

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Palsonify 20 mg filmom obalené tablety

Palsonify 30 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Palsonify 20 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg paltusotínu (vo forme hydrochloridu paltusotínu).

Palsonify 30 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg paltusotínu (vo forme hydrochloridu paltusotínu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Palsonify 20 mg filmom obalené tablety

Ružové, obojstranne vypuklé, oválne filmom obalené tablety, 16 mm dlhé a 8 mm široké, s potlačou „PAL“ na jednej strane a „20“ na druhej strane.

Palsonify 30 mg filmom obalené tablety

Žlté, obojstranne vypuklé, oválne filmom obalené tablety, 18 mm dlhé a 9 mm široké, s potlačou „PAL“ na jednej strane a „30“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Palsonify je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s akromegáliou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

U pacientov, ktorí doteraz neboli liečení, je odporúčaná počiatočná dávka 20 mg lieku Palsonify perorálne raz denne počas 2 týždňov a ak je liek dobre tolerovaný, dávka sa má zvýšiť na 40 mg raz denne. Po 2 až 4 týždňoch liečby liekom Palsonify 40 mg raz denne, ak je dávka 40 mg dobre tolerovaná, sa na základe hladín inzulínu podobného rastového faktora 1 (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1) alebo klinických prejavov a príznakov môže dávka zvýšiť na 60 mg.

Pre pacientov, ktorí už boli liečení, je odporúčaná počiatočná dávka 40 mg lieku Palsonify perorálne raz denne. Po 2 až 4 týždňoch liečby liekom Palsonify 40 mg raz denne sa na základe hladín IGF-1 alebo klinických prejavov a príznakov môže dávka zvýšiť na 60 mg raz denne.

Na základe znášanlivosti (pozri časť 4.8) sa dávka môže dočasne znížiť o 20 mg. Po ustúpení nežiaducich reakcií je možné pokračovať v podávaní paltusotínu v predchádzajúcej dávke.

Monitorovanie hladín IGF-1 a hodnotenie príznakov sa má vykonávať pravidelne podľa uváženia lekára. Normalizovanie hladín IGF-1 si môže u pacientov s vysokými východiskovými hladinami IGF-1 vyžadovať dlhšie trvanie liečby. U pacientov so zvýšenými východiskovými hladinami IGF-1 (napr. $\geq 2,5$ -násobok hornej hranice normy [*upper limit of normal*, ULN]), najmä u doteraz neliečených pacientov, sa má zvážiť pravidelnejšie prehodnocovanie pomeru prínosu a rizika liečby v monoterapii.

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá denná dávka lieku Palsonify, pacientovi sa má povedať, aby vynechanú dávku neužíval a pokračoval v užívaní ďalšou plánovanou dávkou.

Liekové interakcie

Silný induktor CYP3A4/5, UGT1A1 a P-gp

V prípade súbežného podávania so silnými induktormi (napr. karbamazepínom) sa má na základe hladín IGF-1 a bezpečnosti pacienta dávka paltusotínu zvýšiť až na trojnásobok liečebnej dávky bez prekročenia 120 mg denne (pozri časť 4.5).

Stredne silný alebo slabý induktor CYP3A4/P-gp

V prípade súbežného podávania so stredne silnými (napr. efavirenzom) alebo slabými (napr. prednizónom) induktormi sa môže na základe hladín IGF-1 a bezpečnosti pacienta dávka paltusotínu zvýšiť bez prekročenia 120 mg denne (pozri časť 4.5).

Inhibítor protónovej pumpy (PPI)

V prípade súbežného podávania s PPI (napr. lansoprazol, omeprazol) sa môže na základe hladín IGF-1 a bezpečnosti pacienta dávka paltusotínu zvýšiť až na dvojnásobok liečebnej dávky (pozri časť 4.5).

Osobitné populácie

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Na základe veku nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Palsonify u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tento liek sa má prehltnúť celý a zapiť pohárom vody na prázdny žalúdok, najmenej 6 hodín po jedle (napr. po celonočnom pôste) a najmenej 1 hodinu pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zväčšovanie nádoru

Keďže nádory hypofýzy, ktoré vylučujú rastový hormón (*growth hormone*, GH), sa môžu niekedy zväčšovať a spôsobiť vážne komplikácie (napr. poruchy zorného poľa), je dôležité, aby boli všetci pacienti starostlivo sledovaní. Ak sa objavia príznaky zväčšovania nádoru, majú sa zvážiť iné liečebné postupy.

Ženy vo fertilnom veku

Terapeutický prínos zníženia hladín GH a normalizácie koncentrácie IGF-1 u pacientok s akromegáliou môžu prípadne obnoviť plodnosť. Ak je to potrebné, má sa pacientkam vo fertilnom veku odporučiť počas liečby paltusotínom používanie vhodnej antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Kardiovaskulárne abnormality

Počas liečby paltusotínom sa v klinických štúdiách vyskytli abnormality srdcového vedenia a iné zmeny na EKG, ako napríklad predĺženie intervalu PR a bradykardia (pozri časť 4.8). Tieto zmeny na EKG sa môžu vyskytnúť u pacientov s akromegáliou. Súbežne užívané lieky, ktoré majú bradykardické účinky (napr. betablokátory), si môžu vyžadovať úpravu dávky (pozri časť 4.5).

Udalosti súvisiace so žlčníkom

Palsonify môže inhibovať kontraktilitu žlčníka a znižovať sekréciu žlče, čo môže viesť k tvorbe žlčkových kameňov alebo žlčového blata. Pri používaní paltusotínu boli hlásené prípady cholelitiázy a jej komplikácií (pozri časť 4.8). Ak existuje podozrenie na komplikácie cholelitiázy, má sa začať s vyšetrovaním a vhodnou liečbou a pri rozhodovaní o tom, či pokračovať v liečbe paltusotínom, sa má zvážiť pomer prínosu a rizika.

Metabolizmus glukózy

Keďže paltusotín má účinok na GH, glukagón a inzulín, môže ovplyvniť reguláciu glukózy. V klinických štúdiách bola u pacientov liečených liekom Palsonify hlásená hyperglykémia (pozri časť 4.8). Pri začatí liečby liekom Palsonify alebo pri zmene dávky sa majú monitorovať hladiny glukózy v krvi a antidiabetická liečba sa má zodpovedajúcim spôsobom prispôbiť (pozri časť 4.5).

Abnormality štítnej žľazy

Analógy somatostatínov môžu potláčať sekréciu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (*thyroid-stimulating hormone*, TSH), čo môže viesť k hypotyreóze. Počas liečby paltusotínom sa odporúča pravidelné vyšetrenie funkcie štítnej žľazy (hladiny TSH a celkového a/alebo voľného T4) (pozri časť 4.5).

Výživa

Analógy somatostatínu môžu u niektorých pacientov ovplyvniť absorpciu tukov zo stravy.

Nedostatok vitamínu B12

U pacientov liečených analógmi somatostatínu bolo pozorované zníženie hladiny vitamínu B12. Hladiny vitamínu B12 počas liečby liekom Palsonify sa majú monitorovať, ak je to klinicky indikované.

4.5 Liekové a iné interakcie

Látky, ktoré môžu znižovať koncentráciu paltusotínu v plazme

Silné induktory viacerých enzýmov a transportérov (CYP3A4/5, UGT1A1 a P-gp)

Klinická štúdia u zdravých účastníkov preukázala, že po podaní 60 mg paltusotínu znížil karbamazepín, silný induktor CYP3A4/5, UGT1A1 a P-gp, C_{\max} a AUC paltusotínu približne o 40 % a 70 %, v tomto poradí. Súbežné podávanie paltusotínu so silnými induktormi môže preto znížiť odpoveď na liečbu.

V prípade súbežného podávania so silnými induktormi (napr. karbamazepínom), sa má na základe hladín IGF-1 a bezpečnosti pacienta dávka paltusotínu zvýšiť až na trojnásobok liečebnej dávky bez prekročenia 120 mg denne (pozri časť 4.2).

