

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Palsonify 20 mg filmsko obložene tablete
Palsonify 30 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Palsonify 20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg paltusotina (v obliki paltusotinijevega klorida).

Palsonify 30 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg paltusotina (v obliki paltusotinijevega klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta)

Palsonify 20 mg filmsko obložene tablete

Rožnate, bikonveksne ovalne filmsko obložene tablete, dolžine 16 mm in širine 8 mm, z vtisnjanim napisom "PAL" na eni strani in "20" na drugi strani.

Palsonify 30 mg filmsko obložene tablete

Rumene, bikonveksne ovalne filmsko obložene tablete, dolžine 18 mm in širine 9 mm, z vtisnjanim napisom "PAL" na eni strani in "30" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Palsonify je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z akromegalijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih je priporočeni začetni odmerek 20 mg zdravila Palsonify po peroralni poti enkrat na dan 2 tedna, in če ga dobro prenašajo, je treba odmerek povečati na 40 mg enkrat na dan. Če bolnik odmerek 40 mg dobro prenaša, se lahko po 2 do 4 tednih jemanja zdravila Palsonify 40 mg enkrat na dan odmerek poveča na 60 mg, glede na ravni insulinu podobnega ravnega faktorja-1 (IGF-1 - insulin-like growth factor-1) ali klinične znake in simptome.

Priporočeni začetni odmerek pri predhodno zdravljenih bolnikih je 40 mg zdravila Palsonify po peroralni poti enkrat na dan. Po 2 do 4 tednih jemanja zdravila Palsonify 40 mg enkrat na dan se lahko odmerek poveča na 60 mg enkrat na dan, glede na ravni IGF-1 ali klinične znake in simptome.

Odvisno od prenašanja (glejte poglavje 4.8) se odmerek lahko začasno zmanjša za 20 mg. Ko neželeni učinki izzvenijo, se lahko zdravljenje s paltusotinom nadaljuje s prejšnjim odmerkom.

Spremljanje ravni IGF-1 in oceno simptomov je treba izvajati redno, skladno s presojo zdravnika. Normalizacija ravni IGF-1 lahko zahteva daljše trajanje zdravljenja pri bolnikih z visokimi ravnmi IGF-1 ob izhodišču. Pri bolnikih z zvišanimi izhodiščnimi ravnmi IGF-1 (npr. $\geq 2,5 \times$ zgornje meje normale [ZMN]), še zlasti pri bolnikih, ki se še niso zdravili, je treba razmisliti o pogostejši ponovni oceni koristi in tveganj zdravljenja z monoterapijo.

Izpuščeni odmerek

Če bolnik izpusti dnevni odmerek zdravila Palsonify, mu je treba povedati, naj izpuščenega odmerka ne vzame in naj nadaljuje z naslednjim načrtovanim odmerkom.

Medsebojno delovanje z zdravili

Močan induktor CYP3A4/5, UGT1A1 in P-gp

V primeru sočasnega dajanja z močnimi induktorji (npr. karbamazepin) je mogoče na podlagi ravni IGF-1 in varnosti bolnika odmerek paltusotina povečati do največ trikratnika terapevtskega odmerka, pri čemer se ne sme preseči 120 mg na dan (glejte poglavje 4.5).

Zmeren ali šibek induktor CYP3A4

V primeru sočasnega dajanja z zmernimi (npr. efavirenz) ali šibkimi (npr. prednizon) induktorji je mogoče na podlagi ravni IGF-1 in varnosti bolnika odmerek paltusotina povečati, pri čemer se ne sme preseči 120 mg na dan (glejte poglavje 4.5).

Inhibitor protonske črpalke (PPI - proton pump inhibitor)

V primeru sočasnega dajanja s PPI (npr. lansoprazol, omeprazol) je mogoče odmerek paltusotina povečati do največ dvakratnika terapevtskega odmerka na podlagi ravni IGF-1 in varnosti bolnika (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Starejši (≥ 65 let)

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Palsonify pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

To zdravilo je treba pogoltniti celo s kozarcem vode, na prazen želodec, vsaj 6 ur po zadnjem obroku (npr. po nočnem postu) in vsaj 1 uro pred naslednjim obrokom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Razširitev tumorja

Ker se hipofizni tumorji, ki izločajo rastni hormon (GH – growth hormone), lahko včasih povečajo in s tem povzročijo resne zaplete (na primer okvaro vidnega polja), je zelo pomembno, da se vse bolnike skrbno spremlja. Če odkrijemo znake povečanja tumorja, je morda priporočljivo uvesti druge možnosti zdravljenja.

Ženske v rodni dobi

Terapevtske koristi znižanja ravni GH in normalizacije IGF-1 pri bolnicah z akromegalijo bi potencialno lahko obnovile plodnost. Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati, da med zdravljenjem s paltusotinom po potrebi uporabljajo ustrezno kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Srčno-žilne motnje

Med zdravljenjem s paltusotinom v kliničnih študijah so se pojavile nepravilnosti srčnega prevajanja in druge spremembe EKG, kot so podaljšanje intervala PR in bradikardija (glejte poglavje 4.8). Te spremembe EKG se lahko pojavijo pri bolnikih z akromegalijo. Lahko so potrebne prilagoditve odmerkov sočasno uporabljenih zdravil, ki imajo učinke bradikardije (npr. antagonisti adrenergičnih receptorjev beta) (glejte poglavje 4.5).

Dogodki, povezani z žolčnikom

Zdravilo Palsonify lahko zavira krčljivost žolčnika in zmanjša izločanje žolča, kar lahko privede do žolčnih kamnov ali usedline. Pri uporabi paltusotina so poročali o holelitiazi in njenih zapletih (glejte poglavje 4.8). V primeru suma na zaplete holelitiaze je treba začeti z oceno in ustreznim zdravljenjem, pri čemer je treba pri odločanju, ali nadaljevati z zdravljenjem s paltusotinom, upoštevati koristi in tveganja.

Presnova glukoze

Zaradi svojega učinka na GH, glukagon in insulin lahko paltusotin vpliva na uravnavanje glukoze. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Palsonify v kliničnih študijah, so poročali o hiperglikemiji (glejte poglavje 4.8). Raven glukoze v krvi je treba spremljati ob začetku zdravljenja z zdravilom Palsonify ali ob spremembi odmerka, antidiabetično zdravljenje pa je treba temu ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.5).

Motnje delovanja ščitnice

Analogi somatostatina lahko zavirajo izločanje tirotropina (TSH - thyroid-stimulating hormone), kar lahko povzroči hipotirozo. Priporoča se redno ocenjevanje delovanja ščitnice (TSH in skupni in/ali prosti T4) med zdravljenjem s paltusotinom (glejte poglavje 4.5).

Prehrana

Analogi somatostatina lahko pri nekaterih bolnikih spremenijo absorpcijo prehranskih maščob.

Pomanjkanje vitamina B12

Pri bolnikih, ki so se zdravili z analogi somatostatina, so opazili znižane ravni vitamina B12. Ravni vitamina B12 med zdravljenjem z zdravilom Palsonify je treba spremljati, če je to klinično indicirano.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki lahko zmanjšajo koncentracijo paltusotina v plazmi

Močni induktorji več encimov in prenašalcev (CYP3A4/5, UGT1A1 in P-gp)

Klinična študija pri zdravih osebah je pokazala, da karbamazepin, ki je močan induktor CYP3A4/5, UGT1A1 in P-gp, po dajanju 60 mg paltusotina zmanjša C_{max} oziroma AUC paltusotina za približno 40 % oziroma 70 %. Sočasno dajanje paltusotina z močnimi induktorji lahko torej zmanjša terapevtski odziv.

V primeru sočasnega dajanja z močnimi induktorji (npr. karbamazepinom) je treba odmerke paltusotina na podlagi ravni IGF-1 in varnosti bolnika povečati do največ trikratnika terapevtskega odmerka, pri čemer se ne sme preseči 120 mg na dan (glejte poglavje 4.2).

