

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palsonify 20 mg tabletki powlekane
Palsonify 30 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Palsonify 20 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg paltusotyny (w postaci chlorowodoru paltusotyny).

Palsonify 30 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg paltusotyny (w postaci chlorowodoru paltusotyny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

Palsonify 20 mg tabletki powlekane

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o długości 16 mm i szerokości 8 mm, z wytłoczonym napisem „PAL” po jednej stronie i „20” po drugiej stronie.

Palsonify 30 mg tabletki powlekane

Żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o długości 18 mm i szerokości 9 mm, z wytłoczonym napisem „PAL” po jednej stronie i „30” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Palsonify jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z akromegalią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Palsonify wynosi 20 mg doustnie raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie, w przypadku dobrej tolerancji, 40 mg raz na dobę. Po 2 do 4 tygodniach stosowania produktu Palsonify w dawce 40 mg raz na dobę, w przypadku dobrej tolerancji, dawkę można zwiększyć do 60 mg raz na dobę w zależności od stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor-1*, IGF-1) lub podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych.

W przypadku pacjentów leczonych wcześniej farmakologicznie zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Palsonify wynosi 40 mg doustnie raz na dobę. Po 2 do 4 tygodniach stosowania produktu Palsonify w dawce 40 mg raz na dobę, w zależności od stężenia IGF-1 lub podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych, dawkę można zwiększyć do 60 mg raz na dobę.

W zależności od tolerancji (patrz punkt 4.8) dawkę można tymczasowo zmniejszyć o 20 mg. Po ustąpieniu działań niepożądanych można wznowić stosowanie paltusotyny we wcześniejszej dawce.

Należy prowadzić okresowe monitorowanie stężenia IGF-1 i ocenę objawów, zgodnie z zaleceniami lekarza. Normalizacja stężenia IGF-1 może wymagać dłuższego czasu leczenia u pacjentów z wysokim wyjściowym stężeniem IGF-1. U pacjentów z podwyższonym wyjściowym stężeniem IGF-1 (np. $\geq 2,5$ -krotnie powyżej górnej granicy normy [GGN]), zwłaszcza u pacjentów nieleczonych farmakologicznie, należy rozważyć częstszą ponowną ocenę stosunku korzyści do ryzyka leczenia w monoterapii.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Palsonify nie należy stosować pominiętej dawki, ale przyjąć następną dawkę zgodnie z harmonogramem leczenia.

Interakcje lekowe

Silne induktory CYP3A4/5, UGT1A1 i P-gp

W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami (np. karbamazepiną) dawkę paltusotyny należy zwiększyć maksymalnie do trzykrotności dawki terapeutycznej, nie przekraczając dawki 120 mg na dobę, w zależności od stężenia IGF-1 i bezpieczeństwa pacjenta (patrz punkt 4.5).

Umiarkowane lub słabe induktory CYP3A4/P-gp

W przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi (np. efawirenzem) lub słabymi (np. prednizonem) induktorami dawkę paltusotyny można zwiększyć, nie przekraczając 120 mg na dobę, w zależności od stężenia IGF-1 i bezpieczeństwa pacjenta (patrz punkt 4.5).

Inhibitory pompy protonowej (IPP)

W przypadku jednoczesnego stosowania z IPP (np. lanzoprazolem, omeprazolem) dawkę paltusotyny można zwiększyć nawet dwukrotnie w stosunku do dawki terapeutycznej, w zależności od stężenia IGF-1 i bezpieczeństwa pacjenta (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub silnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub silnymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Palsonify u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Ten produkt leczniczy należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Produkt leczniczy należy przyjmować na pusty żołądek, co najmniej 6 godzin po posiłku (np. po nocy) i co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozrost guza

