

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palsonify 20 mg apvalkotās tabletes
Palsonify 30 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Palsonify 20 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg paltuzotīna (*paltusotinum*, paltuzotīna hidrohlorīda veidā).

Palsonify 30 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg paltuzotīna (*paltusotinum*, paltuzotīna hidrohlorīda veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Palsonify 20 mg apvalkotās tabletes

Rozā, abpusēji izliektas, ovālas apvalkotās tabletes, garums 16 mm un platums 8 mm, iespiests uzraksts “PAL” vienā pusē un “20” otrā pusē.

Palsonify 30 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, abpusēji izliektas, ovālas apvalkotās tabletes, garums 18 mm un platums 9 mm, iespiests uzraksts “PAL” vienā pusē un “30” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Palsonify ir indicēts pieaugušiem pacientiem akromegālijas ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši medicīnisku ārstēšanu, ieteicamā Palsonify sākumdeva ir 20 mg iekšķīgi vienu reizi dienā 2 nedēļas, un, ja panesamība ir laba, deva jāpalielina līdz 40 mg vienu reizi dienā. Pēc 2 līdz 4 nedēļām, lietojot Palsonify 40 mg vienu reizi dienā, ja 40 mg devas panesamība ir laba, to var palielināt līdz 60 mg, ņemot vērā insulīnam līdzīgā augšanas faktora 1 (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1) līmeni, kā arī klīniskās pazīmes un simptomus.

Pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši medicīnisku ārstēšanu, ieteicamā Palsonify sākumdeva ir 40 mg iekšķīgi vienu reizi dienā. Pēc 2 līdz 4 nedēļām, lietojot Palsonify 40 mg vienu reizi dienā, atkarībā no IGF-1 līmeņa vai klīniskajām pazīmēm un simptomiem, devu var palielināt līdz 60 mg vienu reizi dienā.

Atkarībā no panesamības (skatīt 4.8. apakšpunktu) devu var īslaicīgi samazināt par 20 mg. Kad nevēlamās blakusparādības ir izzudušas, paltuzotīna lietošanu var atsākt, izmantojot iepriekšējo devu.

Pēc ārsta ieskatiem periodiski jākontrolē IGF-1 līmenis un jānovērtē simptomi. Pacientiem ar augstu IGF-1 līmeni sākumstāvoklī var būt nepieciešama ilgāka ārstēšana, līdz IGF-1 līmenis normalizējas. Pacientiem ar paaugstinātu IGF-1 līmeni sākumstāvoklī (piemēram, $\geq 2,5 \times$ virs normas augšējās robežas [NAR]), īpaši pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši medicīnisko ārstēšanu, jāapsver regulārāka monoterapijas sniegtā ieguvuma un riska izvērtēšana.

Izlaista deva

Ja Palsonify dienas deva tiek izlaista, pacientam jānorāda, ka nedrīkst lietot aizmirsto devu; tā vietā deva jālieto atbilstoši nākamajai plānotajai devai.

Zāļu mijiedarbība

Spēcīgs CYP3A4/5, UGT1A1 un P gp inducētājs

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar spēcīgiem inducētājiem (piemēram, karbamazepīnu), pamatojoties uz IGF-1 līmeni un pacienta drošuma profilu, paltuzotīna deva jāpalielina līdz trīskāršai terapeitiskajai devai, nepārsniedzot 120 mg dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vidēji spēcīgs vai vājš CYP3A4/P-gp inducētājs

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar vidēji spēcīgiem (piemēram, efavirenzu) vai vājiem (piemēram, prednizolonu) inducētājiem, pamatojoties uz IGF-1 līmeni un pacienta drošuma profilu, paltuzotīna devu var palielināt, nepārsniedzot 120 mg dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Protonu sūkņa inhibitors (PSI)

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar PSI (piemēram, lansoprazolu, omeprazolu), paltuzotīna devu var palielināt līdz divkāršai terapeitiskajai devai, pamatojoties uz IGF-1 līmeni un pacienta drošuma profilu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašās pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Devas pielāgošana, pamatojoties uz vecumu, nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Palsonify drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Šīs zāles jānorij veselās, uzdzerot glāzi ūdens. Tās jālieto tukšā dūšā, vismaz 6 stundas pēc maltītes (piemēram, pēc nakts) un vismaz 1 stundu pirms maltītes.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Audzēja palielināšanās

Tā kā hipofīzes audzēji, kas izdala augšanas hormonu (*growth hormone*, GH), reizēm var palielināties, radot nopietnas komplikācijas (piemēram, redzes lauka defektus), svarīgi visus pacientus rūpīgi uzraudzīt. Ja audzējs sāk palielināties, ieteicams apsvērt citas taktikas lietošanu.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Klīniskais ieguvums akromegālijas pacientēm, kas izriet no ārstēšanas izraisītās GH līmeņa pazemināšanās un IGF-1 līmeņa normalizēšanās, ir iespējama auglības atjaunošanās. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar paltuzotīnu pēc nepieciešamības ieteicams izmantot efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Sirds un asinsrites sistēmas patoloģijas

Klīniskajos pētījumos paltuzotīna lietošanas laikā ir novēroti sirds vadīšanas traucējumi un citas EKG izmaiņas, piemēram, PR intervāla pagarināšanās un bradikardija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs EKG izmaiņas var rasties pacientiem ar akromegāliju. Var būt nepieciešams pielāgot vienlaikus lietotu zāļu, kuras izraisa bradikardiju (piemēram, bēta blokatori), devu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ar žultspūsli saistīti notikumi

Ir pierādīts, ka Palsonify var palēnināt žultspūšļa kontrakcijas un samazināt žults sekrēciju, kas savukārt var izraisīt žultsakmeņu un žults nogulšņu veidošanos žultspūslī. Lietojot paltuzotīnu, ir ziņots par holelitiāzi un tās komplikācijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja ir aizdomas par holelitiāzes komplikācijām, jāveic izmeklējumi un atbilstoša ārstēšana, kā arī jāpieņem lēmums, vai turpināt ārstēšanu ar paltuzotīnu, izvērtējot ieguvuma un riska attiecību.

Glikozes metabolisms

Saistībā ar tā ietekmi uz GH, glikagona un insulīna izdalīšanos, paltuzotīns var izraisīt glikozes regulācijas traucējumus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ar Palsonify ārstētajiem pacientiem tika ziņots par hiperglikēmiju. Uzsākot ārstēšanu ar Palsonify vai mainot devu, jākontrolē glikozes līmenis asinīs un attiecīgi jāpielāgo pretdiabēta terapija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Somatostatīna analogi var nomākt vairogdziedzeri stimulējošā hormona (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) sekrēciju, kas savukārt var izraisīt hipotireozi. Paltuzotīna terapijas laikā ieteicams periodiski novērtēt vairogdziedzera darbību (noteikt TSH un kopējā un/vai brīvā T4 līmeni) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar pārtiku

Dažiem pacientiem somatostatīna analogi var ietekmēt tauku uzsūkšanos.

B12 vitamīna deficīts

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar somatostatīna analogiem, novērots pazemināts B12 vitamīna līmenis. Palsonify terapijas laikā jāuzrauga B12 vitamīna līmenis, ja tas ir klīniski indicēts.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles, kas var samazināt paltuzotīna koncentrāciju plazmā

Spēcīgi vairāku enzīmu un transportvielu (CYP3A4/5, UGT1A1 un P gp) inducētāji

Klīniskajā pētījumā ar veselām personām tika konstatēts, ka pēc 60 mg paltuzotīna lietošanas karbamazepīns (spēcīgs CYP3A4/5, UGT1A1 un P gp inducētājs) samazināja paltuzotīna C_{max} un AUC attiecīgi par aptuveni 40% un 70%. Paltuzotīna vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem inducētājiem tādējādi var samazināt terapeitisko atbildes reakciju.

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar spēcīgiem inducētājiem (piemēram, karbamazepīnu), pamatojoties uz IGF-1 līmeni un pacienta drošuma profilu, paltuzotīna deva jāpalielina līdz trīskāršai terapeitiskajai devai, nepārsniedzot 120 mg dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vidēji spēcīgi un vāji CYP3A4/P-gp inducētāji

Pamatojoties uz novēroto paltuzotīna iedarbības samazināšanos par 70% pēc spēcīga inducētāja (karbamazepīna) lietošanas, pēc vidēji spēcīga vai vāja inducētāja lietošanas sagaidāms mazāks iedarbības samazinājums. Paltuzotīna vienlaicīga lietošana ar vidēji spēcīgu (piemēram, efavirenu) vai vāju (piemēram, prednizolonu) CYP3A4/P-gp inducētāju tādējādi var samazināt terapeitisko atbildes reakciju un var būt nepieciešama devas pielāgošana, ņemot vērā klīnisko atbildes reakciju.