Stredne silné alebo slabé induktory CYP3A4/P-gp

Na základe pozorovaného 70 % poklesu expozície paltusotínu po podaní silného induktora (karbamazepínu) sa očakáva menší pokles expozície po podaní stredne silného alebo slabého induktora. Súbežné podávanie paltusotínu so stredne silným (napr. efavirenzom) alebo slabým (napr. prednizónom) induktorom CYP3A4/P-gp môže teda znížiť odpoveď na liečbu a môže byť potrebné upraviť dávku podľa klinickej odpovede.

V prípade súbežného podávania so stredne silnými (napr. efavirenzom) alebo slabými (napr. prednizónom) induktormi CYP3A4/P-gp sa na základe hladín IGF-1 a bezpečnosti pacienta môže dávka paltusotínu zvýšiť bez prekročenia dennej dávky 120 mg (pozri časť 4.2.).

Inhibítory protónovej pumpy

Klinická štúdia u zdravých účastníkov preukázala, že PPI spôsobili zníženie AUC paltusotínu závislé od dávky približne o 20 % po podaní 20 mg paltusotínu a o 40 % po podaní 60 mg paltusotínu.

Súbežné podávanie paltusotínu s PPI preukázalo zníženie expozície paltusotínu závislé od dávky, čo môže znížiť odpoveď na liečbu a preto môže byť potrebné upraviť dávku podľa klinickej odpovede.

V prípade súbežného podávania s PPI (napr. lansoprazolom, omeprazolom) sa dávka paltusotínu môže zvýšiť až na dvojnásobok liečebnej dávky na základe hladín IGF-1 a bezpečnosti pacientov (pozri časť 4.2).

Cyklosporín

Klinická štúdia vykonaná u zdravých účastníkov preukázala, že po podaní 200 mg cyklosporínu sa expozícia paltusotínu zvýšila \leq dvojnásobne. Úprava dávky paltusotínu nie je potrebná.

Vplyv paltusotínu na farmakokinetiku iných liekov

Cyklosporín

V klinickej štúdiu u zdravých účastníkov spôsobilo podanie 40 mg paltusotínu približne 50 % zníženie C_{\max} a 35 % zníženie AUC cyklosporínu v plnej krvi. Súbežné podávanie paltusotínu s cyklosporínom viedlo k zníženiu biologickej dostupnosti cyklosporínu.

Na udržanie liečebnej hladiny môže byť potrebné upraviť dávku cyklosporínu. Má sa dodržiavať odporúčané monitorovanie terapeutického účinku lieku cyklosporín.

Substráty CYP3A4

V klinickej štúdiu u zdravých účastníkov spôsobilo podanie 60 mg paltusotínu približne 30 % zvýšenie AUC midazolamu, ktorý je substrátom CYP3A4. Úpravy dávky pre substráty CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom nie sú potrebné. Ak sa paltusotín podáva súbežne so substrátom CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. takrolimom), odporúča sa opatrnosť a vhodné sledovanie.

Substráty CYP2D6

In vitro je paltusotín inhibítorom CYP2D6 (pozri časť 5.2). Odporúča sa opatrnosť, ak sa paltusotín podáva súbežne so substrátom CYP2D6 (napr. karvedilolom, nebivololom, metoprololom, fluoxetínom alebo dextrometorfánom). Neuskutočnilo sa žiadne klinické skúšanie liekovej interakcie. Úpravy dávky substrátov CYP2D6 nie sú potrebné.

Substráty P-gp

In vitro je paltusotín inhibítorom P-gp (pozri časť 5.2). Odporúča sa opatrnosť, ak sa paltusotín podáva súbežne so substrátom P-gp s úzkym terapeutickým indexom (napr. digoxínom). Neuskutočnilo sa žiadne klinické skúšanie liekovej interakcie. Úpravy dávky pre substráty P-gp nie sú potrebné.

Metformín

Klinická štúdia u zdravých dobrovoľníkov preukázala, že súbežné podávanie metformínu a paltusotínu viedlo k zníženiu expozície metformínu o 22 %, C_{max} o 39 %. Klinický výsledok sa považuje za relevantný, pretože tento výsledok sa na základe *in vitro* zistení inhibície MATE paltusotínom neočakáva. Zmena expozície metformínu sa však nepovažuje za klinicky významnú. Preto nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Farmakodynamické interakcie

Antidiabetiká

Pri súbežnom podávaní paltusotínu môže byť potrebné upraviť dávky inzulínu a antidiabetík (pozri časť 4.4).

Lieky na kardiovaskulárny systém

Môže byť potrebná úprava dávky liekov, ktoré majú bradykardické účinky, ako sú betablokátory, blokátory kalciového kanála alebo látky na reguláciu rovnováhy tekutín a elektrolytov (pozri časť 4.4).

Substitučná liečba hormónmi štítnej žľazy

Funkciu štítnej žľazy môžu ovplyvňovať analógy somatostatínu (pozri časť 4.4). Preto sa odporúča sledovanie funkcie štítnej žľazy a klinické sledovanie počas súbežnej substitučnej liečby hormónmi štítnej žľazy, pretože to môže viesť k nerovnováhe štítnej žľazy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití paltusotínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na človeka z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu lieku Palsonify počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa paltusotín/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie paltusotínu/metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u dojčených novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie má byť počas liečby liekom Palsonify prerušené.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch paltusotínu na fertilitu u ľudí. Hoci v štúdiách na zvieratách nebolo zistené žiadne účinky na ruju alebo fertilitu, u samíc potkanov boli zaznamenané zmeny reprodukčných parametrov (pozri časť 5.3).

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Palsosify nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na paltusotín boli gastrointestinálne príznaky vo forme hnačky (18 %), bolesti brucha (7 %), nevoľnosti (5 %) a brušného diskomfortu (3 %).

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Bezpečnosť paltusotínu bola hodnotená u 169 dospelých s akromegáliou v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách.

Vo všetkých štúdiách fázy 2 a 3 a otvorených predĺžených (*open label extension*, OLE) štúdiách akromegálie bolo pôsobeniu paltusotínu vystavených celkovo 233 pacientov. Medián dĺžky liečby paltusotínom u pacientov s akromegáliou bol 65,4 týždňa (rozmedzie: 0,7 až 244,3 týždňa).

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa tried orgánových systémov (*system organ class*, SOC) databázy MedDRA a frekvencie podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

| Trieda orgánových systémov | Nežiaduca reakcia | Frekvencia |
|--|-----------------------------------|-------------|
| Poruchy metabolizmu a výživy | Hyperglykémia | Časté |
| | Znížená chuť do jedla | Časté |
| Poruchy nervového systému | Bolesť hlavy | Časté |
| | Závrat | Menej časté |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | Sínusová bradykardia ^a | Časté |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Hnačka | Veľmi časté |
| | Bolesť brucha | Časté |
| | Nevoľnosť | Časté |
| | Brušný diskomfort | Časté |
| | Abdominálna distenzia | Časté |
| | Vracanie | Časté |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | Cholelitiáza | Časté |
| | Kamene v žlčových cestách | Menej časté |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Alopécia | Časté |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Únava | Časté |

^a Sínusová bradykardia zahŕňa preferované pojmy: sínusová bradykardia a bradykardia.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Bradykardia

Udalosti bradykardie sa vyskytli u 6 % pacientov liečených paltusotínom, boli asymptomatické a nevedli k ukončeniu podávania lieku. Tieto udalosti sa vyskytli u pacientov s anamnézou bradykardie aj bez nej, došlo k nim v prvých troch mesiacoch liečby a neboli jasne spojené s dávkou. Priemerné zníženie srdcovej frekvencie bolo 6 úderov za minútu (*beats per minute*, bpm) (pozri časť 4.4).

Nežiaduce udalosti súvisiace so žľčnikom

V randomizovaných štúdiách sa cholelitiáza vyskytla 6 až 9 mesiacov po začatí liečby paltusotínom. U všetkých pacientov vystavených paltusotínu v klinickom vývojovom programe sa cholelitiáza vyskytla u 4,7 % a kamene v žlčových cestách u 0,4 %. U pacientov, ktorí predtým neboli liečení terapiami založenými na ligande somatostatínových receptorov, bola cholelitiáza hlásená u 8,3 % (2/24). Žiaden pacient neukončil liečbu paltusotínom z dôvodu cholelitiázy (pozri časť 4.4).