Ponieważ guzy przysadki mózgowej wydzielające hormon wzrostu (ang. *growth hormone*, GH) mogą się czasami rozrastać, powodując ciężkie powikłania (np. ubytki w polu widzenia), istotne znaczenie ma uważne monitorowanie pacjentów. Jeżeli pojawią się cechy rozrostu guza nowotworowego, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę

Korzyści terapeutyczne polegające na obniżeniu poziomu hormonu wzrostu oraz normalizacji stężenia IGF-1 u pacjentek z akromegalią mogą skutkować przywróceniem płodności. Pacjentki zdolne do zajścia w ciążę powinny zostać poinformowane o konieczności stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji podczas leczenia paltusotyną, o ile jest to konieczne (patrz punkt 4.6).

Nieprawidłowości układu sercowo-naczyniowego

Podczas leczenia paltusotyną w ramach badań klinicznych występowały przypadki zaburzenia przewodzenia i inne zmiany w zapisie EKG takie jak wydłużenie odstępu PR i bradykardia (patrz punkt 4.8). Te zmiany w zapisie EKG mogą wystąpić u pacjentów z akromegalią. Konieczne może być dostosowanie dawki jednocześnie stosowanych produktów leczniczych powodujących bradykardię (takich jak beta-blokery) (patrz punkt 4.5).

Zdarzenia związane z pęcherzykiem żółciowym

Produkt leczniczy Palsonify może hamować kurczliwość pęcherzyka żółciowego i zmniejszać wydzielanie żółci, co może prowadzić do powstawania kamieni żółciowych lub błota żółciowego. Podczas stosowania paltusotyny zgłaszano przypadki kamicy żółciowej i jej powikłań (patrz punkt 4.8). W przypadku podejrzenia powikłań kamicy żółciowej należy przeprowadzić odpowiednią ocenę i wdrożyć leczenie oraz rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przy podejmowaniu decyzji o kontynuowaniu lub zaprzestaniu leczenia paltusotyną.

Metabolizm glukozy

Ze względu na hamujące działanie na hormon wzrostu, glukagon i insulinę paltusotyna może wpływać na regulację stężenia glukozy. W badaniach klinicznych wśród pacjentów stosujących produkt Palsonify zgłaszano przypadki hiperglikemii (patrz punkt 4.8). Po rozpoczęciu leczenia produktem Palsonify lub po zmianie dawki należy monitorować poziom glukozy i odpowiednio dostosować leczenie przeciwcukrzycowe (patrz punkt 4.5).

Nieprawidłowości czynności tarczycy

Analogi somatostatyny mogą hamować wydzielanie hormonu stymulującego tarczycę (ang. *thyroid-stimulating hormone*, TSH), co może skutkować niedoczynnością tarczycy. Podczas leczenia paltusotyną zaleca się okresowe badania czynności tarczycy (TSH i całkowitej i/lub wolnej tyroksyny T4) (patrz punkt 4.5).

Odżywianie

Analogi somatostatyny mogą u niektórych pacjentów zmieniać wchłanianie spożywanych tłuszczów.

Niedobór witaminy B12

U pacjentów leczonych analogami somatostatyny zaobserwowano obniżony poziom witaminy B12. Jeśli jest to wskazane klinicznie, podczas leczenia produktem Palsonify należy monitorować poziom witaminy B12.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje, które mogą zmniejszać stężenie paltusotyny w osoczu

Silne induktory enzymów i transporterów (CYP3A4/5, UGT1A1 i P-gp)

Badanie kliniczne z udziałem zdrowych osób wykazało, że po podaniu 60 mg paltusotyny karbamazepina, silny induktor CYP3A4/5, UGT1A1 i P-gp zmniejsza C_{max} i AUC paltusotyny odpowiednio o około 40% i 70%. Jednoczesne stosowanie paltusotyny z silnymi induktorami może zatem zmniejszać odpowiedź terapeutyczną.