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar vidēji spēcīgiem (piemēram, efavirenu) vai vājiem (piemēram, prednizolonu) CYP3A4/P-gp inducētājiem, pamatojoties uz IGF-1 līmeni un pacienta drošuma profilu, paltuzotīna devu var palielināt, nepārsniedzot 120 mg dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Protonu sūkņa inhibitori

Klīniskajā pētījumā ar veselām personām tika konstatēts, ka PSI izraisīja no devas atkarīgu paltuzotīna AUC samazināšanos par aptuveni 20% un 40% pēc attiecīgi 20 mg un 60 mg paltuzotīna devu lietošanas.

Paltuzotīna vienlaicīga lietošana ar PSI uzrādīja no devas atkarīgu paltuzotīna iedarbības samazināšanos, kas tādējādi var samazināt terapeitisko atbildes reakciju un var būt nepieciešama devas pielāgošana, ņemot vērā klīnisko atbildes reakciju.

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar PSI (piemēram, lansoprazolu, omeprazolu) paltuzotīna devu var palielināt līdz divkāršai terapeitiskajai devai, pamatojoties uz IGF-1 līmeni un pacienta drošuma profilu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ciklosporīns

Klīniskajā pētījumā ar veselām personām tika konstatēts, ka pēc 200 mg ciklosporīna lietošanas paltuzotīna iedarbība palielinājās \leq divas reizes. Paltuzotīna devas pielāgošana nav nepieciešama.

Paltuzotīna ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Ciklosporīns

Klīniskajā pētījumā ar veselām personām 40 mg paltuzotīna devas lietošana izraisīja ciklosporīna C_{max} un AUC samazināšanos asinīs attiecīgi par aptuveni 50% un 35%. Paltuzotīna un ciklosporīna vienlaicīga lietošana izraisīja ciklosporīna biopieejamības samazināšanos.

Lai saglabātu terapeitisko koncentrāciju, var būt nepieciešama ciklosporīna devas pielāgošana. Jāievēro ieteicamā ciklosporīna terapeitiskā zāļu uzraudzība.

CYP3A4 substrāti

Klīniskajā pētījumā ar veselām personām 60 mg paltuzotīna devas lietošana izraisīja midazolāma (CYP3A4 substrāts) AUC palielināšanos asinīs par aptuveni 30%. CYP3A4 substrātu bez šaura terapeitiskā indeksa devas pielāgošana nav nepieciešama. Ieteicams ievērot piesardzību un veikt

atbilstošu uzraudzību, ja paltuzotīnu lieto vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātu, kuram ir šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, takrolīmu).

CYP2D6 substrāti

In vitro paltuzotīns ir CYP2D6 inhibitors (skatīt 5.2. apakšpunktu). Jāievēro piesardzība, ja paltuzotīnu lieto vienlaicīgi ar CYP2D6 substrātu (piemēram, karvedilolu, nebivololu, metoprololu, fluoksetīnu vai dekstrometorfānu). Klīniski zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti. CYP2D6 substrātu devas pielāgošana nav nepieciešama.

P gp substrāti

In vitro paltuzotīns ir P gp inhibitors (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ieteicams ievērot piesardzību, ja paltuzotīnu lieto vienlaicīgi ar P gp substrātu, kuram ir šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, digoksīnu). Klīniski zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti. P gp substrātu devas pielāgošana nav nepieciešama.

Metformīns

Klīniskajā pētījumā ar veselām personām tika konstatēts, ka vienlaicīga metformīna un paltuzotīna lietošana izraisīja metformīna iedarbības samazināšanos par 22% un C_{max} samazināšanos par 39%. Šis klīniskais rezultāts tiek uzskatīts par būtisku, jo šāds rezultāts nebija sagaidāms, pamatojoties uz paltuzotīna MATE inhibīcijas atklājumu *in vitro*. Tomēr metformīna iedarbības izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Tādēļ devas pielāgošana nav nepieciešama.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Pretdiabēta līdzekļi

Vienlaicīgi lietojot paltuzotīnu, var būt nepieciešama insulīna un pretdiabēta līdzekļu devas pielāgošana (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Sirds un asinsvadu sistēmas zāles

Varētu būt nepieciešama bradikardisku iedarbību izraisīto zāļu, piemēram, beta blokatoru, kalcija kanālu blokatoru vai šķidrums un elektrolītu līdzsvara kontroles līdzekļu, devas pielāgošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vairogdziedzera hormonu aizstājterapija

Somatostatīna analogi var ietekmēt vairogdziedzera darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ vienlaicīgas ārstēšanas laikā ar vairogdziedzera hormonu aizstājterapiju ieteicams kontrolēt vairogdziedzera darbību un klīnisko uzraudzību, jo tas var izraisīt vairogdziedzera nelīdzsvarotību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Palsonify lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti, lietojot cilvēkiem paredzētās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Palsonify lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai paltuzotīns/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par paltuzotīna/metabolītu izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Ārstēšanas laikā ar Palsonify barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par paltuzotīna ietekmi uz cilvēku fertilitāti. Lai gan pētījumos ar dzīvniekiem netika konstatēta ietekme uz pārošanos vai fertilitāti, tika ziņots par ietekmi uz žurku mātišu reproduktīvajiem parametriem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Palsonify neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās paltuzotīna nevēlamās blakusparādības bija kuņģa un zarnu trakta simptomi: caureja (18%), sāpes vēderā (7%), slikta dūša (5%) un diskomforts vēderā (3%).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Paltuzotīna drošums tika novērtēts divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos, kuros piedalījās 169 pieaugušie ar akromegāliju.

Visos 2. un 3. fāzes, kā arī atklātajos pagarinājuma (*open label extension*, OLE) akromegālijas pētījumos kopumā paltuzotīnu saņēma 233 pacienti. Paltuzotīna terapijas ilguma mediāna pacientiem ar akromegāliju bija 65,4 nedēļas (diapazons: no 0,7 līdz 244,3 nedēļām).

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (*system organ class*, SOC) un sastopamības biežumam (visbiežāk sastopamās vispirms), izmantojot sekojošus kritērijus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma kategorijā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

1. tabula.1 Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperglikēmija	Bieži
	Samazināta ēstgriba	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
	Reibonis	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Sinusa bradikardija ^a	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži
	Vēdera sāpes	Bieži
	Slikta dūša	Bieži
	Diskomforts vēderā	Bieži
	Vēdera uzpūšanās	Bieži
	Vemšana	Bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Holelitiāze	Bieži
	Akmens žultsvadā	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Bieži

^a Sinusa bradikardija ietver ieteicamos terminus: sinusa bradikardija un bradikardija.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Bradikardija

Bradikardijas notikumi radās 6% pacientu, kuri tika ārstēti ar paltuzotīnu. Šie notikumi bija asimptomātiski un nebija nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana. Šie notikumi radās pacientiem ar un bez bradikardijas anamnēzē pirmo trīs ārstēšanas mēnešu laikā, un tiem nebija skaidras saistības ar devu. Vidējais sirdsdarbības ātruma samazinājums bija 6 sitieni minūtē (*beats per minute*, bpm) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar žultspūsli saistītās nevēlamās blakusparādības

Randomizētos pētījumos žultsakmeņu slimība attīstījās 6 līdz 9 mēnešus pēc paltuzotīna lietošanas uzsākšanas. No visiem pacientiem, kuri klīniskās izstrādes programmā tika pakļauti paltuzotīna iedarbībai, žultsakmeņu slimība attīstījās 4,7% pacientu, bet akmeņi žultsvadā — 0,4%. Pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu ar somatostatīna receptoru ligandu, par žultsakmeņu slimību tika ziņota 8,3% (2/24) pacientu. Žultsakmeņu dēļ neviens pacients nepārtrauca paltuzotīna lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Vairums ar kuņģa un zarnu traktu saistīto nevēlamo blakusparādību radās pirmo divu mēnešu laikā pēc paltuzotīna lietošanas uzsākšanas, tās nebija nopietnas un to ilguma mediāna bija no 4 līdz 12 dienām. Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību bija vieglas, neviena nebija nopietna un tās izzuda, turpinot ārstēšanu. Ar kuņģa un zarnu traktu saistīto nevēlamo blakusparādību dēļ neviens pacients nepārtrauca terapiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejami klīniskie dati par pārdozēšanas izraisītajiem efektiem, un paltuzotīna pārdozēšanas gadījumi nav novēroti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka pārdozēšanas gadījumā var rasties bradikardija vai hipertensija. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jāizmanto simptomātiska terapija, kas ir piemērota, pārdozējot zāles, kas potenciāli var izraisīt bradikardiju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Hipofīzes un hipotalāma hormoni un to analogi, ATĶ kods: H01CB06