Gastrointestinálne poruchy

Väčšina gastrointestinálnych nežiaducich reakcií sa vyskytla v priebehu prvých dvoch mesiacov od začatia liečby paltusotínom, žiadne neboli závažné a mali medián trvania v rozmedzí od 4 do 12 dní. Väčšina nežiaducich reakcií bola miernej závažnosti, žiadne neboli závažné a zlepšili sa pri pokračovaní liečby. Nedošlo k žiadnemu ukončeniu liečby z dôvodu gastrointestinálnych nežiaducich reakcií.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o účinkoch spojených s predávkovaním a neboli pozorované žiadne prípady predávkovania paltusotínom. Štúdie na zvieratách naznačujú, že predávkovanie môže viesť k bradykardii alebo hypertenzii. Ak existuje podozrenie na predávkovanie, má sa nasadiť podporná liečba zameraná na predávkovanie liekmi s potenciálom bradykardie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormóny hypofýzy a hypotalamu a analógy, ATC kód: H01CB06

Mechanizmus účinku

Podobne ako prirodzený hormón somatostatín (SST), paltusotín vykazuje silné supresívne účinky na sekréciu GH a IGF-1. Paltusotín vykazuje svoju farmakologickú aktivitu prostredníctvom vysoko selektívnej väzby (> 4 000-násobnej) na somatostatínový receptor 2 (SST2) a vykazuje malú alebo žiadnu afinitu k iným podtypom receptorov SST. Paltusotín inhibuje akumuláciu cyklického adenosínmonofosfátu (*cyclic adenosine monophosphate*, cAMP) prostredníctvom aktivácie ľudského SST2 s priemernou koncentráciou lieku (agonistu), ktorá vedie k polovičnej maximálnej odpovedi (EC_{50}) 0,25 nM.

Farmakodynamické účinky

Paltusotín podstatne znižuje a v mnohých prípadoch normalizuje hladiny IGF-1 a GH u pacientov s akromegáliou.

Elektrofyziológia srdca

Pri 4,6-násobnej expozícii liečebnej dávky 60 mg paltusotínu nebolo pozorované klinicky významné predĺženie intervalu QTc.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť paltusotínu pri liečbe dospelých s akromegáliou bola potvrdená v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, paralelných, placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 (PATHFNDR-2 a PATHFNDR-1).

Štúdia PATHFNDR-2

Do tejto 24-týždňovej štúdie (PATHFNDR-2) bolo zaradených 111 dospelých pacientov s akromegáliou, ktorí neboli liečení a v čase randomizácie neboli biochemicky kontrolovaní. Pacienti buď neboli predtým medicínsky liečení, alebo neboli liečení v priebehu 4 mesiacov pred skríningom (bez medicínskej liečby), alebo boli liečení monoterapiou ligandom somatostatínových receptorov oktreotidom alebo lanreotidom a počas skríningu prešli obdobím eliminácie lieku (washout). Hladiny IGF-1 museli byť $\geq 1,3$ -násobkom ULN u pacientov, ktorí neboli medicínsky liečení, a $\geq 1,1$ -násobkom ULN s aspoň 30 % nárastom IGF-1 počas skríningového obdobia u pacientov s elimináciou lieku. Pacienti boli randomizovaní tak, aby počas 24-týždňového obdobia liečby dostávali buď paltusotín (N = 54), alebo placebo (N = 57). Počiatočná dávka bola 20 mg/deň počas 2 týždňov a po potvrdení znášanlivosti mohla byť dávka zvýšená na 40 mg/deň pri návšteve v 2. týždni. Po 6. týždni mohla byť dávka zvýšená na 60 mg raz denne, ak bola dávka 40 mg prijateľne tolerovaná, a na základe biochemickej kontroly, a ak bola hladina IGF-1 v 4. týždni $> 0,9$ -násobok ULN. Zníženie dávky bolo povolené kedykoľvek počas randomizovanej kontrolnej fázy štúdie, ak nebola dávka tolerovaná. Po 12. týždni bola dávka udržiavaná až do konca randomizovaného kontrolovaného obdobia štúdie (24. týždeň).

Päťdesiattri percent (53 %) pacientov tvorili ženy; 52 % bolo belochov, 31 % Ázijcov, 3 % černochovo alebo Afroameričanov, 9 % bolo inej rasy a 5 % neznámej rasy. Priemerný vek v čase zaradenia do štúdie bol 47 rokov (9 % bolo vo veku ≥ 65 rokov). Priemerná dĺžka trvania akromegálie od stanovenia diagnózy bola 87 mesiacov, pričom 89 % pacientov podstúpilo operáciu hypofýzy v priemere 75 mesiacov pred účasťou v štúdiu. Celková východisková priemerná hodnota IGF-1 bola 2,3-násobkom ULN u pacientov, ktorí neboli medicínsky liečení, a 1,5-násobkom ULN u pacientov s elimináciou lieku.

Primárny koncový ukazovateľ bol splnený, pričom 55,6 % pacientov liečených paltusotínom dosiahlo biochemickú kontrolu (hladina IGF-1 $\leq 1,0$ -násobku ULN) v 24. týždni v porovnaní s 5,3 % pacientov liečených placebom (p-hodnota $< 0,0001$).

Okrem dosiahnutia primárneho koncového ukazovateľa paltusotín vyvolal štatisticky významné (p-hodnota $< 0,0001$) zníženie IGF-1 na normálne hladiny u pacientov, ktorí neboli medicínsky liečení (42,5 %), ako aj u pacientov s elimináciou lieku (92,9 %), v porovnaní s pacientmi liečenými placebom bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu (Tabuľka 2).

Analýza zmien hladín IGF-1 od východiskovej hodnoty do 24. týždňa ukázala, že hoci východiskové priemerné hladiny násobkov ULN u IGF-1 boli medzi skupinou liečenou paltusotínom a skupinou liečenou placebom (2,0, resp. 2,2) konzistentné, paltusotín viedol k štatisticky významnému rozdielu (p-hodnota $< 0,0001$) v porovnaní s pacientmi liečenými placebom spomedzi všetkých pacientov, ako aj v skupine bez medicínskej liečby a v skupine s elimináciou lieku (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Celkové výsledky účinnosti na základe hladín IGF-1 v štúdiu PATHFNDR-2

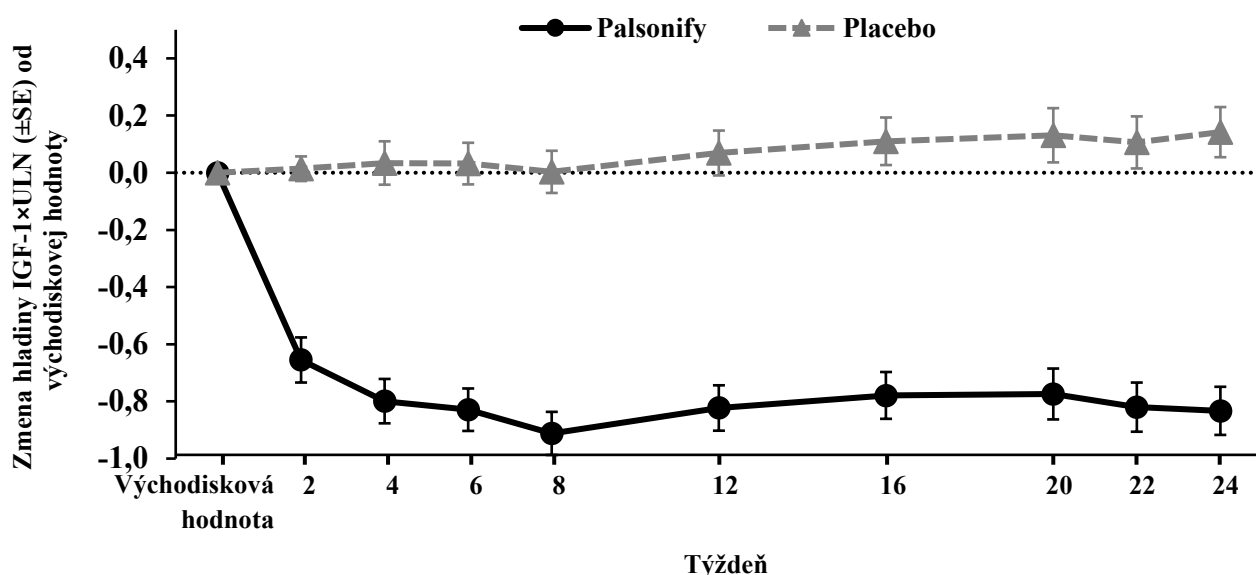
| Normalizácia IGF-1 | paltusotín (N = 54) | placebo (N = 57) | p-hodnota |
|--|--------------------------------|-----------------------------|------------------|
| Podiel pacientov, ktorí dosiahli hladinu IGF-1 $\leq 1,0$ -násobku ULN v 24. týždni, n (%) | 30 (55,6 %) | 3 (5,3 %) | $< 0,0001$ |
| Bez medicínskej liečby alebo s predchádzajúcou liečbou, n/N (%) | 17/40 (42,5 %) | 1/42 (2 %) | $< 0,0001$ |