Zmerni ali šibki induktorji CYP3A4/P-gp

Na podlagi opaženega 70-% zmanjšanja izpostavljenosti paltusotinu po dajanju močnega induktorja (karbamazepina) se pričakuje manjše zmanjšanje izpostavljenosti po dajanju zmernega ali šibkega induktorja. Sočasno dajanje paltusotina z zmernim (npr. efavirenz) ali šibkim (npr. prednizon) induktorjem CYP3A4/P-gp torej lahko zmanjša terapevtski odziv in lahko je potrebna prilagoditev odmerka glede na klinični odziv.

V primeru sočasnega dajanja z zmernimi (npr. efavirenz) ali šibkimi (npr. prednizon) induktorji CYP3A4/P-gp, glede na ravni IGF-1 in varnost bolnika, se lahko odmerke paltusotina poveča, vendar ne sme preseči 120 mg na dan (glejte poglavje 4.2).

Zaviralci protonске črpalke

Klinična študija pri zdravih osebah je pokazala, da so PPI povzročili od odmerka odvisna zmanjšanja AUC paltusotina za približno 20 % oziroma 40 % po dajanju odmerka 20 mg oziroma 60 mg paltusotina.

Sočasno dajanje paltusotina s PPI je pokazalo od odmerka odvisno zmanjšanje izpostavljenosti paltusotinu, ki torej lahko zmanjša terapevtski odziv, in lahko je potrebna prilagoditev odmerka glede na klinični odziv.

V primeru sočasnega dajanja s PPI (npr. lansoprazolom, omeprazolom) je mogoče odmerke paltusotina povečati do dvakratnika terapevtskega odmerka glede na ravni IGF-1 in varnost bolnika (glejte poglavje 4.2).

Ciklosporin

Klinična študija, izvedena pri zdravih osebah, je pokazala, da se po dajanju 200 mg ciklosporina izpostavljenost paltusotinu poveča za \leq dvakrat. Prilagoditev odmerka paltusotina ni potrebna.

Učinki paltusotina na farmakokinetiko drugih zdravil

Ciklosporin

V klinični študiji pri zdravih osebah je odmerke 40 mg paltusotina povzročil približno 50-% oziroma 35-% zmanjšanje C_{max} oziroma AUC ciklosporina v polni krvi. Sočasno dajanje paltusotina s ciklosporinom je povzročilo zmanjšanje biološke uporabnosti ciklosporina.

Za vzdrževanje terapevtskih ravni je lahko potrebna prilagoditev odmerka ciklosporina. Treba je izvajati priporočeno spremljanje zdravljenja s ciklosporinom.

Substrati CYP3A4

V klinični študiji pri zdravih osebah je odmerek 60 mg paltusotina povzročil približno 30-% povečanje AUC midazolama, ki je substrat CYP3A4. Prilagoditve odmerkov substratov CYP3A4, ki nimajo ozkega terapevtskega indeksa, niso potrebne. Če se paltusotin daje sočasno s substratom CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. takrolimusom), sta priporočljiva previdnost in ustrezno spremljanje.

Substrati CYP2D6

Paltusotin je *in vitro* zaviralec CYP2D6 (glejte poglavje 5.2). Priporočljiva je previdnost, če se paltusotin daje sočasno s substratom CYP2D6 (npr. karvedilolom, nebivololom, metoprololom, fluoksetinom ali dekstrometorfanom). Kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil niso izvedli. Prilagoditve odmerkov substratov CYP2D6 niso potrebne.

Substrati P-gp

Paltusotin je *in vitro* zaviralec P-gp (glejte poglavje 5.2). Priporočljiva je previdnost, če se paltusotin daje sočasno s substratom P-gp z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksinom). Kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil niso izvedli. Prilagoditve odmerkov substratov P-gp niso potrebne.

Metformin

Klinična študija, izvedena pri zdravih osebah, je pokazala, da je sočasno dajanje metformina in paltusotina povzročilo zmanjšanje izpostavljenosti metforminu za 22 % in C_{max} za 39 %. Klinični rezultat velja za relevantnega, saj tega rezultata ni pričakovati na podlagi *in vitro* ugotovitve o zaviranju MATE s paltusotinom. Kljub temu sprememba izpostavljenosti metforminu ne velja za klinično pomembno. Zato prilagoditev odmerka ni potrebna.

Farmakodinamične interakcije

Antidiabetiki

Pri sočasnem dajanju paltusotina je lahko potrebna prilagoditev odmerkov insulina in antidiabetikov (glejte poglavje 4.4).

Kardiovaskularna zdravila

Lahko je potrebna prilagoditev odmerka zdravil, ki imajo bradikardne učinke, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov ali zdravila za uravnavanje ravnovesja tekočin in elektrolitov (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje z nadomeščanjem ščitničnih hormonov

Analogi somatostatina lahko vplivajo na delovanje ščitnice (glejte poglavje 4.4). Zato se priporočata spremljanje delovanja ščitnice in klinično spremljanje med sočasnim zdravljenjem z nadomeščanjem ščitničnih hormonov, saj lahko to privede do ščitničnega neravnovesja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi paltusotina pri nosečnicah je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje pri ravneh izpostavljenosti pri človeku (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Palsonify bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se paltusotin/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje paltusotina/presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Palsonify je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatkov o učinku paltusotina na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Čeprav v študijah na živalih niso opazili učinkov na parjenje ali plodnost, so pri samicah podgan poročali o spremembah reprodukcijskih parametrov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Palsonify nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri paltusotinu so najpogosteje poročali o gastrointestinalnih simptomih, in sicer driski (18 %), bolečini v trebuhu (7 %), navzei (5 %) in nelagodju v trebuhu (3 %).

Neželeni učinki v obliki preglednice

Varnost paltusotina so ocenili pri 169 odraslih osebah z akromegalijo v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah.

Skupno je bilo 233 bolnikov izpostavljenih paltusotinu v vseh študijah akromegalije faze 2 in 3 ter v odprtih podaljšanih študijah (OLE - open label extension). Mediano trajanje zdravljenja s paltusotinom pri bolnikih z akromegalijo je bilo 65,4 tedna (razpon: 0,7 do 244,3 tedna).

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih po MedDRA in po pogostnosti, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija	pogosti
	zmanjšan apetit	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica	občasni
Srčne bolezni	sinusna bradikardija ^a	pogosti
Bolezni prebavil	driska	zelo pogosti
	bolečina v trebuhu	pogosti
	navzea	pogosti
	nelagodje v trebuhu	pogosti
	abdominalna distenzija	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	bruhanje	pogosti
	holelitiaza	pogosti
Bolezni kože in podkožja	kamen v žolčevodu	občasni
	alopecija	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pogosti

^a Sinusna bradikardija vključuje prednostna izraza: sinusna bradikardija in bradikardija.

Opis izbranih neželenih učinkov

Bradikardija

Dogodki bradikardije so se pojavili pri 6 % bolnikov, ki so se zdravili s paltusotinom; bili so brez simptomov in niso privedli do prekinitve uporabe zdravila. Dogodki so se pojavili pri bolnikih z anamnezo bradikardije in brez nje, in sicer v prvih treh mesecih zdravljenja in brez jasne povezave z odmerkom. Povprečno zmanjšanje hitrosti srčnega utripa je bilo 6 utripov na minuto (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki, povezani z žolčnikom

V randomiziranih študijah se je holelitiaza pojavila med 6. in 9. mesecem po začetku jemanja paltusotina. Od vseh bolnikov, izpostavljenih paltusotinu v programu kliničnega razvoja, je prišlo do holelitiaze pri 4,7 % bolnikov in do kamna v žolčevodu pri 0,4 % bolnikov. Pri bolnikih, ki prej niso prejeli zdravljenja z ligandi somatostatinskih receptorjev, so poročali o holelitiazi pri 8,3 % (2/24) bolnikov. Noben bolnik ni prenehal jemati paltusotina zaradi holelitiaze (glejte poglavje 4.4).