Darbības mehānisms

Līdzīgi dabiskajam hormonam somatostatīnam (SST), paltuzotīns spēcīgi nomāc GH un IGF-1 sekrēciju. Paltuzotīna farmakoloģiskās aktivitātes pamatā ir izteikti selektīva saistīšanās (> 4000 reizi) ar somatostatīna receptoru 2 (SST2), un tam ir niecīga afinitāte (vai tās nav) pret citiem SST receptoru apakštīpiem. Paltuzotīns kavē cikliskā adenozinā monofosfāta (*cyclic adenosine monophosphate*, cAMP) uzkrāšanos, aktivizējot cilvēka SST2, pie vidējās zāļu (agonista) koncentrācijas, kas izraisa pusi no maksimālās atbildes reakcijas (EC50) 0,25 nM.

Farmakodinamiskā iedarbība

Paltuzotīns būtiski samazina un daudzos gadījumos normalizē IGF-1 un GH līmeni pacientiem ar akromegāliju.

Sirds elektrofizioloģija

Pie 4,6 reizes lielākas devas nekā paltuzotīna 60 mg terapeitiskā deva, klīniski nozīmīga QTc intervāla pagarināšanās netika novērota.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Paltuzotīna efektivitāte un drošums, ārstējot pieaugušos ar akromegāliju, tika noteikta divos 3. fāzes randomizētos, dubultmaskētos, paralēlo grupu, placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos (PATHFNR-2 un PATHFNR-1).

Pētījums PATHFNR-2

Šajā 24 nedēļu ilgajā pētījumā (PATHFNR-2) tika iekļauti 111 pieauguši pacienti ar akromegāliju, kuri nesaņēma medikamentozu ārstēšanu un kuriem randomizācijas brīdī nebija bioķīmiskās kontroles. Pacienti iepriekš nebija saņēmuši medikamentozu ārstēšanu vai nekādu ārstēšanu pēdējo 4 mēnešu laikā pirms skrīninga (nebija saņēmuši medikamentozu ārstēšanu), vai arī skrīninga laikā saņēma somatostatīna receptoru liganda monoterapiju ar oktreotīdu vai lanreotīdu, un šī terapija tika pārtraukta (zāļu izvadišanas periods). IGF-1 līmenim bija jābūt $\geq 1,3 \times \text{NAR}$ pacientiem, kuri nesaņēma medikamentozu ārstēšanu, un $\geq 1,1 \times$ virs NAR ar IGF-1 līmeņa paaugstināšanos vismaz par 30% skrīninga periodā pacientiem, kuri bija pārtraukuši terapiju. Pacienti tika randomizēti grupās, lai 24 nedēļas saņemtu paltuzotīnu (N=54) vai placebo (N=57). Sākumdeva bija 20 mg/dienā 2 nedēļas, un vizītē 2. nedēļā, ja tika konstatēta zāļu panesamība, devu varēja palielināt līdz 40 mg/dienā. 6. nedēļā devu varēja palielināt līdz 60 mg vienu reizi dienā, ja 40 mg deva bija labi panesama, bioķīmiskās kontroles rezultāti bija apmierinoši un 4. nedēļā IGF-1 bija $> 0,9 \times \text{NAR}$. Devas samazināšana, veicot titrēšanu, bija atļauta jebkurā brīdī pētījuma randomizētās kontroles fāzes laikā, ja deva nebija panesama. Pēc 12. nedēļas deva tika saglabāta esošajā apmērā līdz pētījuma randomizētā kontroles perioda beigām (24. nedēļai).

Piecdesmit trīs procenti (53%) pacientu bija sievietes; 52% bija baltās rases pārstāvji, 31% aziātu rases pārstāvji, 3% melnās vai afroamerikāņu rases pārstāvji, 9% citas rases pārstāvji un 5% nezināmas rases pārstāvji. Vidējais vecums iekļaušanas brīdī bija 47 gadi (9% bija ≥ 65 gadi). Vidējais laiks kopš akromegālijas diagnozes noteikšanas bija 87 mēneši, un 89% pacientu hipofīzes operācija bija veikta vidēji 75 mēnešus pirms dalības pētījumā. Kopumā vidējais IGF-1 līmenis sākumstāvoklī bija $2,3 \times \text{NAR}$ pacientiem, kuri nebija saņēmuši medikamentozu ārstēšanu, un $1,5 \times \text{NAR}$ pacientiem, kuri bija pārtraukuši terapiju.

Primārais mērķa kritērijs tika sasniegts; 55,6% pacientu, kuri lietoja paltuzotīnu, sasniedza bioķīmisko kontroli (IGF-1 līmenis $\leq 1,0 \times \text{NAR}$) 24. nedēļā, salīdzinot ar 5,3% pacientu placebo grupā (p vērtība $< 0,0001$).

Papildus primārā mērķa kritērija sasniegšanai paltuzotīns nodrošināja statistiski nozīmīgu (p vērtība $< 0,0001$) IGF-1 līmeņa samazināšanos līdz normālam līmenim gan pacientiem, kuri nebija saņēmuši medikamentozu ārstēšanu (42,5%), gan pacientiem, kuri bija pārtraukuši terapiju (92,9%), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo, neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas anamnēzē (2. tabula).

IGF-1 izmaiņu analīze par laika posmu no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai parādīja, ka, lai gan vidējais IGF-1 $\times \text{NAR}$ līmenis sākumstāvoklī bija vienāds paltuzotīna un placebo grupās (attiecīgi 2,0 un 2,2), paltuzotīns uzrādīja statistiski nozīmīgu atšķirību (p vērtība $< 0,0001$) salīdzinājumā ar placebo grupu. Atšķirība bija nozīmīga, gan analizējot visus pacientus, gan pacientus, kuri nebija saņēmuši medikamentozu ārstēšanu, un pacientus, kuri bija pārtraukuši terapiju (2. tabula).

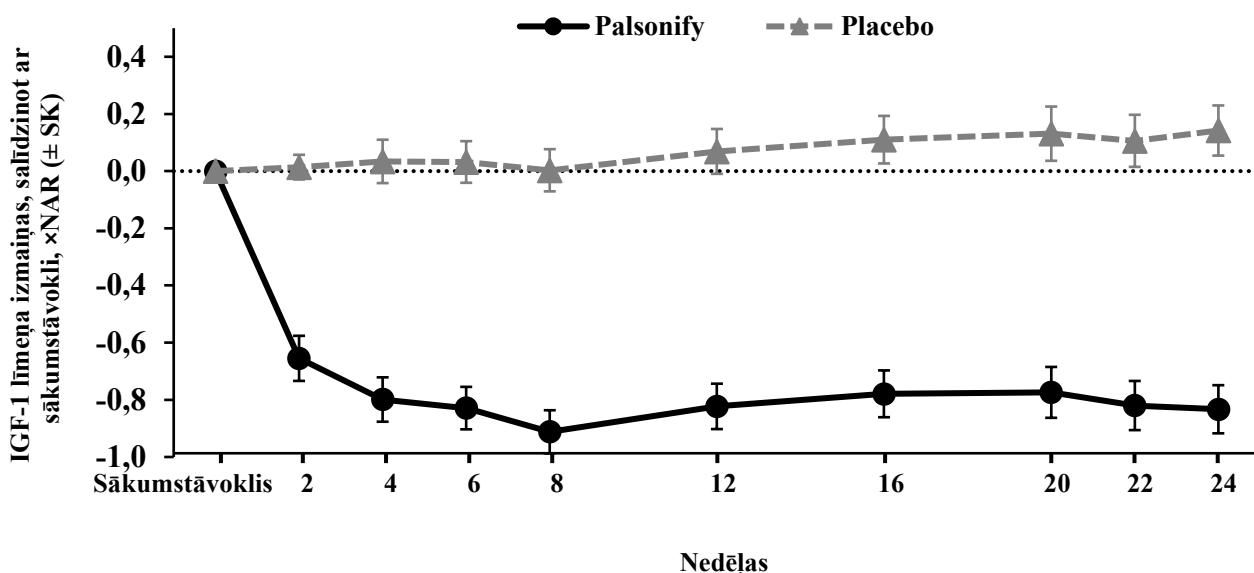
2. tabula.2 Pētījuma PATHFND-2 kopējie efektivitātes rezultāti, pamatojoties uz IGF-1 līmeni