W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami enzymów i transporterów, takimi jak karbamazepina, dawkę produktu leczniczego Palsonify należy zwiększyć maksymalnie do trzykrotności dawki terapeutycznej, nie przekraczając dawki 120 mg na dobę, w zależności od stężenia IGF-1 i bezpieczeństwa pacjenta (patrz punkt 4.2).

Umiarkowane lub słabe induktory CYP3A4/P-gp

W oparciu o obserwowany 70% spadek ekspozycji na paltusotynę po podaniu silnego induktora (karbamazepiny) spodziewany jest mniejszy spadek ekspozycji po podaniu umiarkowanego lub słabego induktora. Jednoczesne podawanie paltusotyny z umiarkowanym (np. efawirenzem) lub słabym (np. prednizonem) induktorem CYP3A4/P-gp może zatem zmniejszyć odpowiedź terapeutyczną i może być konieczne dostosowanie dawki w zależności od odpowiedzi klinicznej.

W przypadku jednoczesnego podawania z umiarkowanymi (np. efawirenzem) lub słabymi (np. prednizonem) induktorami CYP3A4/P-gp dawkę paltusotyny można zwiększyć, nie przekraczając 120 mg na dobę, w zależności od stężenia IGF-1 i bezpieczeństwa pacjenta (patrz punkt 4.2).

Inhibitory pompy protonowej

Badanie kliniczne z udziałem zdrowych osób wykazało, że IPP powodują zależne od dawki zmniejszenie AUC paltusotyny odpowiednio o 20% i 40% w przypadku dawek paltusotyny 20 mg i 60 mg.

Jednoczesne podawanie paltusotyny z IPP wykazało zależne od dawki zmniejszenie ekspozycji na paltusotynę, co może w związku z tym zmniejszać odpowiedź terapeutyczną i może być konieczne dostosowanie dawki w zależności od odpowiedzi klinicznej.

W przypadku jednoczesnego stosowania z IPP (np. lanzoprazolem, omeprazolem) dawkę paltusotyny można zwiększyć do dwukrotności dawki terapeutycznej lub do 120 mg na dobę, w zależności od stężenia IGF-1 i bezpieczeństwa pacjenta (patrz punkt 4.2).

Cyklosporyna

Badanie kliniczne przeprowadzone z udziałem zdrowych osób wykazało, że po podaniu 200 mg cyklosporyny ekspozycja na paltusotynę wzrosła $\leq$ dwukrotnie. Nie ma konieczności dostosowania dawki paltusotyny.

Wpływ paltusotyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Cyklosporyna

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych osób paltusotyna w dawce 40 mg powodowała odpowiednio około 50% i 35% zmniejszenie $C_{\max}$ i AUC cyklosporyny w krwi pełnej. Jednoczesne podawanie cyklosporyny z paltusotyną powodowało zmniejszenie biodostępności cyklosporyny.

W celu utrzymania poziomów terapeutycznych konieczne może być dostosowanie dawki cyklosporyny. Zaleca się monitorowanie terapeutyczne cyklosporyny.

Substraty CYP3A4

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych osób paltusotyna w dawce 60 mg powodowała około 30% zwiększenie AUC midazolamu, będącego substratem CYP3A4. Modyfikacja dawki substratów CYP3A4 bez wąskiego indeksu terapeutycznego nie jest konieczna. Zaleca się ostrożność i właściwe monitorowanie w przypadku jednoczesnego podawania z substratem CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. takrolimusem).

Substraty CYP2D6

W warunkach *in vitro* paltusotyna jest inhibitorem CYP2D6 (patrz punkt 5.2). Zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania paltusotyny z substratem CYP2D6 (np. karwedilolem, nebiwololem, metoprololem, fluoksetyną lub deksklorofenem). Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji lekowych. Modyfikacja dawki substratów CYP2D6 nie jest konieczna.

Substraty P-gp

W warunkach *in vitro* paltusotyna jest inhibitorem P-gp (patrz punkt 5.2). Zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania paltusotyny z substratem P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksyną). Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji lekowych. Modyfikacja dawki substratów P-gp nie jest konieczna.