Bolezni prebavil

Večina neželenih učinkov na prebavilih se je pojavila v prvih dveh mesecih po začetku jemanja paltusotina, noben izmed njih ni bil resen in njihova mediana trajanja je bila povprečno od 4 do 12 dni. Večina neželenih učinkov je bila blaga, noben ni bil hud in z nadaljevanjem zdravljenja so se izboljšali. Ni prišlo do prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov na prebavilih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni razpoložljivih kliničnih podatkov o učinkih, povezanih s prevelikim odmerjanjem, in niso zaznali primerov prevelikega odmerjanja paltusotina. Študije na živalih kažejo, da lahko preveliko odmerjanje povzroči bradikardijo ali hipertenzijo. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba pri obvladovanju prevelikega odmerjanja zdravila, ki lahko povzroči bradikardijo, uporabiti podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hipofizni in hipotalamični hormoni ter sorodne učinkovine, oznaka ATC: H01CB06

Mehanizem delovanja

Paltusotin izkazuje močno supresijo izločanja GH in IGF-1, podobno kot naravni hormon somatostatin (SST). Paltusotin farmakološko deluje prek visoko selektivne vezave (> 4000-kratne) na somatostatinski receptor 2 (SST2) in kaže malo ali nič afinitete za druge podtipse SST receptorjev. Paltusotin zavira kopičenje cikličnega adenozin monofosfata (cAMP) prek aktivacije humanega SST2 s povprečno koncentracijo zdravila (agonista), ki izzove učinek, enak polovici maksimalnega učinka (EC₅₀), 0,25 nM.

Farmakodinamični učinki

Paltusotin pri bolnikih z akromegalijo znatno zmanjša in v mnogih primerih normalizira ravni IGF-1 in ravnega hormona.

Elektrofiziologija srca

Pri 4,6-kratniku izpostavljenosti pri terapevtskem odmerku 60 mg paltusotina niso opazili klinično pomembnega podaljšanja intervala QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost paltusotina za zdravljenje odraslih z akromegalijo je bila dokazana v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah z vzporednimi skupinami faze 3 (PATHFNDR-2 in PATHFNDR-1).

Študija PATHFNDR-2

V to 24-tedensko študijo (PATHFNDR-2) je bilo vključenih 111 odraslih bolnikov z akromegalijo, ki niso prejeli zdravljenja in so bili biokemično nekontrolirani ob randomizaciji. Bolniki se predhodno niso zdravili ali niso prejeli zdravljenja v zadnjih 4 mesecih pred presejanjem (tj. "nezdravljeni bolniki") ali pa so prejeli monoterapijo z ligandom somatostatinskih receptorjev z oktreotidom ali lanreotidom in so bili ob presejanju v fazi izpiranja (tj. "bolniki z izpiranjem"). Ravni IGF-1 so morale biti $\geq 1,3 \times \text{ZMN}$ pri nezdravljenih bolnikih oziroma $\geq 1,1 \times \text{ZMN}$ z vsaj 30-% dvigom IGF-1 med obdobjem presejanja pri bolnikih z izpiranjem. Bolnike so naključno razdelili v dve skupini; ena skupina je prejela paltusotin (N = 54), druga pa placebo (N = 57) v 24-tedenskem obdobju zdravljenja. Začetni odmerek je bil 20 mg/dan v obdobju 2 tednov, nato pa se je odmerek lahko povečal na 40 mg/dan ob obisku v 2. tednu po potrditvi prenašanja. V 6. tednu se je odmerek lahko povečal na 60 mg enkrat na dan, če je bolnik odmerek 40 mg sprejemljivo prenašal in na podlagi biokemičnega nadzora ter če je bil IGF-1 v 4. tednu $> 0,9 \times \text{ZMN}$. Titriranje odmerka navzdol je bilo dovoljeno kadar koli med randomizirano nadzorovano fazo študije, če bolnik odmerka ni prenašal. Po 12. tednu so odmerek vzdrževali do konca obdobja randomiziranega nadzorovanega obdobja študije (24. teden).

Triinpetdeset odstotkov (53 %) bolnikov je bilo žensk; 52 % bolnikov je bilo belcev, 31 % Azijcev, 3 % črncev ali Afroameričanov, 9 % drugega porekla in 5 % neznanega porekla. Povprečna starost ob vključitvi je bila 47 let (9 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let). Povprečni čas od diagnoze akromegalije je bil 87 mesecev, pri čemer je 89 % bolnikov imelo operacijo hipofize, in sicer v povprečju 75 mesecev pred sodelovanjem v študiji. Celokupno povprečje IGF-1 ob izhodišču je bilo $2,3 \times \text{ZMN}$ pri nezdravljenih bolnikih in $1,5 \times \text{ZMN}$ pri bolnikih z izpiranjem.

Primarni opazovani dogodek je bil dosežen, saj je 55,6 % bolnikov, zdravljenih s paltusotinom, doseglo biokemični nadzor (raven IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{ZMN}$) v 24. tednu, v primerjavi s 5,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo (p-vrednost $< 0,0001$).

Poleg doseganja primarnega opazovanega dogodka je paltusotin statistično značilno (p-vrednost $< 0,0001$) znižal raven IGF-1 na normalne vrednosti tako pri nezdravljenih bolnikih (42,5 %) kot pri bolnikih z izpiranjem (92,9 %) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, ne glede na anamnezo preteklega zdravljenja (preglednica 2).

Analiza spremembe IGF-1 od izhodišča do 24. tedna je pokazala, da so bile izhodiščne povprečne ravni IGF-1 $\times \text{ZMN}$ med skupinama s paltusotinom oziroma placebom (2,0 oziroma 2,2) enake, vendar je paltusotin povzročil statistično značilno razliko (p-vrednost $< 0,0001$) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, in sicer prav tako med vsemi bolniki kot tudi v skupini nezdravljenih bolnikov in skupini bolnikov z izpiranjem (preglednica 2).

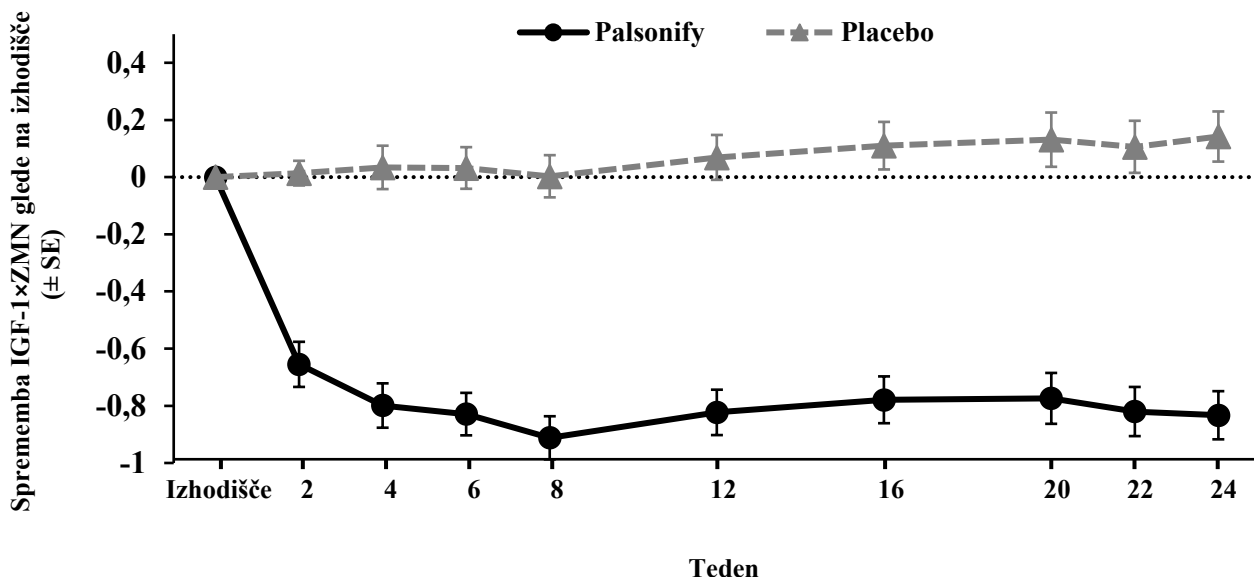
Preglednica 2: Rezultati celokupne učinkovitosti v študiji PATHFND-2 na podlagi ravni IGF-1