IGF-1 normalizēšanās	paltuzotīns (N=54)	placebo (N=57)	p vērtība
Pacientu īpatsvars, kuriem 24. nedēļā IGF-1 līmenis bija $\leq 1,0 \times \text{NAR}$, n (%)	30 (55,6%)	3 (5,3%)	< 0,0001
Nav bijusi medikamentoza ārstēšana vai iepriekšēja ārstēšana, n/N (%)	17/40 (42,5%)	1/42 (2%)	< 0,0001
Iepriekš nav bijusi medicīniska ārstēšana, n/N (%)	5/22 (22,7%)	1/24 (4,2%)	0,1509
Ir bijusi iepriekšēja ārstēšana, n/N (%)	12/18 (66,7%)	0/18 (0)	< 0,0001
Pārtraukta terapija, n/N (%)	13/14 (92,9%)	2/15 (13,3%)	< 0,0001
IGF-1 līmeņa izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli	paltuzotīns (N=54)	placebo (N=57)	p vērtība
IGF-1 līmeņa izmaiņas 24. nedēļā, salīdzinot ar sākumstāvokli (x NAR), MK vidējais rādītājs (SK)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	< 0,0001
Nav bijusi medikamentoza ārstēšana vai iepriekšēja ārstēšana, MK vidējais rādītājs (SK)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	< 0,0001
Iepriekš nav bijusi medicīniska ārstēšana, MK vidējais rādītājs (SK)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	< 0,0001
Ir bijusi iepriekšēja ārstēšana, MK vidējais rādītājs (SK)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	< 0,0001
Pārtraukta terapija, MK vidējais rādītājs (SK)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	< 0,0001

IGF-1 līmenis 24. nedēļā ir vidējais rādītājs, kas aprēķināts, ņemot vērā pēdējos 2 IGF-1 mērījumus, kas veikti 22. un 24. nedēļā. Ja viens no diviem pēdējiem IGF-1 mērījumiem iztrūka, tika izmantota viena vērtība. 24. nedēļa ir pētījuma randomizētās kontroles daļas beigas; ja pacients saņēma glābšanas terapiju, tika izmantots pēdējais novērtējums pirms glābšanas terapijas.

IGF-1 = insulīnam līdzīgais augšanas faktors 1, MK = mazākie kvadrāti, SK = standartkļūda, NAR = normas augšējā robeža.

Lietojot paltuzotīnu, IGF-1 līmenis samazinājās par aptuveni 37% 4 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas, un šis samazinājums saglabājās līdz ārstēšanas perioda beigām (1. attēls).



1. attēls.1 IGF-1 (\times NAR) izmaiņas vizīšu laikā salīdzinājumā ar sākumstāvokli (MK vidēja vērtība (\pm SK)) pētījumā PATHFND-2 — visi pacienti

Populācijā iekļauti visi randomizētie pacienti, pamatojoties uz vairākām imputācijas metodēm.

IGF-1 = insulīnam līdzīgais augšanas faktors 1, MK = mazākie kvadrāti, SK = standartkļūda, NAR = normas augšējā robeža.

Analizējot laiku līdz atbildes reakcijai no randomizācijas brīža, tika pierādīts, ka 59% ar paltuzotīnu ārstēto pacientu pētījuma laikā sasniedza IGF-1 līmeņa normalizēšanos, salīdzinot ar 9% placebo grupā. Lielākajā daļā gadījumu IGF-1 līmeņa normalizēšanās notika pirmajās 4 ārstēšanas nedēļās. Šie rezultāti atbilst primārā mērķa kritērija analīzei, kas norādīja uz ilgstošu atbildes reakciju lielākajai daļai ar paltuzotīnu ārstēto pacientu līdz 24. nedēļas beigām.

3. tabula.3 Pacientu īpatsvars ar IGF-1 $< 1,3 \times$ NAR pētījumā PATHFND-2

IGF-1 $< 1,3 \times$ NAR	paltuzotīns (N=54)	placebo (N=57)	p vērtība
Pacientu īpatsvars, kuriem 24. nedēļā IGF-1 līmenis bija $< 1,3 \times$ NAR, n (%)	36 (66,7%)	8 (14%)	$< 0,0001$
Nav bijusi medikamentoza ārstēšana vai iepriekšēja ārstēšana, n/N (%)	22/40 (55%)	4/42 (9,5%)	$< 0,0001$
Iepriekš nav bijusi medicīniska ārstēšana, n/N (%)	8/22 (36,4%)	2/24 (8,3%)	0,0495
Ir bijusi iepriekšēja ārstēšana, n/N (%)	14/18 (77,8%)	2/18 (11,1%)	0,0001
Pārtraukta terapija, n/N (%)	14/14 (100%)	4/15 (26,7%)	$< 0,0001$

IGF-1 līmenis 24. nedēļā ir vidējais rādītājs, kas aprēķināts, ņemot vērā pēdējos 2 IGF-1 mērījumus, kas veikti 22. un 24. nedēļā. Ja viens no diviem pēdējiem IGF-1 mērījumiem iztrūka, tika izmantota viena vērtība. 24. nedēļa ir pētījuma randomizētās kontroles daļas beigas; ja pacients saņēma glābšanas terapiju, tika izmantots pēdējais novērtējums pirms glābšanas terapijas. IGF-1 = insulīnam līdzīgais augšanas faktors 1, NAR = normas augšējā robeža.

Atbilstoši paltuzotīna darbības mehānismam, 24. nedēļā mērķa GH līmeni $< 1,0$ ng/ml bija sasnieguši 57,4% ar paltuzotīnu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 17,5% placebo grupā (p vērtība $< 0,0001$) (4. tabula).

4. tabula.4 Pacientu īpatsvars ar IGF-1 < 1,0 × NAR pētījumā PATHFNDR-2

GH < 1,0 × NAR	paltuzotīns (N=54)	placebo (N=57)	p vērtība
Pacientu īpatsvars, kuriem 22. nedēļā GH līmenis bija < 1,0 × NAR, n (%)	31 (57,4%)	10 (17,5%)	< 0,0001
Nav bijusi medikamentoza ārstēšana vai iepriekšēja ārstēšana, n/N (%)	21/40 (52,5%)	3/42 (7,1%)	< 0,0001
Iepriekš nav bijusi medicīniska ārstēšana, n/N (%)	8/22 (36,4%)	1/24 (4,2%)	0,0148
Ir bijusi iepriekšēja ārstēšana, n/N (%)	13/18 (72,2%)	2/18 (11,1%)	0,0005
Pārtraukta terapija, n/N (%)	10/14 (71,4%)	7/15 (46,7%)	0,3297

GH = augšanas hormons, NAR = normas augšējā robeža.

Pētījumā PATHFNDR-2 tika mērīta 7 ar akromegāliju saistītu klīnisko simptomu (galvassāpes, locītavu sāpes, svīšana, nogurums, vājums kājās, pietūkums, nejutīgums vai tiršana) smaguma pakāpe, izmantojot akromegālijas simptomu dienasgrāmatu (ASD); katra simptoma vērtējums bija robežās no 0 (nav simptoma) līdz 10 (smagas simptoma izpausmes). Sākotnējais robežvērtību diapazons, lai raksturotu nozīmīgas pacientu kopējā ASD rādītāja izmaiņas, ir -4 līdz -6 punktu izmaiņas uzlabojuma vai pasliktinājuma gadījumā, kopējam punktu skaitam esot 70. Sākumstāvoklī pacientiem bija viegli līdz vidēji smagi simptomi. Analizējot laika posmu no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai, kopējais ASD rādītājs statistiski nozīmīgi uzlabojās — -2,669 punkti ar paltuzotīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar simptomu pasliktināšanos jeb 2,754 punktiem placebo grupā (p vērtība = 0,0039). Pacientiem, kuri nebija saņēmuši medikamentozu ārstēšanu vai bija to iepriekš saņēmuši un saņēma paltuzotīnu, ASD rādītājs uzlabojās par -4,187 punktiem, salīdzinot ar pasliktināšanos jeb 0,163 punktiem placebo grupā. Pacientiem, kuri bija pārtraukuši terapiju, paltuzotīna grupā novēroja uzlabojumu jeb -1,610 punktus, salīdzinot ar pasliktināšanos jeb 5,777 punktiem placebo grupā (5. tabula).