Metformina

Badanie kliniczne z udziałem zdrowych ochotników wykazało, że jednoczesne podawanie metforminy i paltusotyny powodowało zmniejszenie ekspozycji na metforminę o 22%, a $C_{\max}$ o 39%. Wynik kliniczny uważa się za istotny, ponieważ tego wyniku nie oczekuje się na podstawie wyników badań *in vitro* dotyczących hamowania białka MATE (białko ekstruzji wielolekowej i toksyn, ang. *multidrug and toxin extrusion*, MATE) przez paltusotynę. Niemniej jednak, zmiana ekspozycji na metforminę nie jest uważana za klinicznie istotną. Dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki.

Interakcje farmakodynamiczne

Leki przeciwcukrzycowe

W przypadku jednoczesnego podawania paltusotyny może być konieczne dostosowanie dawki insuliny i leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4).

Leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego

Może być konieczne dostosowanie dawki leków wywołujących bradykardię, takich jak beta-blokery, blokery kanałów wapniowych lub leki regulujące równowagę wodno-elektrolitową (patrz punkt 4.4).

Terapia zastępcza hormonami tarczycy

Analogi somatostatyny mogą wpływać na czynność tarczycy (patrz punkt 4.4). Dlatego zaleca się monitorowanie czynności tarczycy i monitorowanie kliniczne podczas jednoczesnego stosowania terapii zastępczej hormonami tarczycy, ponieważ może to prowadzić do zaburzeń czynności tarczycy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania paltusotyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ na reprodukcję w odniesieniu do ekspozycji u człowieka (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Palsonify w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy paltusotyna/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie paltusotyny/metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionych piersią noworodków/dzieci. Podczas leczenia produktem Palsonify należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu paltusotyny na płodność u ludzi. Chociaż w badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu na krycie ani płodność, u samic szczura zgłaszano zmiany parametrów reprodukcyjnych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Palsonify nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem paltusotyny były następujące działania ze strony układu żołądkowo-jelitowego: biegunka (18%), ból w jamie brzusznej (7%), nudności (5%) i dyskomfort w jamie brzusznej (3%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo paltusotyny oceniano u 169 dorosłych osób w dwóch randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych.

Łącznie paltusotynę podawano 233 pacjentom z akromegalią we wszystkich badaniach fazy II i III oraz otwartych badaniach kontynuacyjnych (ang. *open label extension*, OLE). Mediana czasu trwania leczenia paltusotyną u pacjentów z akromegalią wynosiła 65,4 tygodnia (zakres: 0,7 do 244,3 tygodnia).

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania z wykorzystaniem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia metabolizmu	hiperglikemia	często

i odżywiania	zmniejszony apetyt	często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	często
	zawroty głowy	niezbyt często
Zaburzenia serca	bradykardia zatokowa ^a	często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	bardzo często
	ból w jamie brzusznej	często
	nudności	często
	dyskomfort w jamie brzusznej	często
	rozdęcie jamy brzusznej	często
	wymioty	często
Zaburzenia wątroby i przewodów żółciowych	kamica żółciowa	często
	kamień w drogach żółciowych	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysejcie	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	często

^a Bradykardia zatokowa obejmuje terminy preferowane: bradykardia zatokowa i bradykardia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Bradykardia

Zdarzenia w postaci bradykardii występowały u 6% pacjentów leczonych paltusotyną, były bezobjawowe i nie prowadziły do przerwania podawania produktu leczniczego. Zdarzenia te występowały zarówno u pacjentów z bradykardią w wywiadzie, jak i bez bradykardii w wywiadzie: zdarzenia te występowały w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia i nie obserwowano wyraźnej zależności od dawki. Średnie zmniejszenie częstości pracy serca wynosiło 6 uderzeń na minutę (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym

W randomizowanych badaniach klinicznych kamica żółciowa występowała po 6-9 miesiącach od rozpoczęcia leczenia paltusotyną. Spośród wszystkich pacjentów stosujących paltusotynę w ramach programu lekowego kamica żółciowa wystąpiła u 4,7%, a kamienie w drogach żółciowych u 0,4%. Wśród pacjentów nieleczonych wcześniej ligandem receptora stomatostatyny kamicę żółciową zgłaszano u 8,3% (2/24) pacjentów. U żadnego z pacjentów nie doszło do stałego przerwania leczenia paltusotyną z powodu kamicy żółciowej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit

Większość działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch miesięcy od wdrożenia leczenia paltusotyną i żadne nie było poważne; mediana czasu trwania tych działań wynosiła od 4 do 12 dni. Większość działań niepożądanych miała charakter łagodny, żadne nie było ciężkie i działania te ustępowały w miarę leczenia. U żadnego z pacjentów nie doszło do trwałego przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących działań związanych z przedawkowaniem; nie zaobserwowano żadnych przypadków przedawkowania u pacjentów leczonych paltusotyną. Z badań na zwierzętach wynika, że skutkiem przedawkowania może być bradykardia lub podwyższone

ciśnienie. W razie podejrzenia przedawkowania należy rozpocząć leczenie wspomagające stosowane w postępowaniu w przypadku produktu leczniczego mogącego powodować bradykardię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi, kod ATC: H01CB06

Mechanizm działania

Podobnie jak naturalny hormon somatostatyna (SST) paltusotyna wykazuje silne działanie hamujące wydzielanie GH i IGF-1. Paltusotyna wywiera swoje działanie farmakologiczne poprzez wysoce selektywne wiązanie (>4000 razy) z receptorem somatostatyny 2 (SST2) i wykazuje niewielkie powinowactwo do innych podtypów receptora SST lub nie wykazuje go wcale. Paltusotyna hamuje akumulację cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP) poprzez aktywację ludzkiego SST2 przy średnim stężeniu leku (agonisty), co powoduje półmaksymalną odpowiedź (EC_{50}) wynoszącą 0,25 nM.

Działanie farmakodynamiczne

Paltusotyna powoduje istotne obniżenie, a w wielu przypadkach normalizację, stężeń IGF-1 i GH u pacjentów z akromegalią.

Elektrofizjologia serca

Przy ekspozycji na dawkę 4,6-krotnie większą od dawki terapeutycznej paltusotyny 60 mg nie obserwowano klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QTc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo paltusotyny w leczeniu osób dorosłych z akromegalią ustalono w dwóch randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych fazy III (PATHFND-2 i PATHFND-1).

Badanie PATHFND-2

Do tego trwającego 24 tygodnie badania (PATHFND-2) włączono 111 dorosłych pacjentów z akromegalią, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia farmakologicznego i pozostawali bez kontroli biochemicznej w momencie randomizacji. Pacjenci nie byli wcześniej leczeni farmakologicznie lub nie otrzymywali terapii w ciągu ostatnich 4 miesięcy przed badaniem przesiewowym (nieleczeni farmakologicznie), albo otrzymywali monoterapię ligandem receptora somatostatyny takim jak oktreotyd lub lanreotyd, który został wypłukany z ich organizmu na etapie badania przesiewowego (ang. *washout*). Stężenie IGF-1 musiało wynosić $\geq 1,3 \times \text{GGN}$ w przypadku osób nieleczonych farmakologicznie i $\geq 1,1 \times \text{GGN}$ z co najmniej 30% wzrostem IGF-1 na etapie badań przesiewowych w przypadku pacjentów po wypłukaniu leku. Pacjentów randomizowano do grupy paltusotyny (N=54) lub placebo (N=57) w 24-tygodniowym okresie leczenia. Dawka początkowa wynosiła 20 mg na dobę przez 2 tygodnie, a podczas wizyty po 2 tygodniach mogła zostać zwiększona do 40 mg na dobę pod warunkiem dobrej tolerancji. W tygodniu 6 dawka mogła zostać zwiększona do 60 mg raz na dobę, jeśli dawka 40 mg była dobrze tolerowana i w zależności od stanu kontroli biochemicznej, a poziom IGF-1 w tygodniu 4 wynosił $>0,9 \times \text{GGN}$. Zmniejszanie dawki było dozwolone w dowolnym momencie w randomizowanej fazie z kontrolą placebo, jeśli dawka nie była dobrze tolerowana. Po tygodniu 12 dawka pozostawała niezmienną do końca randomizowanego, kontrolowanego okresu badania (tydzień 24).