Normalizacija IGF-1	paltusotin (N = 54)	placebo (N = 57)	p-vrednost
Delež bolnikov, ki so dosegli raven IGF-1 $\leq 1,0 \times$ ZMN v 24. tednu, n (%)	30 (55,6 %)	3 (5,3 %)	< 0,0001
Nezdravljeni ali predhodno zdravljeni, n/N (%)	17/40 (42,5 %)	1/42 (2 %)	< 0,0001
Predhodno nezdravljeni, n/N (%)	5/22 (22,7 %)	1/24 (4,2 %)	0,1509
Predhodno zdravljeni, n/N (%)	12/18 (66,7 %)	0/18 (0)	< 0,0001
Izpiranje, n/N (%)	13/14 (92,9 %)	2/15 (13,3 %)	< 0,0001
Sprememba IGF-1 glede na izhodišče	paltusotin (N = 54)	placebo (N = 57)	p-vrednost
Sprememba IGF-1 glede na izhodišče v 24. tednu (x ZMN), povprečje LS (SE)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	< 0,0001
Nezdravljeni ali predhodno zdravljeni, povprečje LS (SE)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	< 0,0001
Nezdravljeni, povprečje LS (SE)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	< 0,0001
Predhodno zdravljeni, povprečje LS (SE)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	< 0,0001
Izpiranje, povprečje LS (SE)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	< 0,0001

Vrednost IGF-1 v 24. tednu temelji na povprečju rezultatov zadnjih 2 meritev IGF-1, zbranih v 22. in 24. tednu. Če je manjkal rezultat ene od dveh zadnjih meritev IGF-1, je bila uporabljena ena sama vrednost. 24. teden je bilo konec randomiziranega kontroliranega dela študije; če je bolnik prejel reševalno zdravljenje, se je uporabila zadnja ocena pred reševalnim zdravljenjem.

IGF-1 = insulinu podoben rastni faktor-1, LS = metoda najmanjših kvadratov (least squares), SE = standardna napaka (standard error), ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti.

Zdravljenje s paltusotinom je povzročilo približno 37-% zmanjšanje IGF-1 po 4 tednih od začetka zdravljenja, ki se je ohranilo do konca obdobja zdravljenja (slika 1).



Slika 11: Sprememba povprečja LS (± SE) IGF-1 (× ZMN) v študiji PATHFND-2 glede na izhodišče po obiskih za vse bolnike

Populacija vključuje vse randomizirane bolnike na podlagi metod večkratne imputacije.

IGF-1 = insulinu podoben rastni faktor-1, LS = metoda najmanjših kvadratov, SE = standardna napaka, ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti.

Analiza časa od randomizacije do odziva je pokazala, da je 59 % bolnikov, zdravljenih s paltusotinom, med študijo doseglo normalizacijo IGF-1, v primerjavi z 9 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. Večina dogodkov normalizacije IGF-1 se je zgodila v prvih 4 tednih zdravljenja. Ti rezultati so skladni z analizo primarnega opazovanega dogodka, ki je pokazala ohranitev odziva večine bolnikov, zdravljenih s paltusotinom, do konca 24. tedna.

Preglednica 3: Delež bolnikov z IGF-1 < 1,3 × ZMN v študiji PATHFND-2

IGF-1 < 1,3 × ZMN	paltusotin (N = 54)	placebo (N = 57)	p-vrednost
Delež bolnikov, ki so dosegli raven IGF-1 < 1,3 × ZMN v 24. tednu, n (%)	36 (66,7 %)	8 (14 %)	< 0,0001
Nezdravljeni ali predhodno zdravljeni, n/N (%)	22/40 (55 %)	4/42 (9,5 %)	< 0,0001
Predhodno nezdravljeni, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	2/24 (8,3 %)	0,0495
Predhodno zdravljeni, n/N (%)	14/18 (77,8 %)	2/18 (11,1 %)	0,0001
Izpiranje, n/N (%)	14/14 (100 %)	4/15 (26,7 %)	< 0,0001

Vrednost IGF-1 v 24. tednu temelji na povprečju rezultatov zadnjih 2 meritev IGF-1, zbranih v 22. in 24. tednu. Če je manjkal rezultat ene od dveh zadnjih meritev IGF-1, je bila uporabljena ena sama vrednost. 24. teden je bilo konec randomiziranega kontroliranega dela študije; če je bolnik prejel reševalno zdravljenje, se je uporabila zadnja ocena pred reševalnim zdravljenjem.

IGF-1 = insulinu podoben rastni faktor-1, ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti.

V skladu z mehanizmom delovanja paltusotina je ciljne ravni GH < 1,0 ng/ml v 24. tednu doseglo 57,4 % bolnikov, zdravljenih s paltusotinom, v primerjavi s 17,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo (p-vrednost < 0,0001) (preglednica 4).

Preglednica 4: Delež bolnikov z GH < 1,0 × ZMN v študiji PATHFNR-2

GH < 1,0 × ZMN	paltusotin (N = 54)	placebo (N = 57)	p-vrednost
Delež bolnikov, ki so dosegli GH < 1,0 × ZMN v 22. tednu, n (%)	31 (57,4 %)	10 (17,5 %)	< 0,0001
Nezdravljeni ali predhodno zdravljeni, n/N (%)	21/40 (52,5 %)	3/42 (7,1 %)	< 0,0001
Predhodno nezdravljeni, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	1/24 (4,2 %)	0,0148
Predhodno zdravljeni, n/N (%)	13/18 (72,2 %)	2/18 (11,1 %)	0,0005
Izpiranje, n/N (%)	10/14 (71,4 %)	7/15 (46,7 %)	0,3297

GH = rastni hormon, ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti.

V študiji PATHFNR-2 so merili resnost kliničnih simptomov za 7 elementov, povezanih z akromegalijo (bolečina zaradi glavobola, bolečina v sklepih, znojenje, utrujenost, šibkost v nogah, oteklina in omrtvičenost ali mravljinčenje) z uporabo dnevnika simptomov akromegalije (ASD - acromegaly symptoms diary), pri čemer je ocena vsakega elementa bila v razponu od 0 (brez simptomov) do 10 (najhujši simptomi). Začetni razpon praznih vrednosti za opredelitev pomembne spremembe pri posameznem bolniku za skupni rezultat ASD je sprememba od -4 do -6 točk za izboljšanje ali poslabšanje pri skupnem rezultatu 70. Ob izhodišču so bolniki imeli blage do zmerne simptome. Sprememba od izhodišča do 24. tedna v skupni oceni ASD kaže statistično značilno izboljšanje za -2,669 pri bolnikih, zdravljenih s paltusotinom, v primerjavi s poslabšanjem za 2,754 pri bolnikih, ki so prejeli placebo (p-vrednost = 0,0039). Pri nezdravljenih ali predhodno zdravljenih bolnikih, ki so prejeli paltusotin, je ocena ASD pokazala izboljšanje za -4,187 v primerjavi s poslabšanjem za 0,163 pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih z izpiranjem so tisti, ki so prejeli paltusotin, pokazali izboljšanje za -1,610 v primerjavi s poslabšanjem za 5,777 pri tistih, ki so prejeli placebo (preglednica 5).