5. tabula.5 Kopējā ASD rādītāja izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai pētījumā PATHFNDR-2

	paltuzotīns (N=54)	placebo (N=57)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI)	p vērtība
Kopējā ASD rādītāja izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai				
MK vidējais rādītājs (SK)	-2,669 (± 1,422)	2,754 (± 1,364)	-5,423 (-9,070; -1,776)	0,0039
Nav bijusi medikamentoza ārstēšana vai iepriekšēja ārstēšana	-4,187 (± 1,605)	0,163 (± 1,565)	-4,349 (-8,831; 0,132)	0,0570
Iepriekš nav bijusi medicīniska ārstēšana	-3,189 (± 1,976)	2,669 (± 1,848)	-5,868 (-11,336; -0,380)	0,0367
Ir bijusi iepriekšēja ārstēšana	-5,344 (± 2,547)	-3,381 (± 2,621)	-1,963 (-9,44; 5,518)	0,5967
Pārtraukta terapija	-1,610 (± 2,209)	5,777 (± 2,054)	-7,387 (-13,638; -1,137)	0,0224

24. nedēļa ir pētījuma randomizētās kontroles daļas beigas; ja pacients saņēma glābšanas terapiju, tika izmantots pēdējais novērtējums pirms glābšanas terapijas. Kopējais ASD rādītājs sākumstāvoklī ir nedēļas vidējo rādītāju summa 1. dienā vai pirms tās, un kopējais ASD rādītājs pēc sākumstāvokļa ir nedēļas vidējo rādītāju summa plānotajā vizītes datumā vai pirms tā, ieskaitot vizītes datumu. Tika vērtēti 7 simptomi: galvassāpes, locītavu sāpes, svīšana, nogurums, vājums kājās, pietūkums, nejutīgums vai tiršana.

Sākumstāvoklī vidējais kopējais ASD rādītājs paltuzotīna grupā bija 17,48 punkti un placebo grupā — 15,54 punkti.

ASD = akromegālijas simptomu dienasgrāmata, TI = ticamības intervāls, MK = mazākie kvadrāti, SK = standartkļūda.

Analizējot ASD individuālo simptomu punktu skaita izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai visiem pacientiem, visu 7 simptomu gadījumā tika novērota tendence, kas liecināja par labu paltuzotīnam. 5 simptomu gadījuma rezultāts bija statistiski nozīmīgs (galvassāpes, svišana, nogurums, vājums kājās, pietūkums; $p < 0,05$).

MK vidējā rādītāja (\pm SK) izmaiņas no sākumstāvokļa līdz ārstēšanas beigām vairumam traucējošo simptomu bija $-0,553 (\pm 0,4219)$ paltuzotīna grupā un $0,357 (\pm 0,3770)$ placebo grupā, un ārstēšanas atšķirība bija $-0,910$ (95% TI: $-1,976; 0,157$), kas liecināja par labu paltuzotīnam (nominālā $p = 0,0935$).

Novērotais drošuma un panesamības profils nemainījās (skatīt 4.8. apakšpunktu), un klīniskās ārstēšanas ieguvums bija stabils un saglabājās pacientiem, kuri saņēma zāles 120 nedēļas pētījumā PATHFNR-2.

Pētījums PATHFNR-1

Šajā 36 nedēļu ilgajā pētījumā (PATHFNR-1) tika iekļauti 58 pacienti, kuriem tika nodrošināta bioķīmiskā kontrole, izmantojot injicējamu oktreatīda depo terapiju vai lanreatīda somatostatīna receptoru ligandu. Visiem pacientiem skrīninga un randomizācijas laikā bija jābūt bioķīmiskajai kontrolei (definēta kā IGF-1 līmenis $\leq 1,0 \times$ NAR). Pacienti tika randomizēti grupās, lai 36 nedēļas saņemtu paltuzotīnu ($N=30$) vai placebo ($N=28$). Devu varēja titrēt no 40 mg līdz maksimāli 60 mg, ņemot vērā IGF-1 līmeni, vai samazināt, pamatojoties uz panesamību. Pēc 24. nedēļas paltuzotīna deva tika saglabāta esošajā apmērā līdz randomizētā kontroles perioda beigām (36. nedēļai).

Piecdesmit pieci procenti (55%) pacientu bija sievietes; 72% bija baltās rases pārstāvji, 3% aziātu rases pārstāvji, 5% melnās vai afroamerikāņu rases pārstāvji, 12% citas rases pārstāvji un 7% nezināmas rases pārstāvji. Vidējais vecums iekļaušanas brīdī bija 55 gadi (28% bija ≥ 65 gadi). Vidējais laiks kopš akromegālijas diagnozes noteikšanas bija 155 mēneši, un 86% pacientu hipofīzes operācija bija veikta vidēji 138 mēnešus pirms dalības pētījumā. Vidējais IGF-1 līmenis sākumstāvoklī bija $0,83 \times$ NAR, un vidējais GH līmenis sākumstāvoklī bija $0,90$ ng/ml. No pētījumā iekļautajiem pacientiem 59% iepriekš bija ārstēti ar oktreatīdu un 41% iepriekš bija ārstēti ar lanreatīdu. Lielākā daļa pētījumā iekļauto pacientu pirms skrīninga saņēma apstiprinātu somatostatīna receptoru liganda terapiju vidēji lielās vai lielās devās.

Primārais mērķa kritērijs tika sasniegts; 83,3% pacientu, kuri lietoja paltuzotīnu, saglabāja bioķīmisko kontroli (IGF-1 līmenis $\leq 1,0 \times$ NAR) 36. nedēļā, salīdzinot ar 3,6% pacientu placebo grupā (6. tabula).

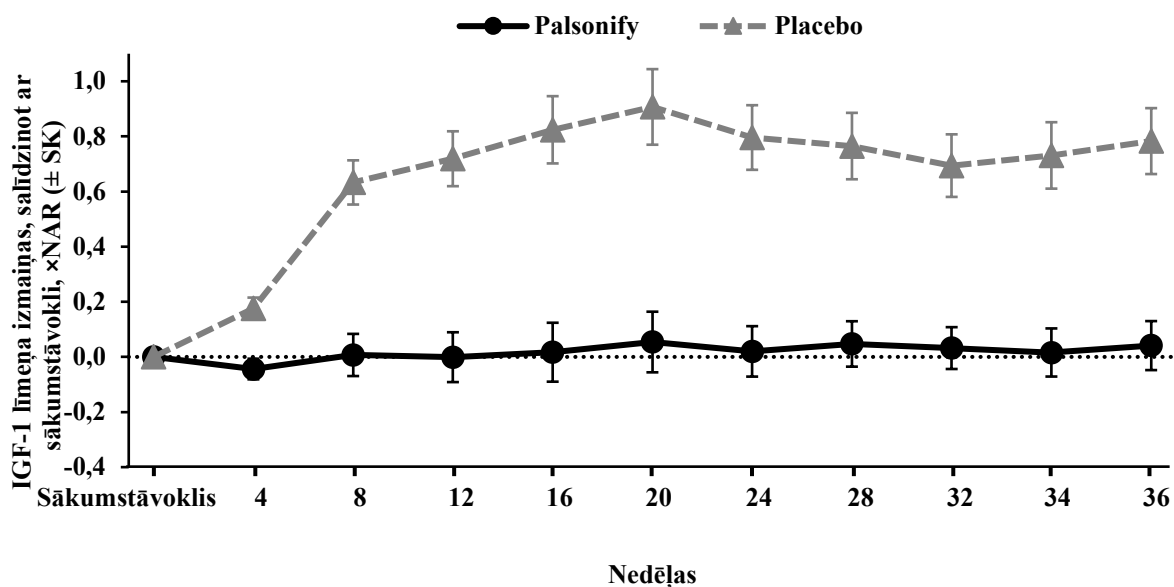
6. tabula.6 Pētījuma PATHFND-1 kopējie efektivitātes rezultāti, pamatojoties uz IGF-1 līmeni

IGF-1 normalizēšanās	paltuzotīns (N=30)	placebo (N=28)	p vērtība
Pacientu īpatsvars, kuriem 36. nedēļā bija saglabājusies IGF-1 atbildes reakcija ($\leq 1,0 \times \text{NAR}$), n (%)	25 (83,3%)	1 (3,6%)	< 0,0001
IGF-1 līmeņa izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli	paltuzotīns (N=30)	placebo (N=28)	p vērtība
IGF-1 līmeņa izmaiņas 36. nedēļā, salīdzinot ar sākumstāvokli ($\times \text{NAR}$), MK vidējais rādītājs (SK)	0,042 ($\pm 0,093$)	0,833 ($\pm 0,096$)	< 0,0001

36. nedēļa ir pētījuma randomizētās kontrolētās daļas beigas; ja pacients saņēma glābšanas terapiju, tika izmantots pēdējais novērtējums pirms glābšanas terapijas.