Pięćdziesiąt trzy procent (53%) pacjentów stanowiły kobiety; 52% pacjentów było rasy białej, 31% było pochodzenia azjatyckiego, 3% stanowiły osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie, 9% było rasy innej, a w przypadku 5% rasa była nieznana. Średni wiek w momencie włączenia do badania wynosił 47 lata (9% pacjentów było w wieku 65 lat i starszych). Średni czas trwania akromegalii od momentu rozpoznania wynosił 87 miesięcy; 89% pacjentów przeszło leczenie operacyjne przysadki, a średni czas trwania akromegalii przed włączeniem do badania wynosił 75 miesięcy. Ogólne średnie wyjściowe stężenie IGF-1 wynosiło $2,3 \times \text{GGN}$ u pacjentów nieleczonych farmakologicznie i $1,5 \times \text{GGN}$ u pacjentów po wypłukaniu leku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy został osiągnięty; kontrolę biochemiczną (poziom IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{GGN}$) w tygodniu 24 uzyskano u 55,6% pacjentów leczonych paltusotyną w porównaniu z 5,3% pacjentów otrzymujących placebo (wartość $p < 0,0001$).

Oprócz osiągnięcia pierwszorzędowego punktu końcowego paltusotyna spowodowała statystycznie istotne (wartość $p < 0,0001$) obniżenie IGF-1 do prawidłowego poziomu zarówno u pacjentów nieleczonych farmakologicznie (42,5%), jak i u pacjentów po wypłukaniu leku (92,9%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, niezależnie od historii leczenia (tabela 2).

Analiza zmiany stężenia IGF-1 od wartości wyjściowej do tygodnia 24 wykazała, że podczas gdy średni wyjściowy poziom IGF-1 $\times \text{GGN}$ był spójny w grupach paltusotyny i placebo (odpowiednio 2,0 i 2,2), paltusotyna spowodowała statystycznie istotną różnicę (wartość $p < 0,0001$) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, a także zarówno w grupach nieleczonych farmakologicznie, jak i po wypłukaniu leku (tabela 2).

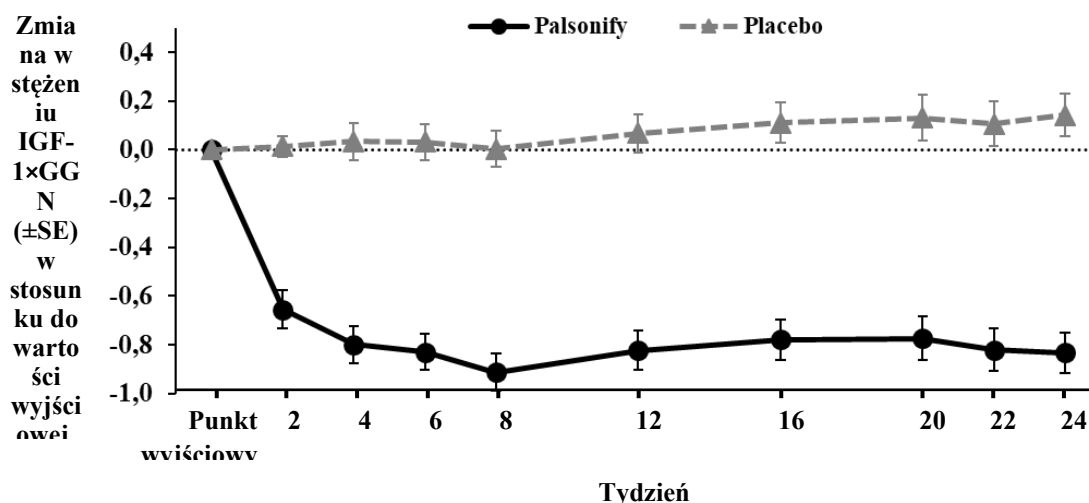
Tabela 2. Badanie PATHFND-2 – ogólne wyniki dotyczące skuteczności na podstawie poziomu IGF-1