| | | | |
|--|----------------------------|-------------------------|------------------|
| Doteraz neliečení, n/N (%) | 5/22 (22,7 %) | 1/24 (4,2 %) | 0,1509 |
| S predchádzajúcou liečbou, n/N (%) | 12/18 (66,7 %) | 0/18 (0) | < 0,0001 |
| S elimináciou lieku, n/N (%) | 13/14 (92,9 %) | 2/15 (13,3 %) | < 0,0001 |
| Zmena hladiny IGF-1 od východiskovej hodnoty | paltusotín (N = 54) | placebo (N = 57) | p-hodnota |
| Zmena hladiny IGF-1 v 24. týždni od východiskovej hodnoty (násobok ULN), priemer stanovený metódou najmenších štvorcov (LS priemer) (SE) | -0,819 (0,0789) | 0,087 (0,0751) | < 0,0001 |
| Bez medicínskej liečby alebo s predchádzajúcou liečbou, LS priemer (SE) | -0,887 (0,0903) | 0,070 (0,0881) | < 0,0001 |
| Doteraz neliečení, LS priemer (SE) | -0,829 (0,1357) | 0,046 (0,1299) | < 0,0001 |
| S predchádzajúcou liečbou, LS priemer (SE) | -0,964 (0,1151) | 0,108 (0,1151) | < 0,0001 |
| Eliminácia lieku, LS priemer (SE) | -0,600 (0,1044) | 0,152 (0,1008) | < 0,0001 |

Hodnota IGF-1 v 24. týždni je založená na priemere posledných 2 meraní hladiny IGF-1 vykonaných v 22. a 24. týždni. Keď chýbalo jedno z dvoch posledných meraní hodnoty IGF-1, použila sa jediná hodnota. 24. týždeň je koniec randomizovanej kontrolovanej časti štúdie; ak pacient dostal záchrannú liečbu, použije sa posledné hodnotenie pred záchrannou liečbou.

IGF-1 = inzulínu podobný rastový faktor 1, LS = metóda najmenších štvorcov, SE = štandardná chyba, ULN = horná hranica normy.

Liečba paltusotínom viedla k približne 37 % zníženiu hladiny IGF-1 do 4 týždňov od začatia liečby a tento účinok pretrvával až do konca liečebného obdobia (obrázok 1).



Obrázok 11: LS priemer zmeny IGF-1 (xULN) (±SE) od východiskovej hodnoty podľa návštevy u všetkých pacientov v štúdiu PATHFND-2

Populácia zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov na základe viacerých metód imputácie. IGF-1 = inzulínu podobný rastový faktor 1, LS = metóda najmenších štvorcov, SE = štandardná chyba, ULN = horná hranica normy.

Analýza času od randomizácie do odpovede preukázala, že 59 % pacientov liečených paltusotínom dosiahlo normalizáciu IGF-1 v porovnaní s 9 % v skupine liečenej placebom počas štúdie. K väčšine prípadov normalizácie IGF-1 došlo počas prvých 4 týždňov liečby. Tieto výsledky sú v súlade s analýzou primárneho koncového ukazovateľa, ktorá preukázala pokračujúcu odpoveď u väčšiny pacientov liečených paltusotínom až do konca 24. týždňa.

Tabuľka 3: Podiel pacientov s hodnotou IGF-1 < 1,3-násobku ULN v štúdiu PATHFND-2

| IGF-1 < 1,3-násobku ULN | paltusotín (N = 54) | placebo (N = 57) | p-hodnota |
|--|------------------------|---------------------|-----------|
| Podiel pacientov, ktorí dosiahli hladinu IGF-1 < 1,3-násobku ULN v 24. týždni, n (%) | 36 (66,7 %) | 8 (14 %) | < 0,0001 |
| Bez medicínskej liečby alebo s predchádzajúcou liečbou, n/N (%) | 22/40 (55 %) | 4/42 (9,5 %) | < 0,0001 |
| Doteraz neliečení, n/N (%) | 8/22 (36,4 %) | 2/24 (8,3 %) | 0,0495 |
| S predchádzajúcou liečbou, n/N (%) | 14/18 (77,8 %) | 2/18 (11,1 %) | 0,0001 |
| S elimináciou lieku, n/N (%) | 14/14 (100 %) | 4/15 (26,7 %) | < 0,0001 |

Hodnota IGF-1 v 24. týždni je založená na priemere posledných 2 meraní hladiny IGF-1 vykonaných v 22. a 24. týždni. Keď chýbalo jedno z dvoch posledných meraní hodnoty IGF-1, použila sa jediná hodnota. 24. týždeň je koniec randomizovanej kontrolovanej časti štúdie; ak pacient dostal záchrannú liečbu, použije sa posledné hodnotenie pred záchrannou liečbou.

IGF-1 = inzulínu podobný rastový faktor 1, ULN = horná hranica normy.

V súlade s mechanizmom účinku paltusotínu boli cieľové hladiny GH < 1,0 ng/ml dosiahnuté u 57,4 % pacientov liečených paltusotínom v porovnaní s 17,5 % pacientov liečených placebom (p-hodnota < 0,0001) v 24. týždni (Tabuľka 4).

Tabuľka 4: Podiel pacientov s hodnotou GH < 1,0-násobku ULN v štúdiu PATHFND-2

| GH < 1,0-násobku ULN | paltusotín (N = 54) | placebo (N = 57) | p-hodnota |
|---|------------------------|---------------------|-----------|
| Podiel pacientov, ktorí dosiahli GH < 1,0-násobku ULN v 22. týždni, n (%) | 31 (57,4 %) | 10 (17,5 %) | < 0,0001 |
| Bez medicínskej liečby alebo s predchádzajúcou liečbou, n/N (%) | 21/40 (52,5 %) | 3/42 (7,1 %) | < 0,0001 |
| Doteraz neliečení, n/N (%) | 8/22 (36,4 %) | 1/24 (4,2 %) | 0,0148 |
| S predchádzajúcou liečbou, n/N (%) | 13/18 (72,2 %) | 2/18 (11,1 %) | 0,0005 |
| S elimináciou lieku, n/N (%) | 10/14 (71,4 %) | 7/15 (46,7 %) | 0,3297 |

GH = rastový hormón, ULN = horná hranica normy.