IGF-1 = insulīnam līdzīgais augšanas faktors 1, MK = mazākie kvadrāti, SK = standartkļūda, NAR = normas augšējā robeža.

Paltuzotīns nodrošināja stabilu IGF-1 līmeni pacientiem, kuri pārgāja no iepriekšējās somatostatīna receptoru liganda terapijas, un šis līmenis saglabājās līdz 36 nedēļu ārstēšanas perioda beigām (IGF-1 \times NAR: $0,04 \pm 0,093$). Turpretī pacientiem, kas tika randomizēti placebo grupā, 36. nedēļā tika novērota IGF līmeņa paaugstināšanās (IGF-1 \times NAR: $0,83 \pm 0,096$), un atšķirība starp grupām ārstēšanas perioda beigās bija statistiski nozīmīga (p vērtība < 0,0001) (2. attēls).



2. attēls.2 IGF-1 (\times NAR) izmaiņas vizīšu laikā salīdzinājumā ar sākumstāvokli (MK vidēja vērtība (\pm SK)) pētījumā PATHFND-1 — visi pacienti

Populācijā iekļauti visi randomizētie pacienti, pamatojoties uz vairākām imputācijas metodēm.

IGF-1 = insulīnam līdzīgais augšanas faktors 1, MK = mazākie kvadrāti, SK = standartkļūda, NAR = normas augšējā robeža.

34. nedēļā mērķa GH līmenis < 1,0 ng/ml saglabājās 87% pacientu paltuzotīna grupā, kuriem sākotnēji bija kontrolēts stāvoklis, salīdzinot ar 28% pacientu placebo grupā (p vērtība < 0,0003).

Pētījumā PATHFND-1 tika mērīta 7 ar akromegāliju saistītu klīnisko simptomu (galvassāpes, locītavu sāpes, svīšana, nogurums, vājums kājās, pietūkums, nejutīgums vai tirpšana) smaguma pakāpe, izmantojot ASD. Sākotnējais robežvērtību diapazons, lai raksturotu nozīmīgas pacientu kopējā ASD rādītāja izmaiņas, ir -4 līdz -6 punktu izmaiņas uzlabojuma vai pasliktinājuma gadījumā, kopējam punktu skaitam esot 70. Sācumstāvoklī pacientiem bija viegli līdz vidēji smagi simptomi. Analizējot laika posmu no sācumstāvokļa līdz 36. nedēļai, kopējais ASD rādītājs uzlabojās un bija -0,606 punkti ar paltuzotīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar simptomu pasliktināšanos jeb 4,558 punktiem placebo grupā (p vērtība = 0,0216) (7. tabula).

7. tabula.7 Kopējā ASD rādītāja izmaiņas no sācumstāvokļa līdz 36. nedēļai pētījumā PATHFND-1

	paltuzotīns (N=30)	placebo (N=28)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI)	p vērtība
Kopējā ASD rādītāja izmaiņas no sācumstāvokļa līdz 36. nedēļai				
MK vidējais rādītājs (SK)	-0,606 (± 1,504)	4,558 (± 1,593)	-5,164 (-9,536; -0,792)	0,0216

36. nedēļa ir pētījuma randomizētās kontrolētās daļas beigas; ja pacients saņēma glābšanas terapiju, tika izmantots pēdējais novērtējums pirms glābšanas terapijas. Kopējais ASD rādītājs sācumstāvoklī ir nedēļas vidējo rādītāju summa 1. dienā vai pirms tās, un kopējais ASD rādītājs pēc sācumstāvokļa ir nedēļas vidējo rādītāju summa plānotajā vizītes datumā vai pirms tā, ieskaitot vizītes datumu. Tika vērtēti 7 simptomi: galvassāpes, locītavu sāpes, svīšana, nogurums, vājums kājās, pietūkums, nejutīgums vai tirpšana.

Sācumstāvoklī vidējais kopējais ASD rādītājs paltuzotīna grupā bija 13,21 punkts un placebo grupā — 10,86 punkti.

ASD = akromegālijas simptomu dienasgrāmata, TI = ticamības intervāls, MK = mazākie kvadrāti, SK = standartklūda.

Analizējot ASD individuālo simptomu punktu skaita izmaiņas no sācumstāvokļa līdz 36. nedēļai, visu 7 simptomu gadījumā tika novērota tendence, kas liecināja par labu paltuzotīnam. 2 simptomu gadījuma rezultāts bija statistiski nozīmīgs (locītavu sāpes un nejutīgums vai tirpšana; $p < 0,05$). Neviens no individuālajiem ASD simptomiem būtiski neietekmēja kopējo ASD rādītāju, kas norāda uz akromegālijas simptomu uzlabošanu un stabilizāciju, kas tika novērtēta ar paltuzotīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo grupu.

MK vidējā rādītāja (\pm SK) izmaiņas no sācumstāvokļa līdz ārstēšanas beigām vairumam traucējošo simptomu bija -0,530 (\pm 0,360) paltuzotīna grupā un 0,617 (\pm 0,381) placebo grupā, un ārstēšanas atšķirība bija -1,147 (95% TI: -2,199; -0,094), kas liecināja par labu paltuzotīnam (nominālā $p = 0,0335$).

Novērotais drošuma un panesamības profils nemainījās (skatīt 4.8. apakšpunktu), un klīniskās ārstēšanas ieguvums bija stabils un saglabājās pacientiem, kuri saņēma zāles 120 nedēļas notiekošajā OLE pētījumā PATHFND-1.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Palsonify visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās akromegālijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Veseliem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas iekšķīgas devas lietošanas T_{max} mediāna bija robežās no 1,4 līdz 2,0 h (8. tabula). Līdzsvara stāvoklī pēc 60 mg devas paltuzotīna ģeometriskā vidējā (ģeometriskā vidējā, %CV) C_{max} bija 290 (67,5) ng/ml un ģeometriskā vidējā (ģeometriskā vidējā, %CV) AUC_{0-24} bija 2890 (63,5) ng*h/ml. Populācijas farmakokinētikas (FK) analīzē akumulācijas koeficients C_{max} gadījumā bija 1,31 un AUC_{0-24} gadījumā bija 1,55. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 1 nedēļas laikā. FK veseliem brīvprātīgajiem ir līdzīga kā pacientiem ar akromegāliju.

8. tabula.8 Iedarbības parametri 1 stundu pēc paltuzotīna vienreizējas devas lietošanas tukšā dūšā

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

Dati ir izteikti kā ģeometriskais vidējais rādītājs (ģeometriskais, %CV), izņemot T_{max} , kas ir izteikta kā mediāna (diapazons).

AUC_{0-24} = laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes no 0 līdz 24 stundām, C_{max} = maksimālā zāļu koncentrācija plazmā, T_{max} = laiks, līdz tiek sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā pēc zāļu lietošanas.

Paltuzotīna apvalkoto tablešu absolūtā biopieejamība ir 51%.

Uztura ietekme uz uzsūkšanos pēc iekšķīgas lietošanas

Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, paltuzotīna lietošana kopā ar maltīti, kurai ir augsts tauku saturs, samazināja AUC par 85% un C_{max} par 81%. Paltuzotīna lietošana kopā ar maltīti, kurai ir zems tauku saturs, samazināja AUC par 72% un C_{max} par 68% (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Paltuzotīna apvalkoto tablešu šķietamais izklijes tilpums (V_z/F) ir 406 l. Paltuzotīns lielā mērā saistās ar plazmas olbaltumvielām — gan ar albumīnu (> 99%), gan ar α -1-skābo glikoproteīnu (> 98%). Asins un plazmas attiecība bija tuvu 1.