Normalizacja IGF-1	Paltusotyna (N=54)	Placebo (N=57)	Wartość p
Odsetek pacjentów, u których uzyskano stężenie IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{GGN}$ w tygodniu 24, n (%)	30 (55,6%)	3 (5,3%)	<0,0001
Nieleczeni farmakologicznie lub wcześniej leczeni n/N (%)	17/40 (42,5%)	1/42 (2%)	<0,0001
Nieleczeni farmakologicznie, n/N (%)	5/22 (22,7%)	1/24 (4,2%)	0,1509
Wcześniej leczeni, n/N (%)	12/18 (66,7%)	0/18 (0)	<0,0001
Po wypłukaniu leku, n/N (%)	13/14 (92,9%)	2/15 (13,3%)	<0,0001
Zmiana w stężeniu IGF-1 w stosunku do wartości wyjściowej	Paltusotyna (N=54)	Placebo (N=57)	Wartość p
Zmiana w stężeniu IGF-1 w tygodniu 24 w stosunku do wartości wyjściowej ($\times \text{GGN}$), średnia LS (SE)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	<0,0001
Nieleczeni farmakologicznie lub wcześniej leczeni, średnia LS (SE)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	<0,0001
Nieleczeni farmakologicznie, średnia LS (SE)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	<0,0001
Wcześniej leczeni, średnia LS (SE)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	<0,0001
Po wypłukaniu leku, średnia LS (SE)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	<0,0001

Stężenie IGF-1 w tygodniu 24 jako średnia ostatnich 2 pomiarów wykonanych w tygodniu 22 i 24. Gdy brakowało jednego z ostatnich dwóch pomiarów IGF-1, wykorzystano jedną wartość. Tydzień 24

stanowi koniec randomizowanej, kontrolowanej placebo części badania; jeżeli pacjent otrzymywał leczenie doraźne, pod uwagę brano ostatnią ocenę przed zastosowaniem leczenia doraźnego. IGF-1 = insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor-1*), LS = średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*), SE = błąd standardowy (ang. *standard error*), GGN = górna granica normy

Leczenie paltusotyną spowodowało około 37% zmniejszenie stężenia IGF-1 do końca tygodnia 4 od rozpoczęcia leczenia i utrzymywało się do końca okresu leczenia (rys. 1).



Rys.11. Badanie PATHFND-2 – średnia LS ($\pm$ SE) zmiana stężenia IGF-1 ($\times$ GGN) w stosunku do punktu wyjściowego dla wszystkich pacjentów wg wizyty

Populacja obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów w oparciu o metodę imputacji wielokrotnej.

IGF-1 = insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor-1*), LS = średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*), GGN = górna granica normy.

Analiza czasu do wystąpienia odpowiedzi od randomizacji wykazała, że u 59% pacjentów leczonych paltusotyną uzyskano normalizację stężenia IGF-1 w porównaniu do 9% w grupie otrzymującej placebo. Normalizacja stężenia IGF-1 wystąpiła w większości przypadków w trakcie pierwszych 4 tygodni leczenia. Wyniki te są spójne z analizą pierwszorzędnego punktu końcowego, która wykazała utrzymującą się odpowiedź u większości pacjentów leczonych paltusotyną do końca tygodnia 24.