Štúdia PATHFND-2 hodnotila závažnosť klinických príznakov pri 7 položkách spojených s akromegáliou (bolesť hlavy, bolesť kĺbov, potenie, únava, slabosť v nohách a necitlivosť alebo trpnutie) pomocou denníka príznakov akromegálie (*acromegaly symptoms diary*, ASD), pričom skóre každej položky sa pohybovalo od 0 (žiadne príznaky) do 10 (najhoršie príznaky). Predbežné prahové rozmedzie charakterizujúce významnú zmenu u pacienta pri celkovom skóre ASD je zmena o -4 až -6 bodov v prípade zlepšenia alebo zhoršenia z celkového skóre 70. Na začiatku štúdie mali pacienti mierne až stredne závažné príznaky. Zmena celkového skóre ASD od východiskovej hodnoty do 24. týždňa ukazuje štatisticky významné zlepšenie o -2,669 u pacientov liečených paltusotínom v porovnaní so zhoršením o 2,754 u pacientov liečených placebom (p-hodnota = 0,0039). U pacientov, ktorí neboli medicínsky liečení alebo boli predtým liečení a dostávali paltusotín, sa skóre ASD zlepšilo o -4,187 v porovnaní so zhoršením o 0,163 u pacientov liečených placebom. U pacientov s elimináciou lieku vykazovali pacienti, ktorí boli liečení paltusotínom, zlepšenie o -1,610 v porovnaní so zhoršením o 5,777 u pacientov, ktorým bolo podávané placebo (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Zmena celkového skóre ASD od východiskovej hodnoty do 24. týždňa v štúdiu PATHFNR-2

| | paltusotín (N = 54) | placebo (N = 57) | Rozdiel v liečbe (95 % IS) | p-hodnota |
|---|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|------------------|
| Zmena celkového skóre ASD od východiskovej hodnoty do 24. týždňa | | | | |
| LS priemer (SE) | -2,669 (±1,422) | 2,754 (±1,364) | -5,423 (-9,070; -1,776) | 0,0039 |
| Bez medicínskej liečby alebo predtým liečení | -4,187 (±1,605) | 0,163 (±1,565) | -4,3349 (-8,831; 0,132) | 0,0570 |
| Doteraz neliečení | -3,189 (±1,976) | 2,669 (±1,848) | -5,868 (-11,36; -0,380) | 0,0367 |
| S predchádzajúcou liečbou | -5,344 (±2,547) | -3,381 (±2,621) | -1,963 (-9,44; 5,518) | 0,5967 |
| S elimináciou lieku | -1,610 (±2,209) | 5,777 (±2,054) | -7,387 (-13,638; -1,137) | 0,0224 |

24. týždeň je koniec randomizovanej kontrolovanej časti štúdie; ak pacient dostal záchrannú liečbu, použije sa posledné hodnotenie pred záchrannou liečbou. Východisková celková hodnota ASD je súčtom týždenného priemeru v 1. deň alebo pred ním a celková hodnota ASD po začatí štúdie je súčtom týždenného priemeru v deň plánovanej návštevy alebo pred ním vrátane dňa návštevy, pri 7 položkách (bolesť hlavy, bolesť kĺbov, potenie, únava, slabosť v nohách, opuch a necitlivosť alebo trpnutie). Na začiatku štúdie bolo priemerné celkové skóre ASD 17,48 v skupine s paltusotínom a 15,54 v skupine s placebom.

ASD = denník príznakov akromegálie, IS = interval spoľahlivosti, LS = metóda najmenších štvorcov, SE = štandardná chyba.

Výsledky zmeny skóre jednotlivých položiek ASD od východiskovej hodnoty do 24. týždňa u všetkých pacientov ukázali u všetkých 7 položiek trend v prospech paltusotínu, z ktorých 5 bolo štatisticky významných (bolesť hlavy, potenie, únava, slabosť v nohách, opuchy; $p < 0,05$).

LS priemer(±SE) zmeny od začiatku štúdie do konca liečby pri najneprijemnejších príznakoch bol -0,553 (±0,4219) v skupine s paltusotínom a 0,357 (±0,3770) v skupine s placebom, s rozdielom liečby v hodnote -0,910 (95 % IS: -1,976; 0,157) v prospech paltusotínu (nominálna hodnota $p = 0,0935$).

Pozorovaný profil bezpečnosti a znášanlivosti zostal nezmenený (pozri časť 4.8) a klinické prínosy liečby sa zachovali u pacientov, ktorým boli podávané dávky počas 120 týždňov v prebiehajúcej OLE štúdiu PATHFNR-2.

Štúdia PATHFNR-1

Do tejto 36-týždňovej štúdie (PATHFNR-1) bolo zaradených 58 pacientov, ktorí boli biochemicky kontrolovaní injekčnou terapiou oktreotidom alebo lanreotidom, ligandom somatostatínového receptora, v depotnej forme. Všetci pacienti museli byť biochemicky kontrolovaní (definované ako hladiny IGF-1 $\leq 1,0$ -násobku ULN) počas skríningu a randomizácie. Pacienti boli randomizovaní tak, aby počas 36-týždňového obdobia liečby dostávali buď paltusotín (N = 30), alebo placebo (N = 28). Dávka mohla byť titrovaná od 40 mg do maximálne 60 mg na základe hodnoty IGF-1 alebo znížená na základe znášanlivosti. Po 24. týždni bola dávka paltusotínu udržiavaná až do konca randomizovaného kontrolovaného obdobia (36. týždeň).

Päťdesiatpäť percent (55 %) pacientov tvorili ženy; 72 % bolo belochov, 3 % Ázijcov, 5 % černochovo alebo Afroameričanov, 12 % bolo inej rasy a 7 % neznámej rasy. Priemerný vek v čase zaradenia do štúdie bol 55 rokov (28 % malo ≥ 65 rokov). Priemerná dĺžka trvania akromegálie od stanovenia diagnózy bola 155 mesiacov, pričom 86 % pacientov podstúpilo operáciu hypofýzy v priemere 138 mesiacov pred účasťou v štúdiu. Východisková priemerná hodnota IGF-1 bola 0,83-násobku ULN s východiskovou priemernou hladinou GH 0,90 ng/ml. Zo zaradených pacientov bolo 59 % predtým liečených oktreotidom a 41 % bol predtým liečených lanreotidom. Väčšina zaradených pacientov

užívala pred skriningom stredné alebo vysoké dávky schválenej liečby ligandom somatostatínových receptorov.

Primárny koncový ukazovateľ bol splnený, pričom 83,3 % pacientov liečených paltusotínom si udržalo biochemickú kontrolu (hladina IGF-1 $\leq 1,0$ -násobku ULN) v 36. týždni v porovnaní s 3,6 % pacientov liečených placebom (Tabuľka 6).

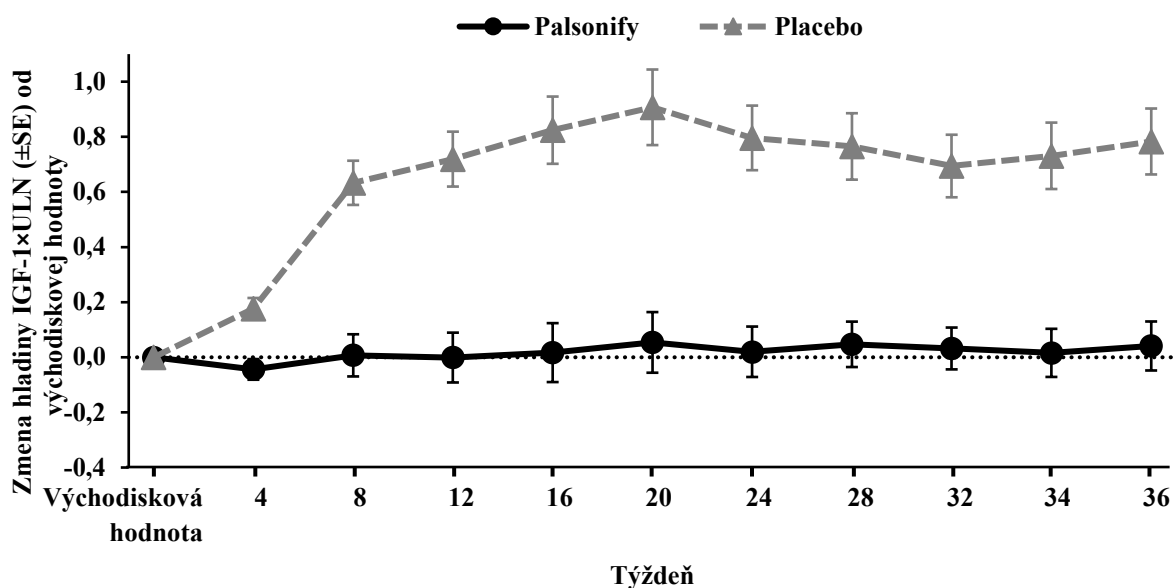
Tabuľka 6: Celkové výsledky účinnosti na základe hladín IGF-1 v štúdií PATHFND-1

| Normalizácia IGF-1 | paltusotín (N = 30) | placebo (N = 28) | p-hodnota |
|---|--------------------------|--------------------------|-----------|
| Podiel pacientov, ktorí si udržali odpoveď na úrovni hladiny IGF-1 v 36. týždni ($\leq 1,0$ -násobku ULN), n (%) | 25 (83,3 %) | 1 (3,6 %) | < 0,0001 |
| Zmena od východiskovej hodnoty IGF-1 | paltusotín (N = 30) | placebo (N = 28) | p-hodnota |
| LS priemer (SE) zmeny IGF-1 v 36. týždni od východiskovej hodnoty (násobok ULN) | 0,042 ($\pm 0,093$) | 0,833 ($\pm 0,096$) | < 0,0001 |

36. týždeň je koniec randomizovanej kontrolovanej časti štúdie; ak bola pacientovi podaná záchranná liečba, použije sa posledné hodnotenie pred záchrannou liečbou.

