) ir iki 75 mg/kg per parą dozes (triušiams) (žiurkėms ir triušiams atitinkamai iki 11 kartų ir 5,2 karto didesnes už klinikinę 60 mg dozę, vertinant pagal AUC), teratogeninio poveikio požymių nenustatyta. Triušiams duodant didžiausią dozę, buvo nustatytas padidėjęs abortų dažnis, susijęs su toksiniu poveikiu vaikingoms patelėms (sumažėjęs maisto suvartojimas ir kūno masės sumažėjimas), taip pat sumažėjo vidutinė vaisiaus kūno masė. Šių reiškiniių nenustatyta duodant 25 mg/kg per parą dozę (2,9 karto didesnė už klinikinę 60 mg dozę, vertinant pagal AUC).

Atliekant žiurkių prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimą, duodant didžiausią tirtą 500 mg/kg per parą dozę, vystymosi laikotarpiais iki nujunkymo ir po nujunkymo buvo nustatytas kūno masės sumažėjimas. Duodant bet kurią dozę, su gydymu susijusio poveikio pirmosios palikuonių kartos (F1) žiurkių lytiniam brendimui, neuroelgsenai ar reprodukcinei funkcijai nenustatyta. Nustatyta, kad paltusotino išsiskiria į patelių pieną: 20-ąją laktacijos dieną (LD), praėjus 4 valandoms po dozės, koncentracijos piene ir plazmoje santykis svyravo nuo 2,4 iki 3,8 karto.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Kopovidonas
Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas
Manitolis (E421)

Tabletės plėvelė

Palsonify 20 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E171)

Triacetinas (E1518)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Palsonify 30 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E171)

Triacetinas (E1518)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Indukciniu kaitinimu užsandarintas baltas didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su baltu vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu.

Kiekviename buteliuke yra 60 plėvele dengtų tablečių ir silikagelio sausiklis.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas buteliukas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

Barbara Strozzi laan 201

1083HN Amsterdam

Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2021

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ – 20 mg plėvele dengtos tabletės****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Palsonify 20 mg plėvele dengtos tabletės
paltusotinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg paltusotino (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną. Tabletes nurykite sveikas.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

Barbara Strozzi laan 201
1083HN Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/26/2021 60 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Palsonify 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ – 20 mg plėvele dengtos tabletės****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Palsonify 20 mg tabletės
paltusotinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg paltusotino (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletės
60 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/26/2021 60 tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – 30 mg plėvele dengtos tabletės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palsonify 30 mg plėvele dengtos tabletės
paltusotinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg paltusotino (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/26/2021 60 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Palsonify 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ – 30 mg plėvele dengtos tabletės****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Palsonify 30 mg tabletės
paltusotinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg paltusotino (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletės
60 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/26/2021 60 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Palsonify 20 mg plėvele dengtos tabletės Palsonify 30 mg plėvele dengtos tabletės paltusotinas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Palsonify ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Palsonify
3. Kaip vartoti Palsonify
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Palsonify
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Palsonify ir kam jis vartojamas

Palsonify sudėtyje yra veikliosios medžiagos paltusotino. Jis veikia prisijungdamas prie natūralaus organizmo hormono, vadinamo somatostatiniu, receptorių – taip slopinama augimo hormono gamyba hipofizės navike.

Palsonify vartojamas suaugusiųjų akromegalijai gydyti.

Akromegalija yra reta liga. Dažniausiai ją sukelia nepiktybinis navikas mažoje smegenų liaukoje, vadinamoje hipofize. Dėl šio naviko hipofizė išskiria per daug augimo hormono (AH). Šis AH perteklius sukelia tokius simptomus kaip padidėjusios plaštakos ar pėdos, galvos skausmas, gausus prakaitavimas, plaštakų ir pėdų tirpimas, nuovargis bei sąnarių skausmas.