Biotransformācija

Paltuzotīns galvenokārt metabolizējas aknās, notiekot glikuronidācijai un oksidācijai. *In vitro* glikuronidācija bija galvenais metabolisma ceļš, un to galvenokārt mediē UGT1A1 un UGT1A9. Oksidācija bija sekundārais ceļš, un to galvenokārt katalizēja CYP3A4/5, nelielā mērā procesā iesaistoties CYP2D6. Paltuzotīns ir P gp substrāts. *In vitro* pētījumi liecina, ka nav sagaidāms, ka UGT1A1 inhibēšana izraisīs klīniski nozīmīgu paltuzotīna iedarbības palielināšanos.

Eliminācija

Pēc maksimālās koncentrācijas sasniegšanas paltuzotīna koncentrācija samazinājās, un šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija 25,5 stundas, kas pamato lietošanu vienu reizi dienā. Paltuzotīna apvalkoto tablešu šķietamais klīrenss ir 11,0 l/h.

Pēc radioaktīvi iezīmēta paltuzotīna iekšķīgas lietošanas, izdalīšanās ar fēcēm bija galvenais eliminācijas ceļš, un novērotā vidējā kopējās uzņemtās radioaktivitātes atgūstamība ar fēcēm un urīnu bija attiecīgi 90% un 3,9%. Izdalītajā materiālā neizmainīts paltuzotīns bija galvenais komponents.

Linearitāte

Veseliem dalībniekiem paltuzotīns uzrādīja devai proporcionālu iedarbības palielināšanos devās no 20 mg līdz 120 mg. Pacientiem ar akromegāliju, lietojot līdz 60 mg vienu reizi dienā, līdzsvara stāvoklī tika novērota devai proporcionāla vidējās minimālās koncentrācijas palielināšanās.

Īpašās pacientu grupas

Vecums, ķermeņa masa, dzimums, rase un UGT1A1 polimorfismi

Dzimumam un UGT1A1 polimorfismiem nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz paltuzotīna farmakokinētiku. Paltuzotīna devas pielāgošana, ņemot vērā šos faktorus, nav nepieciešama.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, vecumam (290 dalībnieki [92%] vecumā no 18 līdz 65 gadiem un 25 gados vecāki dalībnieki [8%], tai skaitā 20 vecumā no 65 līdz 74 gadiem, 5 vecumā no 75 līdz 84 gadiem un neviens 85 gadus vecs vai vecāks) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz paltuzotīna farmakokinētiku.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, ķermeņa masai (vidēji: 76 kg; mediāna: 73 kg; starpkvartīļu diapazons: 65–85 kg; min.: 45 kg; maks.: 138 kg) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz paltuzotīna iedarbību.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi (196 baltās rases pārstāvji, 12 melnās vai afroamerikāņu rases pārstāvji, 17 ķīniešu izcelsmes dalībnieki, 35 japāņu izcelsmes dalībnieki, 48 citas rases pārstāvji un 7 nezināmas rases pārstāvji), rasei nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz paltuzotīna iedarbību.

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā, kurā tika salīdzināti dalībnieki ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem un dalībnieki ar normālu aknu darbību, nenovēroja ietekmi uz paltuzotīna iedarbību. Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Tā kā nieru klīrensam ir neliela ietekme uz paltuzotīna elimināciju cilvēkiem, netika veikts atsevišķs FK pētījums, iesaistot pacientus ar nieru darbības traucējumiem. Populācijas FK analizē, kurā piedalījās 279 dalībnieki ar normālu nieru darbību (aGFĀ \geq 90 ml/min), 32 ar viegliem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 60 līdz < 90 ml/min) un 4 ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 30 līdz < 60 ml/min), nieru darbībai nebija būtiskas ietekmes uz paltuzotīna iedarbību. Dati par pacientiem ar smagiem un terminālas stadijas nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 30 ml/min) nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par akūtu un atkārtotu devu toksicitāti, farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Žurku fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības pētījumos, lietojot devas līdz 500 mg/kg/dienā (18 reizes lielāka par klīnisko devu 60 mg, pamatojoties uz AUC), netika novērota paltuzotīna ietekme uz pārošanos vai fertilitāti. Tomēr mātītēm, lietojot šo devu, bija samazināts dzelteno ķermeņu un implantācijas vietu skaits, kā arī palielināts preimplantācijas zudumu skaits, kā rezultātā bija mazāks dzīvu embriju skaits; par šādām atradēm netika ziņots, lietojot devas līdz 75 mg/kg/dienā (5 reizes lielāka par klīnisko devu 60 mg, pamatojoties uz AUC).

Embriofetālās attīstības pētījumos ar žurkām un trušiem, lietojot devas līdz 500 mg/kg/dienā (žurkām) un 75 mg/kg/dienā (trušiem), netika konstatēta teratogēna iedarbība (līdz 11 reizēm un 5,2 reizēm lielāka deva attiecīgi žurkām un trušiem salīdzinājumā ar klīnisko devu 60 mg, pamatojoties uz AUC). Trušiem lielākā deva izraisīja abortu biežuma palielināšanos, kas saistīts ar toksicitāti mātītēm

(samazināta barības uzņemšana un ķermeņa masas zudums), un vidējās augļa ķermeņa masas samazināšanos. Tas netika novērots, lietojot devu 25 mg/kg/dienā (2,9 lielāka par klīnisko devu 60 mg, pamatojoties uz AUC).

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām, lietojot 500 mg/kg/dienā, kas ir lielākā pārbaudītā deva, tika novērota samazināta ķermeņa masa pirms un pēc atšķiršanas no mātes. Nevienā devas līmenī netika novērota ar ārstēšanu saistīta ietekme uz pirmās paaudzes (F1) žurku dzimumnobriešanu, neirobiheiviorālo vai reproduktīvo funkciju. Tika pierādīta paltuzotīna izdalīšanās mātes pienā. Piena un plazmas koncentrācijas attiecība 4 stundas pēc devas lietošanas 20. laktācijas dienā (LD) svārstījās no 2,4 līdz 3,8.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kopovidons
Mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons
Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens
Magnija stearāts
Mannīts (E 421)

Tabletes apvalks

Palsonify 20 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E 171)
Triacetīns (E 1518)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

Palsonify 30 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E 171)
Triacetīns (E 1518)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ar karstuma indukcijas metodi noslēgta, balta augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar baltu, bērniem neatveramu polipropilēna (PP) aizdari.

Katrā pudelē ir 60 apvalkotās tabletes un silikagela desikants.
Katrā kastītē ir viena pudele.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozilaan 201
1083HN Amsterdam
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2021

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/en>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE — Palsonify 20 mg apvalkotās tabletes****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Palsonify 20 mg apvalkotās tabletes
paltusotinum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg paltuzofīna (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozziilaan 201
1083HN Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/26/2021 60 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Palsonify 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE — 20 mg apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palsonify 20 mg tabletes
paltusotinum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 20 mg paltuzotīna (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tabletes
60 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/26/2021 60 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE — Palsonify 30 mg apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palsonify 30 mg apvalkotās tabletes
paltusotinum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg paltuzofīna (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozziilaan 201
1083HN Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/26/2021 60 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Palsonify 30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE — 30 mg apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palsonify 30 mg tabletes
paltusotinum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 30 mg paltuzotīna (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tabletes
60 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/26/2021 60 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Palsonify 20 mg apvalkotās tabletes

Palsonify 30 mg apvalkotās tabletes

paltusotinum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Palsonify un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Palsonify lietošanas
3. Kā lietot Palsonify
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Palsonify
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Palsonify un kādam nolūkam to lieto

Palsonify satur aktīvo vielu paltuzotīnu. Tas iedarbojoties uz dabiskā hormona, ko sauc par somatostatīnu, receptoru Jūsu organismā, samazinot augšanas hormona veidošanos hipofīzes audzējā.

Palsonify lieto pieaugušajiem akromegālijas ārstēšanai.

Akromegālija ir reta slimība. Visbiežāk to izraisa ar vēzi nesaistīts audzējs nelielā dziedzerī smadzenēs (ko sauc par hipofīzi). Šī audzēja dēļ dziedzeris izdala pārāk daudz augšanas hormona (GH). Paaugstinātā GH līmeņa dēļ rodas tādi simptomi kā roku un kāju palielināšanās, galvassāpes, pārmērīgu svīšana, nejutīgums rokās un kājās, nogurums un locītavu sāpes.