Preglednica 5: Sprememba od izhodišča do 24. tedna v skupnem rezultatu ASD v študiji PATHFNR-2

	paltusotin (N = 54)	placebo (N = 57)	Razlika v zdravljenju (95-% IZ)	p-vrednost
Sprememba od izhodišča do 24. tedna v skupnem rezultatu ASD				
Povprečje LS (SE)	-2,669 (± 1,422)	2,754 (± 1,364)	-5,423 (-9,070; -1,776)	0,0039
Nezdravljeni ali predhodno zdravljeni	-4,187 (± 1,605)	0,163 (± 1,565)	-4,349 (-8,831; 0,132)	0,0570
Predhodno nezdravljeni	-3,189 (± 1,976)	2,669 (± 1,848)	-5,868 (-11,336; -0,380)	0,0367
Predhodno zdravljeni	-5,344 (± 2,547)	-3,381 (± 2,621)	-1,963 (-9,44; 5,518)	0,5967
Izpiranje	-1,610 (± 2,209)	5,777 (± 2,054)	-7,387 (-13,638; -1,137)	0,0224

24. teden je bilo konec randomiziranega kontroliranega dela študije; če je bolnik prejel reševalno zdravljenje, se je uporabila zadnja ocena pred reševalnim zdravljenjem. Skupni rezultat ASD ob izhodišču je vsota tedenskega povprečja na 1. dan ali pred njim, skupni rezultat ASD po izhodišču pa je vsota tedenskega povprečja na predvideni datum obiska ali pred njim, vključno z datumom obiska, in sicer za 7 elementov (glavobol, bolečina v sklepih, znojenje, utrujenost, šibkost v nogah, oteklina in omrtvičenost ali mravljinčenje). Ob izhodišču je bila povprečna skupna ocena ASD 17,48 v skupini, ki je prejela paltusotin, in 15,54 v skupini, ki je prejela placebo.

ASD = dnevnik simptomov akromegalije, IZ = interval zaupanja, LS = metoda najmanjših kvadratov, SE = standardna napaka.

Rezultati po spremembah ocene posameznih elementov ASD od izhodišča do 24. tedna za vse bolnike so pokazali, da je za vseh 7 elementov trend v korist paltusotina, pri čemer je bilo 5 statistično značilnih (bolečina v glavi, znojenje, utrujenost, šibkost v nogah, oteklina; $p < 0,05$).

Povprečja LS (\pm SE) sprememb od izhodišča do konca zdravljenja pri najbolj motečih simptomih so bile $-0,553 (\pm 0,4219)$ v skupini, ki je prejela paltusotin, in $0,357 (\pm 0,3770)$ v skupini, ki je prejela placebo, z razliko v zdravljenju $-0,910$ (95-% IZ: $-1,976; 0,157$) v korist paltusotina (nominalna vrednost $p = 0,0935$).

Opaženi profil varnosti in prenašanja je ostal nespremenjen (glejte poglavje 4.8), trajanje kliničnih koristi zdravljenja pa se je ohranilo pri bolnikih, ki so prejeli odmerke 120 tednov v potekajoči OLE študiji PATHFNDR-2.

Študija PATHFNDR-1

V to 36-tedensko študijo (PATHFNDR-1) je bilo vključenih 58 bolnikov, ki so bili biokemično kontrolirani pri zdravljenju z injiciranim depo-oktreotidom ali z ligandom somatostatinskih receptorjev lanreotidom. Vsi bolniki so morali biti biokemično kontrolirani (kar je bilo opredeljeno kot ravni IGF-1 $\leq 1,0 \times$ ZMN) med presejanjem in ob randomizaciji. Bolnike so naključno razdelili v dve skupini; ena skupina je prejela paltusotin ($N = 30$), druga pa placebo ($N = 28$) v 36-tedenskem obdobju zdravljenja. Odmerek se je lahko titriral od 40 mg do največ 60 mg glede na vrednost IGF-1 ali zmanjšal glede na prenašanje. Po 24. tednu so odmerek paltusotina vzdrževali do konca randomiziranega nadzorovanega obdobja študije (36. teden).

Petinpetdeset odstotkov (55 %) bolnikov je bilo žensk; 72 % bolnikov je bilo belcev, 3 % Azijcev, 5 % črncev ali Afroameričanov, 12 % drugega porekla in 7 % neznanega porekla. Povprečna starost ob vključitvi je bila 55 let (28 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let). Povprečni čas od diagnoze akromegalije je bil 155 mesecev, pri čemer je 86 % bolnikov imelo operacijo hipofize, in sicer v povprečju 138 mesecev pred sodelovanjem v študiji. Povprečje IGF-1 ob izhodišču je bilo $0,83 \times$ ZMN, pri čemer je bila povprečna raven GH ob izhodišču $0,90$ ng/ml. Od vključenih bolnikov je bilo 59 % bolnikov predhodno zdravljenih z oktreotidom in 41 % predhodno zdravljenih z lanreotidom. Večina vključenih bolnikov je pred presejanjem prejela srednje ali velike odmerke odobrene terapije z ligandom somatostatinskih receptorjev.

Primarni opazovani dogodek je bil dosežen, saj je 83,3 % bolnikov, zdravljenih s paltusotinom, ohranilo biokemični nadzor (raven IGF-1 $\leq 1,0 \times$ ZMN) v 36. tednu, v primerjavi s 3,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo (preglednica 6).

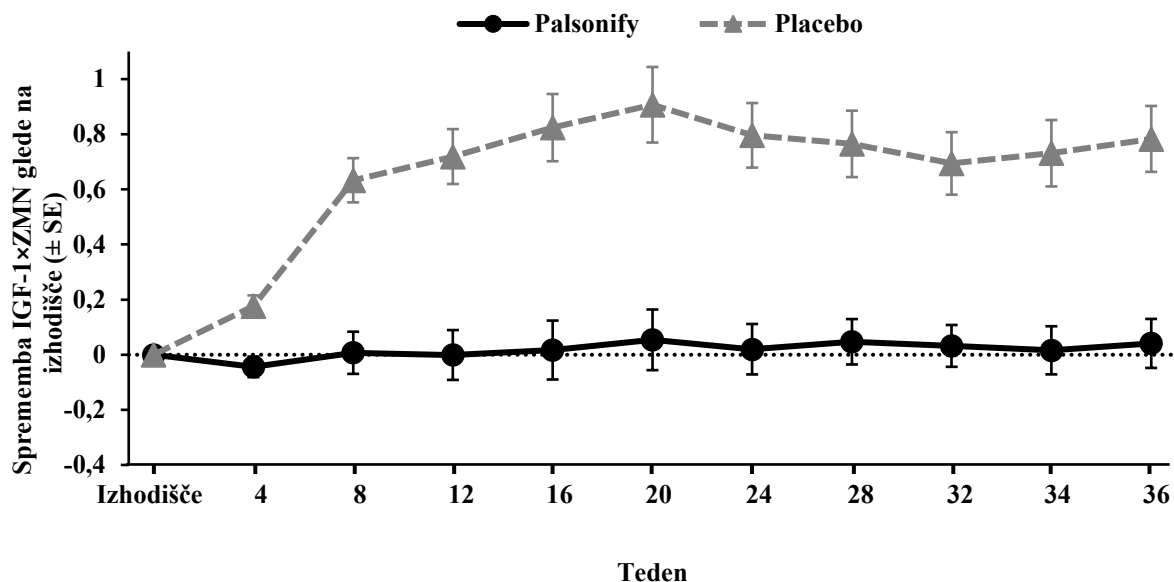
Preglednica 6: Rezultati celokupne učinkovitosti v študiji PATHFNDR-2 na podlagi ravni IGF-1

Normalizacija IGF-1	paltusotin (N = 30)	placebo (N = 28)	p-vrednost
Delež bolnikov, ki so ohranili odziv IGF-1 $\leq 1,0 \times$ ZMN v 36. tednu ($\leq 1,0 \times$ ZMN), n (%)	25 (83,3 %)	1 (3,6 %)	< 0,0001
Sprememba IGF-1 glede na izhodišče	paltusotin (N = 30)	placebo (N = 28)	p-vrednost
Povprečna sprememba LS (SE) IGF-1 v 36. tednu glede na izhodišče (\times ZMN)	0,042 ($\pm 0,093$)	0,833 ($\pm 0,096$)	< 0,0001

36. teden je bilo konec randomiziranega kontroliranega dela študije; če je bolnik prejel reševalno zdravljenje, se je uporabila zadnja ocena pred reševalnim zdravljenjem.