Veiklioji Palsonify medžiaga paltusotinas prisijungia prie somatostatino receptorių (taikinių) ir taip blokuoja augimo hormono išsiskyrimą iš hipofizės. Tikimasi, kad tai palengvins akromegalijos simptomus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Palsonify

Palsonify vartoti draudžiama

jeigu yra alergija paltusotinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Palsonify ar gydymo metu, jeigu Jums:

- yra širdies sutrikimų: Palsonify gali veikti širdies plakimo dažnį (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir Palsonify“);
- yra tulžies pūslės sutrikimų: Palsonify gali skatinti tulžies akmenų susidarymą (tai gali pasireikšti staigiu skausmu viršutinėje dešinėje pilvo dalyje, staigiu skausmu dešiniajame petyje arba tarp menčių, odos ar akių baltymų pageltimu arba šviesiomis išmatomis);
- sergate diabetu: Palsonify gali veikti cukraus kiekį kraujyje. Gali padidėti cukraus kiekis kraujyje. Todėl gydytojas gali rekomenduoti stebėti cukraus kiekį kraujyje ir diabeto gydymą (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir Palsonify“);
- yra kada nors buvęs vitamino B12 trūkumas: somatostatino receptorių veikiantys vaistai gali mažinti vitamino B12 kiekį kraujyje, gydymo Palsonify metu gydytojas gali norėti periodiškai tirti vitamino B12 kiekį Jūsų organizme.

Stebėjimas gydymo metu

Hipofizės navikai, kurie gamina per daug augimo hormono ir sukelia akromegaliją, kartais padidėja ir sukelia sunkias komplikacijas, pvz., regėjimo sutrikimus. Gydymo Palsonify metu gydytojas stebės, ar neatsiranda naviko augimo požymių ir simptomų. Jeigu atsiranda naviko didėjimą rodančių požymių, gydytojas gali paskirti kitą gydymo būdą.

Gydymo metu gydytojas reguliariai tikrins Jūsų skydliaukės funkciją.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto tvaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Nežinoma, ar šiai amžiaus grupei šis vaistas yra saugus ir veiksmingas.

Kiti vaistai ir Palsonify

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu vartojate kurį nors iš toliau nurodytų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui, nes vartojant kartu su Palsonify gali pakisti jų aktyvumas arba šalutinis poveikis. Jeigu vartojate šiuos vaistus, gydytojui gali reikėti koreguoti šių vaistų dozes:

- vaistus, vadinamus beta adrenoblokatoriais (pvz., atenololį, metoprololį, karvedilolį, nebivololį) ir širdį veikiančius glikozidus (pvz., digoksiną), skirtus padidėjusiam kraujospūdžiui arba širdies ligoms gydyti;
- fluoksetiną (antidepresantą);
- dekstrometorfaną (vaistą nuo kosulio);
- takrolimužą (vaistą, skirtą transplantato atmetimui slopinti);
- insuliną arba kitus vaistus diabetui gydyti.

Jeigu vartojate toliau nurodytus vaistus, apie tai pasakykite gydytojui, nes jie gali sumažinti Palsonify kiekį kraujyje ir kartu jo veiksmingumą:

- karbamazepiną ir fenitoiną (vartojamus priepuoliams ir epilepsijai gydyti);
- apalutamidą (vartojamą prostatos vėžiui gydyti);
- efavirenzą (vartojamą ŽIV gydyti);
- prednizoną (vartojamą organizmo imuninei sistemai slopinti);
- lansoprazolą ir panašius vaistus (vartojamus skrandžio rūgštingumui kontroliuoti ar mažinti).

Jeigu vartojate toliau nurodytą vaistą, apie tai pasakykite gydytojui, nes Palsonify gali sumažinti šio vaisto veiksmingumą. Jeigu vartojate šį vaistą, gydytojui gali reikėti koreguoti šio vaisto dozes:

- ciklosporiną (vaistą, skirtą transplantato atmetimui slopinti, sunkioms odos ligoms, sunkiems akių ir sąnarių uždegimams gydyti).

Jeigu nesate tikri, ar pirmiau nurodyta informacija Jums taikoma, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia, Palsonify vartoti negalima.

Nežinoma, ar Palsonify išsiskiria į gydomų moterų pieną. Palsonify vartojimo metu žindyti negalima.