Palsonify aktīvā viela paltuzotīns bloķē augšanas hormona izdalīšanos no hipofīzes, piesaistoties somatostatīna receptoriem (mērķiem). Sagaidāms, ka tas novērsīs akromegālijas simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Palsonify lietošanas

Nelietojiet Palsonify šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret paltuzotīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Palsonify lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir:

- problēmas ar sirdi: Palsonify var ietekmēt Jūsu sirdsdarbības ātrumu (skatīt 2. punktu "Citas zāles un Palsonify");
- problēmas ar žultspūsli: Palsonify var izraisīt žultsakmeņu veidošanos (ar pēkšņām sāpēm vēdera augšējā labajā pusē, pēkšņām sāpēm labajā plecā vai starp lāpstiņām, ādas vai acu baltumu krāsas maiņu uz dzeltenu vai gaišiem izkārnījumiem);

- cukura diabēts: Palsonify var ietekmēt cukura līmeni asinīs. Cukura līmenis asinīs var paaugstināties. Tāpēc ārsts var ieteikt kontrolēt cukura līmeni asinīs un veikt cukura diabēta ārstēšanu (skatīt 2. punktu “Citas zāles un Palsonify”);
- kādreiz ir bijis vitamīna B12 deficīts: zāles, kas iedarbojas uz somatostatīna receptoriem var samazināt B12 vitamīna līmeni asinīs, tāpēc ārsts var periodiski pārbaudīt B12 vitamīna līmeni Palsonify lietošanas laikā.

Uzraudzība ārstēšanas laikā

Hipofīzes audzēji, kas izraisa pārmērīgu augšanas hormona veidošanos un akromegāliju, dažkārt palielinās, izraisot nopietnas komplikācijas, piemēram, redzes problēmas. Palsonify lietošanas laikā ārsts uzraudzīs, vai Jums nerodas audzēja augšanas pazīmes un simptomi. Ja audzējs sāk palielināties, ārsts var nozīmēt citu ārstēšanu.

Ārstēšanas laikā ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu vairogdziedzera darbību.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Nav zināms, vai tās ir drošas un efektīvas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Palsonify

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm, jo to darbība un nevēlamo blakusparādību profils var mainīties, lietojot tās kopā ar Palsonify. Ja lietojat šīs zāles, ārstam var būt jāpielāgo šo zāļu devas:

- zāles, ko sauc par bēta blokatoriem (piemēram, atenololu, metoprololu, karvedilolu un nebivololu) un sirds glikozīdiem (piemēram, digoksīnu), ko lieto augsta asinsspiediena un sirds slimību ārstēšanai;
- fluoksetīnu (antidepresants);
- dekstrometorfānu (zāles klepus nomākšanai);
- takrolimu (zāles transplantāta atgrūšanas novēršanai)
- insulīnu vai citas zāles diabēta ārstēšanai.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm, jo tās var samazināt Palsonify efektivitāti, samazinot Palsonify daudzumu asinīs:

- karbamazepīnu un fenitoīnu (zāles krampju un epilepsijas ārstēšanai);
- apalutamīdu (zāles prostatas vēža ārstēšanai);
- efavirenu (zāles HIV ārstēšanai);
- prednizolonu (lieto, lai palīdzētu nomākt organisma imūnsistēmu);
- lansoprazolu un līdzīgas zāles (zāles kuņģa skābes kontrolei vai tās samazināšanai).

Pastāstiet ārstam, ja lietojat šīs zāles, jo Palsonify var samazināt to efektivitāti. Ja lietojat šīs zāles, ārstam var būt nepieciešams pielāgot to devu:

- ciklosporīnu (zāles transplantāta atgrūšanas novēršanai, smagu ādas slimību, smagu acu un locītavu iekaisumu ārstēšanai).

Ja neesat pārliccināts, vai iepriekš minētais attiecas uz Jums, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Palsonify nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai Palsonify izdalās mātes pienā. Ārstēšanas laikā ar Palsonify nebarojiet bērnu ar krūti.

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā ar Palsonify jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Palsonify neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Palsonify

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Palsonify ir pieejams apvalkoto tablešu veidā, kas paredzētas iekšķīgai lietošanai. Ja pirmo reizi lietojat zāles akromegālijas ārstēšanai, ieteicamā sākumdeva ir 20 mg vienu reizi dienā. Ja jau iepriekš esat lietojis(-usi) zāles akromegālijas ārstēšanai, ieteicamā sākumdeva ir 40 mg vienu reizi dienā. Pēc vismaz 2 līdz 4 ārstēšanas nedēļām ārsts iztaujās Jūs par simptomiem un pārbaudīts vielas, ko sauc par insulīnam līdzīgo augšanas faktoru, līmeni, lai novērtētu Jūsu atbildes reakciju. Ja nepieciešams, ārsts var palielināt devu līdz 60 mg, ko lieto vienu reizi dienā.

Ārsts var īslaicīgi samazināt devu par 20 mg atkarībā no tā, cik labi Jūs panesat ārstēšanu.

Ārsts var īslaicīgi palielināt paltuzofīna devu, ja to lietojat kopā ar citām zālēm (skatīt 2. punktu "Citas zāles un Palsonify").

Zāles jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdens. Tās jālieto tukšā dūšā, vismaz 6 stundas pēc maltītes (piemēram, pēc nakts) un vismaz 1 stundu pirms nākamās maltītes.

Ja esat lietojis Palsonify vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Palsonify vairāk nekā noteikts, pārtrauciet zāļu lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Palsonify

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Izlaidiet aizmirsto devu un nākamajā dienā lietojiet nākamo devu kā parasti.

Ja pārtraucat lietot Palsonify

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, iepriekš par to nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, sazinieties ar ārstu. Ārsts var pārtraukt ārstēšanu ar Palsonify, līdz simptomi izzūd, un/vai samazināt zāļu devu.

Ļoti biežas blakusparādības (var attīstīties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Caureja

Biežas blakusparādības (var attīstīties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Augsts glikozes līmenis (hiperglikēmija)
- Samazināta ēstgriba
- Galvassāpes
- Palēnināta sirdsdarbība (sinusa bradikardija)
- Vēdera sāpes
- Slikta dūša
- Diskomforts vēderā
- Vēdera uzpūšanās (pietūkums)

- Vemšana
- Žultsakmeņi (holelitiāze)
- Matu izkrišana (alopēcija)
- Nogurums

Retākas blakusparādības (var attīstīties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

- Žultsakmeņi žultsvadā (akmens žultsvadā)
- Reibonis

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, [izmantojot V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Palsonify

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nav īpašu uzglabāšanas nosacījumu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Palsonify satur

- Aktīvā viela ir paltuzotīns (paltuzotīna hidrohlorīda veidā).

Palsonify 20 mg apvalkotās tabletes satur 20 mg paltuzotīna.

Palsonify 30 mg apvalkotās tabletes satur 30 mg paltuzotīna.

- Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: kopovidons, mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, silīcija dioksīds (bezūdens, koloidālais), magnija stearāts, mannīts (E 421).

Tabletes apvalks:

Palsonify 20 mg apvalkotās tabletes Hipromeloze, titāna dioksīds (E 171), triacetīns (E 1518), dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), sarkanais dzelzs oksīds (E 172).

Palsonify 30 mg apvalkotās tabletes Hipromeloze, titāna dioksīds (E 171), triacetīns (E 1518), dzeltenais dzelzs oksīds (E 172).

Palsonify ārējais izskats un iepakojums

Palsonify 20 mg apvalkotās tabletes ir rozā, abpusēji izliektas, ovālas apvalkotās tabletes, garums 16 mm un platums 8 mm, iespiests uzraksts “PAL” vienā pusē un “20” otrā pusē.

Palsonify 30 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, abpusēji izliektas, ovālas apvalkotās tabletes, garums 18 mm un platums 9 mm, iespiests uzraksts “PAL” vienā pusē un “30” otrā pusē.

Palsonify 20 mg un 30 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas ar karstuma indukcijas metodi noslēgtās plastmasas pudelēs ar bērniem neatveramu aizdari.

Katrā pudelē ir 60 apvalkotās tabletes un silikagela desikants.

Katrā kastītē ir viena pudele.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.