IGF-1 = insulinu podoben rastni faktor-1, LS = metoda najmanjših kvadratov, SE = standardna napaka, ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti.

Paltusotin je izkazal stabilne ravni IGF-1 pri bolnikih, ki so prešli s prejšnjega zdravljenja z ligandom somatostatinskih receptorjev, kar se je ohranilo do konca 36-tedenskega obdobja zdravljenja ($\text{IGF-1} \times \text{ZMN}$: $0,04 \pm 0,093$). V nasprotju s tem so bolniki, ki so bili randomizirani v skupino s placebom, izkazali porast ravni IGF ($\text{IGF-1} \times \text{ZMN}$: $0,83 \pm 0,096$) v 36. tednu, razlika med skupinama na koncu obdobja zdravljenja je bila statistično značilna (p -vrednost $< 0,0001$) (slika 2).



Slika 2: Sprememba povprečja LS (± SE) IGF-1 (× ZMN) v študiji PATHFND-1 glede na izhodišče po obiskih za vse bolnike

Populacija vključuje vse randomizirane bolnike na podlagi metod večkratne imputacije. IGF-1 = insulinu podoben rastni faktor-1, LS = metoda najmanjših kvadratov, SE = standardna napaka, ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti.

Ciljne ravni vrednosti GH $< 1,0$ ng/ml so se v 34. tednu ohranile pri 87 % bolnikov, ki so bili kontrolirani ob izhodišču in so prejeli paltusotin, v primerjavi z 28 % bolnikov, ki so prejeli placebo (p -vrednost $< 0,0003$).

V študiji PATHFND-1 so merili resnost kliničnih simptomov akromegalije za 7 elementov (bolečina zaradi glavobola, bolečina v sklepih, znojenje, utrujenost, šibkost v nogah, otekline in omrtvičenost ali mravljinčenje) z uporabo ASD. Začetni razpon praznih vrednosti za opredelitev pomembne spremembe pri posameznem bolniku za skupni rezultat ASD je sprememba od -4 do -6 točk za izboljšanje ali poslabšanje pri skupnem rezultatu 70. Ob izhodišču so bolniki imeli blage do zmerne simptome. Sprememba od izhodišča do 36. tedna v skupni oceni ASD kaže statistično značilno izboljšanje za -0,606 pri bolnikih, zdravljenih s paltusotinom, v primerjavi s poslabšanjem za 4,558 pri bolnikih, ki so prejeli placebo (p -vrednost = 0,0216) (preglednica 7).

Preglednica 7: Sprememba od izhodišča do 36. tedna v skupnem rezultatu ASD v študiji PATHFND-1

	paltusotin (N = 30)	placebo (N = 28)	Razlika v zdravljenju (95-% IZ)	p- vrednost
Sprememba od izhodišča do 36. tedna v skupnem rezultatu ASD				
Povprečje LS (SE)	-0,606 (± 1,504)	4,558 (± 1,593)	-5,164 (-9,536; - 0,792)	0,0216

36. teden je bilo konec randomiziranega kontroliranega dela študije; če je bolnik prejel reševalno zdravljenje, se je uporabila zadnja ocena pred reševalnim zdravljenjem. Skupni rezultat ASD ob

izhodišču je vsota tedenskega povprečja na 1. dan ali pred njim, skupni rezultat ASD po izhodišču pa je vsota tedenskega povprečja na predvideni datum obiska ali pred njim, vključno z datumom obiska, in sicer za 7 elementov (glavobol, bolečina v sklepih, znojenje, utrujenost, šibkost v nogah, oteklina in omrtvičenost ali mravljinčenje). Ob izhodišču je bila povprečna skupna ocena ASD 13,21 v skupini, ki je prejela paltusotin, in 10,86 v skupini, ki je prejela placebo.

ASD = dnevnik simptomov akromegalije, IZ = interval zaupanja, LS = metoda najmanjših kvadratov, SE = standardna napaka.

Rezultati po spremembah ocene posameznih elementov ASD od izhodišča do 36. tedna so pokazali, da je za vseh 7 elementov trend v korist paltusotina, pri čemer sta bila 2 statistično značilna (bolečina v sklepih in omrtvičenost ali mravljinčenje; $p < 0,05$). Nobena posamezna postavka ASD ni vplivala na skupno oceno ASD bistveno bolj od ostalih, kar kaže na izboljšanje in stabilizacijo simptomov akromegalije pri bolnikih, zdravljenih s paltusotinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom.

Povprečne spremembe LS (\pm SE) od izhodišča do konca zdravljenja pri najbolj motečih simptomih so bile $-0,553 (\pm 0,360)$ v skupini, ki je prejela paltusotin, in $0,617 (\pm 0,381)$ v skupini, ki je prejela placebo, z razliko v zdravljenju $-1,147$ (95-% IZ: $-2,199; -0,094$) v korist paltusotina (nominalna vrednost $p = 0,0335$).

Opaženi profil varnosti in prenašanja je ostal nespremenjen (glejte poglavje 4.8), trajanje kliničnih koristi zdravljenja pa se je ohranilo pri bolnikih, ki so prejeli odmerke 120 tednov v potekajoči OLE študiji PATHFNDR-1.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Palsonify za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje akromegalije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih je po enkratnem peroralnem odmerku mediana čas T_{max} znašal od 1,4 do 2,0 h (preglednica 8). V stanju dinamičnega ravnovesja, po odmerku 60 mg je bila geometrična sredina (geometrični %CV) C_{max} paltusotina 290 (67,5) ng/ml, geometrična sredina (geometrični %CV) AUC_{0-24} pa je bila 2890 (63,5) ng*h/ml. V populacijski farmakokinetični (FK) analizi sta bili razmerji kopičenja 1,31 za C_{max} in 1,55 za AUC_{0-24} . Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 1 tednu. FK pri zdravih prostovoljcih je podobna tisti pri bolnikih z akromegalijo.

Preglednica 8: Parametri izpostavljenosti pri enkratnem odmerku paltusotina ob dajanju s postom 1 uro po odmerku

	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)

Podatki so prikazani kot geometrične sredine (geometrični %CV), razen za T_{max} , ki je prikazan kot mediana (razpon).

AUC_{0-24} = površina pod krivuljo koncentracije zdravila v plazmi v času od 0 do 24 ur, C_{max} = največja koncentracija zdravila v plazmi, T_{max} = čas do dosega največje koncentracije zdravila v plazmi po dajanju zdravila

Absolutna biološka uporabnost filmsko obloženih tablet paltusotina je 51 %.

Vpliv hrane na peroralno absorpcijo

V primerjavi z dajanjem na tešče je dajanje paltusotina z obrokom z veliko vsebnostjo maščob zmanjšalo AUC za 85 % in C_{max} za 81 %. Dajanje paltusotina z obrokom z majhno vsebnostjo maščob je zmanjšalo AUC za 72 % in C_{max} za 68 % (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve (V_z/F) filmsko obloženih tablet paltusotina znaša 406 l. Paltusotin se močno veže na plazemske beljakovine, in sicer na albumin (> 99 %) in alfa-1-kisli glikoprotein (> 98 %). Razmerje med krvjo in plazmo je bilo blizu 1.

Presnova

Paltusotin se presnavlja predvsem v jetrih prek glukuronidacije in oksidacije. Glukuronidacija *in vitro* je bila glavna pot presnove, ki jo posredujeta predvsem UGT1A1 in UGT1A9. Oksidacija je bila sekundarna pot, s katalizo predvsem s strani CYP3A4/5, z manjšim prispevkom CYP2D6. Paltusotin je substrat za P-gp. Študije *in vitro* kažejo, da za zaviranje UGT1A1 ni pričakovati, da bo povzročilo klinično pomembno povečanje izpostavljenosti paltusotinu.