IGF-1= inzulínu podobný rastový faktor 1, LS = metóda najmenších štvorcov, SE = štandardná chyba, ULN = horná hranica normy.

Paltusotín preukázal stabilné hladiny IGF-1 u pacientov, ktorí prešli z predchádzajúcej liečby ligandom somatostatínových receptorov, ktoré sa udržali až do konca 36-týždňového obdobia liečby (IGF-1 násobok ULN: $0,04 \pm 0,093$). Naopak, u pacientov, ktorí boli randomizovaní do skupiny s placebom, došlo k zvýšeniu hladín IGF (IGF-1 násobok ULN: $0,83 \pm 0,096$) v 36. týždni a rozdiel medzi skupinami na konci obdobia liečby bol štatisticky významný (p-hodnota < 0,0001) (obrázok 2).



Obrázok 2: LS priemer zmeny IGF-1 (xULN) (±SE) od východiskovej hodnoty podľa návštevy u všetkých pacientov v štúdií PATHFND-1

Populácia zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov na základe viacerých metód imputácie.

IGF-1 = inzulínu podobný rastový faktor 1, LS = metóda najmenších štvorcov, SE = štandardná chyba, ULN = horná hranica normy.

Cieľové hladiny GH < 1,0 ng/ml si v 34. týždni udržalo 87 % pacientov kontrolovaných na začiatku štúdie v skupine liečenej paltusotínom v porovnaní s 28 % v skupine liečenej placebom (p-hodnota < 0,0003).

Štúdia PATHFNR-1 hodnotila závažnosť klinických príznakov akromegálie pri 7 položkách (bolesť hlavy, bolesť kĺbov, potenie, únava, slabosť v nohách a necitlivosť alebo trpnutie) pomocou ASD. Predbežné prahové rozmedzie charakterizujúce významnú zmenu u pacienta pri celkovom skóre ASD je zmena o -4 až -6 bodov v prípade zlepšenia alebo zhoršenia z celkového skóre 70. Na začiatku štúdie mali pacienti mierne až stredne závažné príznaky. Zmena celkového skóre ASD od východiskovej hodnoty do 36. týždňa ukázala zlepšenie o -0,606 u pacientov liečených paltusotínom v porovnaní so zhoršením o 4,558 u pacientov liečených placebom (p-hodnota = 0,0216) (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Zmena celkového skóre ASD od východiskovej hodnoty do 36. týždňa v štúdiu PATHFNR-1

| | paltusotín (N = 30) | placebo (N = 28) | Rozdiel v liečbe (95 % IS) | p- hodnota |
|---|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| Zmena celkového skóre ASD od východiskovej hodnoty do 36. týždňa | | | | |
| LS priemer (SE) | -0,606 (±1,504) | 4,558 (±1,59) | -5,164 (-9,536; -0,792) | 0,0216 |

36. týždeň je koniec randomizovanej kontrolovanej časti štúdie; ak bola pacientovi podaná záchranná liečba, použije sa posledné hodnotenie pred záchrannou liečbou. Východisková celková hodnota ASD je súčtom týždenného priemeru v 1. deň alebo pred ním a celková hodnota ASD po začatí štúdie je súčtom týždenného priemeru v deň plánovanej návštevy alebo pred ním vrátane dňa návštevy, pri 7 položkách (bolesť hlavy, bolesť kĺbov, potenie, únava, slabosť v nohách, opuch a necitlivosť alebo trpnutie). Na začiatku štúdie bolo priemerné celkové skóre ASD 13,21 v skupine s paltusotínom a 10,86 v skupine s placebom.

ASD = denník príznakov akromegálie, IS = interval spoľahlivosti, LS = metóda najmenších štvorcov, SE = štandardná chyba.

Výsledky podľa zmeny skóre jednotlivých položiek ASD od východiskovej hodnoty do 36. týždňa ukázali u všetkých 7 položiek trend v prospech paltusotínu, z ktorých 2 boli štatisticky významné (bolesť kĺbov a necitlivosť alebo trpnutie; p-hodnota < 0,05). Žiadna z položiek ASD nemala prevládajúci vplyv na celkové skóre ASD, čo naznačuje zlepšenie a stabilizáciu príznakov akromegálie hodnotených u pacientov liečených paltusotínom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom.

LS priemer (±SE) zmeny od východiskovej hodnoty do konca liečby pri najnepríjemnejších príznakoch bola -0,553 (±0,360) v skupine s paltusotínom a 0,617 (±0,381) v skupine s placebom, s rozdielom liečby v hodnote -1,147 (95 % IS: -2,199 až -0,094) v prospech paltusotínu (nominálna hodnota p = 0,0335)

Pozorovaný profil bezpečnosti a znášanlivosti zostal nezmenený (pozri časť 4.8) a klinické prínosy liečby sa zachovali u pacientov, ktorým boli podávané dávky počas 120 týždňov v prebiehajúcej OLE štúdiu PATHFNR-1.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Palsonify vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe akromegálie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U zdravých dobrovoľníkov sa po jednorazovej perorálnej dávke pohyboval medián T_{max} v rozmedzí od 1,4 do 2,0 hod. (Tabuľka 8). V rovnovážnom stave po podaní dávky 60 mg bol geometrický priemer (geometrický %CV) C_{max} paltusotínu 290 (67,5) ng/ml a geometrický priemer (geometrický %CV) AUC_{0-24} bol 2 890 (63,5) ng*h/ml. V populačnej farmakokinetickej (*pharmacokinetic*, PK) analýze boli akumulačné pomery 1,31 pre C_{max} a 1,55 pre AUC_{0-24} . Stabilný stav sa dosiahne do 1 týždňa. PK u zdravých dobrovoľníkov je podobná ako u pacientov s akromegáliou.

Tabuľka 8: Parametre expozície po jednorazovej dávke paltusotínu podanej s 1-hodinovým pôstom po dávke

| | 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) | 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) |

Údaje sú uvedené ako geometrické priemery (geometrický %CV) s výnimkou hodnoty T_{max} , ktorá je uvedená ako medián (rozmedzie).

AUC_{0-24} = plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie v čase od 0 do 24 hodín, C_{max} = maximálna (vrcholová) koncentrácia lieku v plazme, T_{max} = čas potrebný na dosiahnutie maximálnej (vrcholovej) plazmatickej koncentrácie po podaní lieku

Absolútna biologická dostupnosť filmom obalených tabliet paltusotínu je 51 %.

Vplyv potravín na perorálnu absorpciu

V porovnaní s podaním nalačno podanie paltusotínu s jedlom s vysokým obsahom tuku znížilo AUC o 85 % a C_{max} o 81 %. Podanie paltusotínu s jedlom s nízkym obsahom tuku znížilo AUC o 72 % a C_{max} o 68 % (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem (V_z/F) filmom obalených tabliet paltusotínu je 406 l. Paltusotín sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny, a to na albumín (> 99 %) aj na α -1-kyslý glykoproteín (> 98 %). Pomer koncentrácie v krvi a v plazme bol takmer 1.