Vaisingos moterys gydymo Palsonify metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos (nėštumo kontrolės) metodą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Palsonify gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

3. Kaip vartoti Palsonify

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Palsonify tiekiamas plėvele dengtomis tabletėmis, kurios vartojamos per burną. Jeigu vaistą nuo akromegalijos vartojate pirmą kartą, rekomenduojama pradinė dozė yra 20 mg vieną kartą per parą. Jeigu vaistą nuo akromegalijos vartojate ne pirmą kartą, rekomenduojama pradinė dozė yra 40 mg vieną kartą per parą.

Praėjus ne mažiau kaip 2-4 savaitėms nuo gydymo pradžios, gydytojas patikrins Jūsų simptomus ir medžiagos, vadinamos į insuliną panašiu augimo faktoriumi, kiekį Jūsų kraujyje, kad įvertintų, kaip reaguojate į gydymą. Jeigu reikės, gydytojas gali padidinti dozę iki 60 mg vieną kartą per parą. Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūs toleruojate gydymą, gydytojas gali laikinai sumažinti dozę 20 mg. Jeigu paltusotinas vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, gydytojas gali laikinai padidinti jo dozę. (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir Palsonify“)

Nurykite tabletes sveikas, užgerdami stikline vandens, nevalgę, praėjus ne mažiau kaip 6 valandoms po valgio (pvz., po naktinio badavimo) ir likus ne mažiau kaip 1 valandai iki kito valgio.

Ką daryti pavartojus per didelę Palsonify dozę?

Jeigu pavartojote per didelę Palsonify dozę, nustokite vartoti vaistą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Palsonify

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Praleiskite pamirštą dozę ir kitą dozę vartokite įprastu laiku kitą dieną.

Nustojus vartoti Palsonify

Nenustokite vartoti šio vaisto, nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali laikinai nutraukti gydymą Palsonify, kol simptomai palengvės, ir (arba) sumažinti Jums skiriamą dozę.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Viduriavimas

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Didelis gliukozės kiekis kraujyje (hiperglikemija)
- Sumažėjęs apetitas
- Galvos skausmas
- Sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis (sinusinė bradikardija)
- Pilvo skausmas
- Šleikštulys (pykinimas)
- Diskomfortas pilve
- Pilvo pabrinkimas (pilvo pūtimas);
- Vėmimas
- Tulžies akmenys (cholelitiazė)
- Plaukų slinkimas (nuplikimas)
- Nuovargis

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Tulžies akmenys tulžies latakuose (tulžies latakų akmenligė)
- Galvos svaigimas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Palsonify

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Palsonify sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra paltusotinas (paltusotino hidrochlorido pavidalu).

Palsonify 20 mg plėvele dengtose tabletėse yra 20 mg paltusotino.

Palsonify 30 mg plėvele dengtose tabletėse yra 30 mg paltusotino.

- Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės branduolys: kopovidonas, mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas, manitolis (E421).

Tabletės plėvelė:

Palsonify 20 mg plėvele dengtos tabletės: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), triacetinas (E1518), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172).

Palsonify 30 mg plėvele dengtos tabletės: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), triacetinas (E1518), geltonasis geležies oksidas (E172).

Palsonify išvaizda ir kiekis pakuotėje

Palsonify 20 mg plėvele dengtos tabletės yra rožinės, abipus išgaubtos, ovalios, plėvele dengtos 16 mm ilgio ir 8 mm pločio tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „PAL“, kitoje – „20“.

Palsonify 30 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, abipus išgaubtos, ovalios, plėvele dengtos 18 mm ilgio ir 9 mm pločio tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „PAL“, kitoje – „30“.

Palsonify 20 mg ir 30 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos plastikiniuose buteliukuose, uždarytuose vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir užsandarintuose indukcinio kaitinimu.

Kiekviename buteliuke yra 60 plėvele dengtų tablečių ir silikagelio sausiklis.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas buteliukas.

Registruotojas

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozilaan 201
1083HN Amsterdam
Nyderlandai

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.