Izločanje

Po doseženih največjih koncentracijah se je koncentracija paltusotina zmanjšala z navideznim končnim razpolovnim časom ($t_{1/2}$) 25,5 ure, kar podpira odmerjanje enkrat na dan. Navidezni očistek filmsko obloženih tablet paltusotina je 11,0 l/h.

Po peroralni uporabi radioaktivno označenega paltusotina je bila fekalna pot prevladujoča pot izločanja, pri čemer so povprečno 90 % celokupne aplicirane radioaktivnosti zaznali v blatu in 3,9 % v urinu. Nespremenjen paltusotin je bil glavna sestavina v izločkih.

Linearnost

Paltusotin je izkazal z odmerkom sorazmerno naraščanje izpostavljenosti pri odmerkih v razponu od 20 mg do 120 mg pri zdravih udeležencih. Navidezno naraščanje v sorazmerju z odmerkom so opazili pri povprečnih koncentracijah tik pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja do odmerka 60 mg enkrat na dan pri bolnikih z akromegalijo.

Posebne populacije

Starost, telesna masa, spol, rasa in polimorfizem UGT1A1

Spol in polimorfizem UGT1A1 nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko paltusotina. Prilagoditve odmerka paltusotina na podlagi teh dejavnikov niso potrebne.

Na podlagi populacijske FK analize starost udeležencev ni imela klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko paltusotina (290 udeležencev [92 %], starih od 18 do 65 let, in 25 starejših udeležencev [8 %], vključno z 20 udeleženci, starimi od 65 do 74 let, 5 udeleženci, starimi od 75 do 84 let, in nobenim udeležencem, starim 85 let ali več).

Na podlagi populacijske FK analize telesna masa (povprečje: 76 kg; mediana: 73 kg; interkvartilni razpon: 65-85 kg; min: 45 kg; maks.: 138 kg) ni imela klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost paltusotinu.

Na podlagi populacijske FK analize rasa ni imela klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost paltusotinu (196 udeležencev je bilo belcev, 12 udeležencev črncev ali Afroameričanov, 17 kitajskih udeležencev, 35 japonskih udeležencev, 48 udeležencev druge rase in 7 udeležencev neznane rase).

Okvara jeter

V študiji, ki je primerjala udeležence z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter z udeleženci z normalnim delovanjem jeter, izpostavljenost paltusotinu ni bila spremenjena. Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Ker ima ledvični očistek pri človeku majhen prispevek k izločanju paltusotina, pri bolnikih z okvaro ledvic ni bila izvedena posebna FK študija. V populacijski FK analizi, ki je vključevala 279 udeležencev z normalnim delovanjem ledvic (eGFR \geq 90 ml/min), 32 udeležencev z blago okvaro ledvic (eGFR 60 do $<$ 90 ml/min) in 4 udeležence z zmerno okvaro ledvic (eGFR 30 do $<$ 60 ml/min), delovanje ledvic ni imelo pomembnega vpliva na izpostavljenost paltusotinu. Podatki pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in končno odpovedjo ledvic (eGFR $<$ 30 ml/min) niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Vpliv na razmnoževanje in razvoj

V študijah plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah z odmerki do 500 mg/kg/dan (18-kratnik kliničnega odmerka 60 mg na podlagi AUC) niso opazili nobenega vpliva paltusotina na parjenje ali plodnost. Vendar pa so samice pri tej ravni odmerka izkazale zmanjšano število *corpora lutea* in ugnezditevni mest ter povečano izgubo pred ugnezditvijo, kar je privedlo do manjšega števila živih zarodkov; o teh ugotovitvah niso poročali pri odmerkih do 75 mg/kg/dan (5-kratnik kliničnega odmerka 60 mg na podlagi AUC).

Študije razvoja zarodka in ploda pri podganah in kuncih z odmerki do 500 mg/kg/dan (pri podganah) in 75 mg/kg/dan (pri kuncih) niso pokazale teratogenih učinkov (do 11-kratnika oziroma 5,2-kratnika kliničnega odmerka 60 mg na podlagi AUC pri podganah oziroma kuncih). Pri kuncih je največji odmerek izkazal povečano pojavnost splavov, povezanih z maternalno toksičnostjo (zmanjšan vnos hrane in izguba telesne mase), ter zmanjšanje povprečne telesne mase plodov. Tega niso opazili pri odmerku 25 mg/kg/dan (2,9-kratnik kliničnega odmerka 60 mg na podlagi AUC).

V študiji razvoja pred kotitvijo in po njej pri podganah so opazili zmanjšanje telesne mase med obdobjem pred odstavitvijo in po odstavitvi pri odmerku 500 mg/kg/dan, torej največjem preizkušenem odmerku. Pri nobenem odmerku ni bilo ugotovljenih učinkov zdravila na spolno zorenje, nevro-vedenjske funkcije ali reproduktivno funkcijo podgan prve filialne (F1) generacije. Dokazano je bilo izločanje paltusotina v mleko samic, z razmerji v koncentracijah med mlekom in plazmo 4 ure po dajanju na 20. dan laktacije, ki so se gibala od 2,4-kratnika do 3,8-kratnika.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

kopovidon
celuloza, mikrokristalna
krosopovidon
silicijev dioksid, koloidni brezvodni
magnezijev stearat
manitol (E 421)

Filmska obloga

Palsonify 20 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza

titanov dioksid (E 171)

triacetin (E 1518)

železov oksid, rumeni (E 172)

železov oksid, rdeči (E 172)

Palsonify 30 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza

titanov dioksid (E 171)

triacetin (E 1518)

železov oksid, rumeni (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE), zatesnjena s toplotno indukcijo, opremljena z belim pokrovčkom iz polipropilena (PP), varnim za otroke.

Vsaka plastenka vsebuje 60 filmsko obloženih tablet in silikagel kot sušilno sredstvo.

Vsaka škatla vsebuje eno plastenko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

Barbara Strozzi laan 201

1083HN Amsterdam

Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/26/2021

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu/en>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA - Palsonify 20 mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

Palsonify 20 mg filmsko obložene tablete
paltusotin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg paltusotina (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablete pogoltnite cele.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2021 60 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Palsonify 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA PLASTENKE - 20 mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

Palsonify 20 mg tablete
paltusotin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 20 mg paltusotina (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tablete
60 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2021 60 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA - Palsonify 30 mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

Palsonify 30 mg filmsko obložene tablete
paltusotin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg paltusotina (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2021 60 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Palsonify 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA PLASTENKE - 30 mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

Palsonify 30 mg tablete
paltusotin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 30 mg paltusotina (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tablete
60 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2021 60 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Palsonify 20 mg filmsko obložene tablete Palsonify 30 mg filmsko obložene tablete paltusotin

Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Palsonify in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Palsonify
3. Kako jemati zdravilo Palsonify
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Palsonify
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Palsonify in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Palsonify vsebuje učinkovino paltusotin. Deluje tako, da cilja na receptor za naravni hormon v telesu, imenovan somatostatin, ki zmanjšuje proizvodnjo ravnega hormona s strani tumorja hipofize.

Zdravilo Palsonify se uporablja pri odraslih za zdravljenje akromegalije.

Akromegalija je redka bolezen. Najpogosteje je posledica nerakavega tumorja v majhni žlezi v možganih (imenovani hipofiza). Ta tumor povzroči, da žleza izloča preveč ravnega hormona (GH - growth hormone). Posledični višek GH povzroči simptome, ko so povečana stopala ali dlani, glavobol, prekomerno znojenje, omrtničenost v dlaneh in stopalih, utrujenost in bolečina v sklepih.