Metabolizmus

Paltusotín sa metabolizuje primárne v pečeni prostredníctvom glukuronidácie a oxidácie. *In vitro* bola glukuronidácia hlavnou cestou metabolizmu a je sprostredkovaná predovšetkým enzýmami UGT1A1 a UGT1A9. Oxidácia bola sekundárnou cestou a bola primárne katalyzovaná enzýmom CYP3A4/5 s menším príspevkom CYP2D6. Paltusotín je substrátom P-gp. Štúdie *in vitro* naznačujú, že inhibícia UGT1A1 by nemala mať klinicky významný vplyv na zvýšenie expozície paltusotínu.

Eliminácia

Po dosiahnutí maximálnych koncentrácií koncentrácia paltusotínu klesala so zdanlivým terminálnym polčasom ($t_{1/2}$) 25,5 hodiny, čo podporuje dávkovanie raz denne. Zdanlivý klirens filmom obalených tabliet paltusotínu je 11,0 l/h.

Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného paltusotínu bola hlavnou cestou eliminácie exkrécia stolicou, pričom pozorovaná priemerná miera spätného získania celkovej podanej rádioaktivity bola 90 % v stolici a 3,9 % v moči. Hlavnou zložkou výlučkov bol nezmenený paltusotín.

Linearita

U zdravých účastníkov paltusotín vykazoval dávke úmerné zvýšenie expozície pri dávkach v rozmedzí od 20 mg do 120 mg. U pacientov s akromegáliou sa pri dávkovaní do 60 mg raz denne pozorovalo zdanlivé dávke úmerné zvyšovanie priemerných minimálnych koncentrácií v rovnovážnom stave.

Osobitné populácie

Vek, telesná hmotnosť, pohlavie, rasa a polymorfizmus UGT1A1

Pohlavie a polymorfizmus UGT1A1 nemajú klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku paltusotínu. Na základe týchto faktorov nie je potrebné upravovať dávky paltusotínu.

Na základe populačnej PK analýzy nemal vek (290 účastníkov [92 %] vo veku 18 – 65 rokov a 25 starších účastníkov [8 %], z toho 20 vo veku 65 – 74 rokov, 5 vo veku 75 – 84 rokov, žiadny vo veku 85 rokov alebo viac) klinicky relevantný vplyv na farmakokinetiku paltusotínu.

Na základe populačnej PK analýzy nemala telesná hmotnosť (priemer: 76 kg; medián: 73 kg; medzikvartilové rozmedzie: 65 – 85 kg; min.: 45 kg; max.: 138 kg) klinicky významný vplyv na expozíciu paltusotínu.

Na základe populačnej PK analýzy (196 bielych účastníkov, 12 černošských alebo afroamerických účastníkov, 17 čínskych účastníkov, 35 japonských účastníkov, 48 účastníkov inej rasy a 7 účastníkov neznámej rasy) nemala rasa klinicky významný vplyv na expozíciu paltusotínu.

Porucha funkcie pečene

V štúdií, v ktorej boli porovnávaní účastníci s miernym, stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením funkcie pečene s účastníkmi s normálnou funkciou pečene, nebola expozícia paltusotínu zmenená. Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Keďže renálny klírens má len malý vplyv na elimináciu paltusotínu u človeka, u pacientov s poruchou funkcie obličiek nebola vykonaná žiadna špeciálna PK štúdia. V populačnej PK analýze, do ktorej bolo zaradených 279 účastníkov s normálnou funkciou obličiek (eGFR \geq 90 ml/min), 32 účastníkov s miernym poškodením funkcie obličiek (eGFR 60 až < 90 ml/min) a 4 účastníci so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (eGFR 30 až < 60 ml/min) nemala funkcia obličiek významný vplyv na expozíciu paltusotínu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a terminálnym poškodením funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min) nie sú k dispozícii žiadne údaje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií akútnej toxicity a toxicity po opakovanom podávaní, bezpečnostnej farmakológie, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná a vývojová toxicita

V štúdiách fertility a raného embryonálneho vývoja potkanov pri dávkach do 500 mg/kg/deň (18-násobok klinickej dávky 60 mg na základe AUC) neboli pozorované žiadne účinky paltusotínu na ruju alebo fertilitu. Samice však pri tejto dávke vykazovali znížený počet žltých teliesok a implantačných miest, ako aj zvýšenú predimplantačnú stratu, čo viedlo k nižšiemu počtu živých embryí; tieto zistenia sa nepozorovali pri dávkach do 75 mg/kg/deň (5-násobok klinickej dávky 60 mg na základe AUC).

Štúdie embryofetálneho vývoja u potkanov a králikov pri dávkach do 500 mg/kg/deň (potkan) a 75 mg/kg/deň (králik) nepreukázali dôkazy teratogénnych účinkov (do 11-násobku, resp. 5,2-násobku klinickej dávky 60 mg na základe AUC u potkana a králika v tomto poradí). U králikov sa pri najvyššej dávke prejavil zvýšený výskyt potratov spojených s toxicitou u matky (znížený príjem

potravy a úbytok telesnej hmotnosti) a zníženie priemernej telesnej hmotnosti plodov. Pri dávke 25 mg/kg/deň (2,9-násobok klinickej dávky 60 mg na základe AUC) sa tento jav nepozoroval.

V štúdiu prenatálneho a postnatálneho vývoja u potkanov bolo pri dávke 500 mg/kg/deň, ktorá bola najvyššou testovanou dávkou, pozorované zníženie telesnej hmotnosti počas vývoja pred odstavením a po ňom. Pri žiadnej dávke neboli zaznamenané žiadne účinky liečby na sexuálne dozrievanie, neurobehaviorálne alebo reprodukčné funkcie potkanov prvej filiálnej generácie (F1). Vylučovanie paltusotínu do materského mlieka bolo preukázané pomerom koncentrácií v mlieku a plazme 4 hodiny po podaní v 20. dni laktácie (*lactation day*, LD) v rozmedzí 2,4- až 3,8-násobku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

kopovidón
celulóza, mikrokryštalická
krospongidón
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearát horečnatý
manitol (E 421)

Filmový obal

Palsonify 20 mg filmom obalené tablety

hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
triacetín (E 1518)
oxid železitý, žltý (E 172)
oxid železitý, červený (E 172)

Palsonify 30 mg filmom obalené tablety

hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
triacetín (E 1518)
oxid železitý, žltý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Indukčne zaviečkovaná biela fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (*high-density polyethylene*, HDPE) s bielym detským bezpečnostným uzáverom z polypropylénu (PP).

Každá fľaša obsahuje 60 filmom obalených tabliet a silikagelové vysúšadlo.

Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozilaan 201
1083HN Amsterdam
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2021

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/en>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA – 20 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Palsonify 20 mg filmom obalené tablety
paltusotín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg paltusotínu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Perorálne použitie. Tablety prehltnite celé.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/26/2021 60 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Palsonify 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FIAŠE – 20 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Palsonify 20 mg tablety
paltusotín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 20 mg paltusotínu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tablety
60 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/26/2021 60 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA – 30 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Palsonify 30 mg filmom obalené tablety
paltusotín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg paltusotínu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/26/2021 60 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Palsonify 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FIAŠE – 30 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Palsonify 30 mg tablety
paltusotín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 30 mg paltusotínu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tablety
60 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/26/2021 60 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Palsonify 20 mg filmom obalené tablety Palsonify 30 mg filmom obalené tablety paltusotín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Palsonify a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Palsonify
3. Ako užívať Palsonify
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Palsonify
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Palsonify a na čo sa používa

Palsonify obsahuje liečivo paltusotín. Pôsobí tak, že sa zameriava na receptor prirodzeného hormónu v tele nazývaného somatostatín, ktorý pôsobí tak, že znižuje tvorbu rastového hormónu nádorom hypofýzy.

Palsonify sa používa u dospelých na liečbu akromegálie.

Akromegália je zriedkavé ochorenie. Najčastejšie je spôsobená nezhubným nádorom v malej žľaze v mozgu (nazývanej hypofýza). Tento nádor spôsobuje, že žľaza uvoľňuje príliš veľa rastového hormónu (growth hormone, GH). Tento nadbytok GH vedie k príznakom, ako sú napríklad zväčšené ruky a chodidlá, nadmerné potenie, necitlivosť rúk a nôh, únava a bolesť kĺbov.