Paltusotin, ki je učinkovina v zdravilu Palsonify, blokira sproščanje ravnega hormona hipofize tako, da se veže na somatostatinske receptorje (ciljna mesta zdravila). Pričakuje se, da bo to izboljšalo simptome akromegalije.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Palsonify

Ne jemljite zdravila Palsonify

- če ste alergični na paltusotin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Palsonify ali med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate:

- Težave s srcem: Zdravilo Palsonify lahko vpliva na vaš srčni utrip (glejte poglavje 2 Druga zdravila in zdravilo Palsonify).
- Težave z žolčnikom: Zdravilo Palsonify lahko povzroči nastanek žolčnih kamnov (z nenadno bolečino v zgornjem desnem delu trebuha, nenadno bolečino v desni rami ali med lopaticami, porumenelostjo kože ali beločnic oči ali svetlim blatom).
- Sladkorna bolezen (diabetes): Zdravilo Palsonify lahko vpliva na krvni sladkor. Lahko se pojavijo zvišane ravni sladkorja v krvi. Zato vam lahko zdravnik priporoči spremljanje ravni sladkorja v krvi in zdravljenja sladkorne bolezni (glejte poglavje 2 Druga zdravila in zdravilo Palsonify).
- Če ste kadar koli imeli pomanjkanje vitamina B12: Zdravila, ki ciljajo somatostatinske receptorje, lahko znižajo raven vitamina B12 v krvi, zato bo morda zdravnik med zdravljenjem z zdravilom Palsonify redno preverjal raven vitamina B12.

Spremljanje med zdravljenjem

Tumorji hipofize, ki proizvajajo presežek rastnega hormona in povzročajo akromegalijo, se včasih razširijo in povzročijo resne zaplete, kot so težave z vidom. Zdravnik vas bo med zdravljenjem z zdravilom Palsonify spremljal glede znakov in simptomov rasti tumorja. Če se pojavijo znaki povečanja tumorja, vam lahko zdravnik predpiše drugačno zdravljenje.

Zdravnik bo med zdravljenjem redno preverjal delovanje vaše ščitnice.

Otroci in mladostniki

Ne dajte tega zdravila otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Ni znano, ali je v tej starostni skupini varno ali učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Palsonify

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, saj se lahko njihovo delovanje ali neželeni učinki ob sočasni uporabi zdravila Palsonify spremenijo. Če jemljete ta zdravila, bo morda vaš zdravnik moral prilagoditi odmerke teh zdravil:

- zdravila, imenovana antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (npr. atenolol, metoprolol, karvedilol, nebivolol) in srčni glikozidi (npr. digoksin), ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali bolezni srca;
- fluoksetin (antidepresiv);
- dekstrometorfan (zdravilo za kašelj);
- takrolimus (zdravilo za zaviranje zavrnitve presadka);
- insulin ali druga zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

Obvestite zdravnika, če jemljete naslednja zdravila, saj lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Palsonify, tako da zmanjšajo količino zdravila Palsonify v krvi:

- karbamazepin in fenitoin (uporabljata se za zdravljenje napadov krčev in epilepsije);
- apalutamid (uporablja se za zdravljenje raka prostate);
- efavirenz (uporablja se za zdravljenje okužbe s HIV);
- prednizon (uporablja se za zaviranje imunskega sistema telesa);
- lansoprazol in podobna zdravila (uporabljajo se za uravnavanje ali zmanjšanje želodčne kisline).

Obvestite zdravnika, če jemljete naslednje zdravilo, saj lahko zdravilo Palsonify zmanjša njegovo učinkovitost. Če jemljete to zdravilo, bo morda zdravnik moral prilagoditi odmerek tega zdravila:

- ciklosporin (zdravilo za preprečevanje zavrnitve presadka in za zdravljenje hudih kožnih bolezni, hudih vnetij oči in sklepov).

Če niste prepričani, ali zgoraj navedeno velja za vas, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ne smete uporabljati zdravila Palsonify, če ste noseči.

Ni znano, ali zdravilo Palsonify prehaja v materino mleko. V času uporabe zdravila Palsonify ne smete dojiti.

Ženske, ki lahko zanosijo, morajo med zdravljenjem z zdravilom Palsonify uporabljati učinkovito kontracepcijo (preprečevanje zanositve).

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Palsonify nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

3. Kako jemati zdravilo Palsonify

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Palsonify je na voljo v obliki filmsko obloženih tablet, ki se jemljejo peroralno (skozi usta). Če jemljete zdravilo za akromegalijo prvič, je priporočeni začetni odmerek 20 mg enkrat na dan. Če zdravila za akromegalijo ne jemljete prvič, je priporočeni začetni odmerek 40 mg enkrat na dan. Zdravnik bo preveril vaše simptome in raven snovi, imenovane insulinu podoben rastni faktor, po vsaj 2 do 4 tednih zdravljenja, da preveri, kako se odzivате. Po potrebi lahko zdravnik poveča vaš odmerek do 60 mg enkrat na dan.

Zdravnik lahko začasno zmanjša vaš odmerek za 20 mg, odvisno od tega, kako dobro prenašate zdravljenje.

Zdravnik lahko začasno poveča odmerek paltusotina zaradi sočasnega dajanja drugih zdravil (glejte poglavje 2 Druga zdravila in zdravilo Palsonify).

Tablete pogoltnite cele s kozarcem vode, na prazen želodec, vsaj 6 ur po zadnjem obroku (npr. po nočnem postu) in vsaj 1 uro pred naslednjim obrokom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Palsonify, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Palsonify, kot bi smeli, prenehajte jemati zdravilo in takoj stopite v stik z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Palsonify

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Izpustite pozabljeni odmerek in nato naslednji odmerek vzemite kot običajno naslednji dan.

Če ste prenehali jemati zdravilo Palsonify

Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik lahko prekine zdravljenje z zdravilom Palsonify, dokler se vaši simptomi ne izboljšajo, in/ali zmanjša odmerek, ki ga prejimate.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- driska

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- visoka raven glukoze v krvi (hiperglikemija);
- zmanjšan apetit
- glavobol
- počasen srčni utrip (sinusna bradikardija);
- bolečina v trebuhu (abdominalna bolečina);
- siljenje na bruhanje; (navzea);
- nelagodje v trebuhu
- oteklina trebuha (abdominalna distenzija);
- bruhanje
- žolčni kamni (holelitiaza);
- izpadanje las (alopecija);
- utrujenost

Občasni (pojavi se pri največ 1 od 100 bolnikov)

- žolčni kamni v žolčevodu;
- omotica

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Palsonify

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Palsonify

- Učinkovina je paltusotin (v obliki paltusotinijevega hidroklorida).

Palsonify 20 mg filmsko obložene tablete vsebujejo 20 mg paltusotina.

Palsonify 30 mg filmsko obložene tablete vsebujejo 30 mg paltusotina.

- Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete: kopovidon, mikrokristalna celuloza, krosповidon, brezvodni koloidni silicijev oksid, magnezijev stearat, manitol (E 421).

Filmska obloga:

Palsonify 20 mg filmsko obložene tablete: hipromeloza, titanov dioksid (E 171), triacetin (E 1518), rumeni železov oksid (E 172), rdeči železov oksid (E 172).

Palsonify 30 mg filmsko obložene tablete: hipromeloza, titanov dioksid (E 171), triacetin (E 1518), rumeni železov oksid (E 172).

Izgled zdravila Palsonify in vsebina pakiranja

Palsonify 20 mg filmsko obložene tablete so rožnate, bikonveksne ovalne filmsko obložene tablete, dolžine 16 mm in širine 8 mm, z vtisnjenim napisom "PAL" na eni strani in "20" na drugi strani.

Palsonify 30 mg filmsko obložene tablete so rumene, bikonveksne ovalne filmsko obložene tablete, dolžine 18 mm in širine 9 mm, z vtisnjenim napisom "PAL" na eni strani in "30" na drugi strani.

Zdravilo Palsonify 20 mg in 30 mg filmsko obložene tablete je na voljo v plastenkah, zavarovanih s pokrovčkom, varnim za otroke, ter zatesnjenih s toplotno indukcijo.

Vsaka plastenka vsebuje 60 filmsko obloženih tablet in silikagel kot sušilno sredstvo.

Vsaka škatla vsebuje eno plastenko.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozilaan 201
1083HN Amsterdam
Nizozemska

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.