Liečivo v lieku Palsonify, paltusotín, blokuje uvoľňovanie rastového hormónu hypofýzou tým, že sa viaže na somatostatínové receptory (cieľové miesta). Očakáva sa, že to zmierni príznaky akromegálie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Palsonify

Neužívajte Palsonify:

- ak ste alergický na paltusotín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Palsonify alebo počas liečby, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak

- máte problémy so srdcom: Palsonify môže ovplyvniť rýchlosť vášho srdcového tepu (pozri časť 2 Iné lieky a Palsonify).
- máte problémy so žlčníkom: Palsonify môže spôsobiť tvorbu žlčových kameňov (s náhlymi bolesťami v pravej hornej časti brucha (brušnej dutiny), náhlymi bolesťami v pravom ramene alebo medzi lopatkami, zožltnutím kože alebo očných bielok alebo bledou stolicou).
- máte cukrovku: Palsonify môže ovplyvniť hladinu cukru v krvi. Môže dôjsť k zvýšenej hladine cukru v krvi. Preto vám lekár môže odporučiť sledovanie hladiny cukru v krvi a liečbu cukrovky (pozri časť 2 Iné lieky a Palsonify).
- ste niekedy mali nedostatok vitamínu B12: Lieky, ktoré pôsobia na somatostatínový receptor, môžu znížiť hladinu vitamínu B12 v krvi, lekár vám môže počas liečby liekom Palsonify pravidelne kontrolovať hladinu vitamínu B12.

Sledovanie počas liečby

Nádory hypofýzy, ktoré produkujú nadbytok rastového hormónu a vedú k akromegálii, sa niekedy zväčšujú a spôsobujú vážne komplikácie, napríklad problémy so zrakom. Váš lekár bude počas liečby liekom Palsonify sledovať prejavy a príznaky rastu nádoru. Ak sa objavia príznaky zväčšovania nádoru, lekár vám môže predpísať inú liečbu.

Lekár vám bude počas liečby pravidelne kontrolovať funkciu štítnej žľazy.

Deti a dospievajúci

Tento liek nepodávajú deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Nie je známe, či je jeho použitie v tejto vekovej skupine bezpečné alebo účinné.

Iné lieky a Palsonify

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Informujte svojho lekára, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, pretože ich účinok alebo vedľajšie účinky sa môžu zmeniť, keď sa používajú spolu s liekom Palsonify. Ak užívate tieto lieky, možno bude potrebné, aby vám lekár upravil ich dávku:

- lieky nazývané betablokátory (napr. atenolol, metoprolol, karvedilol, nebivolol) a srdcové glykozidy (napr. digoxín), ktoré sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku alebo srdcových ochorení;
- fluoxetín (antidepresívum);
- dextrometorfán (liek proti kašľu);
- takrolimus (liek na potlačenie odmietnutia transplantátu);
- inzulín alebo iné lieky na liečbu cukrovky.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate nasledujúce lieky, pretože môžu znížiť účinnosť lieku Palsonify tým, že znižujú jeho množstvo v krvi:

- karbamazepín a fenytoín (používané na liečbu záchvatov a epilepsie)
- apalutamid (používa sa na liečbu rakoviny prostaty)
- efavirenz (používa sa na liečbu HIV)
- prednizón (používa sa na potlačenie imunitného systému organizmu)
- lansoprazol a podobné lieky (používané na kontrolu alebo zníženie tvorby žalúdočnej kyseliny)

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate nasledujúci liek, pretože liek Palsonify môže znížiť jeho účinnosť. Ak používate tento liek, možno bude potrebné, aby vám lekár upravil jeho dávku:

- cyklosporín (liek na potlačenie odmietnutia transplantátu, na liečbu závažných kožných ochorení a závažných zápalov očí a kĺbov).

Ak si nie ste istí, či sa vyššie uvedené informácie vzťahujú na vás, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Palsonify neužívajte, ak ste tehotná.

Nie je známe, či Palsonify prechádza do materského mlieka. Počas liečby liekom Palsonify nedojčíte.

Ak ste žena v plodnom veku, počas liečby liekom Palsonify musíte používať účinnú antikoncepciu (na zabránenie tehotenstvu).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Palsonify nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

3. Ako užívať Palsonify

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Palsonify je dostupný vo forme filmom obalených tabliet, ktoré sa užívajú perorálne (ústami). Ak užívate liek na akromegáliu po prvýkrát, odporúčaná počiatočná dávka je 20 mg raz denne. Ak liek na akromegáliu neužívate prvýkrát, odporúčaná počiatočná dávka je 40 mg raz denne.

Lekár skontroluje vaše príznaky a hladinu látky nazývanej inzulínu podobný rastový faktor po najmenej 2 až 4 týždňoch liečby, aby si overil, ako reagujete. V prípade potreby môže lekár zvýšiť dávku až na 60 mg raz denne.

Lekár môže dočasne znížiť vašu dávku o 20 mg v závislosti od toho, ako dobre znášate liečbu. Lekár môže dočasne zvýšiť dávku paltusotínu z dôvodu podávania spolu s inými liekmi (pozri časť 2 Iné lieky a Palsonify).

Tablety prehltnite celé a zapite pohárom vody na prázdny žalúdok, najmenej 6 hodín po jedle (napr. po celonočnom pôste) a najmenej 1 hodinu pred ďalším jedlom.

Ak užijete viac lieku Palsonify, ako máte

Ak užijete viac lieku Palsonify, ako máte, prestaňte liek užívať a ihneď sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Palsonify

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Vynechanú dávku preskočte a nasledujúci deň užite ďalšiu dávku ako zvyčajne.

Ak prestanete užívať Palsonify

Neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. Váš lekár môže liečbu liekom Palsonify pozastaviť, kým sa vaše príznaky nezlepšia, a/alebo môže znížiť dávku, ktorú užívate.

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- Hnačka

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí)

- Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia)
- Znížená chuť do jedla
- Bolesť hlavy
- Pomalý srdcový tep (sínusová bradykardia)
- Bolesť brucha
- Pocit nevoľnosti (nauzea)
- Brušný diskomfort
- Opuch brucha (abdominálna distenzia)
- Vracanie
- Žlčové kamene (cholelitiáza)
- Vypadávanie vlasov (alopécia)
- Únava

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb):

- Kamene v žlčových cestách
- Závrat

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Palsonify

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Palsonify obsahuje

- Liečivo je paltusotín (vo forme hydrochloridu paltusotínu).

Palsonify 20 mg filmom obalené tablety obsahujú 20 mg paltusotínu.

Palsonify 30 mg filmom obalené tablety obsahujú 30 mg paltusotínu.

- Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety: kopovidón, mikrokryštalická celulóza, krospondón, bezvodý koloidný oxid kremičitý, stearát horečnatý, manitol (E 421).

Filmový obal:

Palsonify 20 mg filmom obalené tablety: Hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), triacetín (E 1518), žltý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172).

Palsonify 30 mg filmom obalené tablety Hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), triacetín (E 1518), žltý oxid železitý (E 172).

Ako vyzerá Palsonify a obsah balenia

Palsonify 20 mg filmom obalené tablety sú ružové, obojstranne vypuklé oválne filmom obalené tablety, 16 mm dlhé a 8 mm široké, s potlačou „PAL“ na jednej strane a „20“ na druhej strane.

Palsonify 30 mg filmom obalené tablety sú ružové, obojstranne vypuklé oválne filmom obalené tablety, 18 mm dlhé a 9 mm široké, s potlačou „PAL“ na jednej strane a „30“ na druhej strane.

Palsonify 20 mg a 30 mg filmom obalené tablety sú dostupné v indukčne zaviečkovaných plastových fľašiach s detským bezpečnostným uzáverom.

Každá fľaša obsahuje 60 filmom obalených tabliet a silikagelové vysúšadlo.
Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozilaan 201
1083HN Amsterdam
Holandsko

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu> K dispozícii sú aj odkazy na iné internetové stránky o zriedkavých ochoreniach a liečbe.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.