Tabela 3. Badanie PATHFND-2 – odsetek pacjentów z IGF-1 < 1,3 $\times$ GGN

IGF-1 < 1,3 $\times$ GGN	Paltusotyna (N=54)	Placebo (N=57)	Wartość p
Odsetek pacjentów, u których uzyskano stężenie IGF-1 $\leq$ 1,3 $\times$ GGN w tygodniu 24, n (%)	36 (66,7%)	8 (14%)	<0,0001
Nieleczeni farmakologicznie lub wcześniej leczeni n/N (%)	22/40 (55%)	4/42 (9,5%)	<0,0001
Nieleczeni farmakologicznie, n/N (%)	8/22 (36,4%)	2/24 (8,3%)	0,0495
Wcześniej leczeni, n/N (%)	14/18 (77,8%)	2/18 (11,1%)	0,0001
Po wypłukaniu leku, n/N (%)	14/14 (100%)	4/15 (26,7%)	<0,0001

Stężenie IGF-1 w tygodniu 24 jako średnia ostatnich 2 pomiarów wykonanych w tygodniu 22 i 24. Gdy brakowało jednego z ostatnich dwóch pomiarów IGF-1, wykorzystano jedną wartość. Tydzień 24 stanowi koniec randomizowanej, kontrolowanej placebo części badania; jeżeli pacjent otrzymywał leczenie doraźne, pod uwagę brano ostatnią ocenę przed zastosowaniem leczenia doraźnego.

IGF-1 = insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor-1*), GGN = górna granica normy.

Zgodnie z mechanizmem działania paltusotyny docelowe poziomy GH $<1,0$ ng/ml uzyskano u 57,4% pacjentów leczonych paltusotyną w porównaniu z 17,5% pacjentów otrzymujących placebo (wartość $p < 0,0001$) w tygodniu 24 (tabela 4).

Tabela 4. Badanie PATHFND-2 – odsetek pacjentów z GH $<1,0 \times$ GGN

GH $<1,0 \times$ GGN	Paltusotyna (N=54)	Placebo (N=57)	Wartość p
Odsetek pacjentów, u których uzyskano poziom GH $\leq 1,0 \times$ GGN w tygodniu 22, n (%)	31 (57,4%)	10 (17,5%)	$<0,0001$
Nieleczeni farmakologicznie lub wcześniej leczeni n/N (%)	21/40 (52,5%)	3/42 (7,1%)	$<0,0001$
Nieleczeni farmakologicznie, n/N (%)	8/22 (36,4%)	1/24 (4,2%)	0,0148
Wcześniej leczeni, n/N (%)	13/18 (72,2%)	2/18 (11,1%)	0,0005
Po wypłukaniu leku, n/N (%)	10/14 (71,4%)	7/15 (46,7%)	0,3297

GH = hormon wzrostu (ang. *growth hormone*), GGN = górna granica normy.

W badaniu PATHFND-2 mierzono nasilenie objawów klinicznych w odniesieniu do 7 pozycji związanych z akromegalią (ból głowy, ból stawów, pocenie się, zmęczenie, osłabienie nóg, obrzęk oraz drętwienie lub mrowienie) przy użyciu dzienniczka objawów akromegalii (ang. *acromegaly symptom diary*, ASD), z punktacją każdej pozycji w zakresie od 0 (brak objawów) do 10 (najgorsze objawy). Wstępny zakres progowy charakteryzujący znaczącą zmianę u pacjenta w odniesieniu do całkowitego wyniku wg ASD wynosi od -4 do -6 punktów dla poprawy lub pogorszenia w stosunku do całkowitego wyniku 70. W punkcie wyjściowym objawy u wszystkich pacjentów miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Zmiana całkowitego wyniku wg ASD od wartości wyjściowej do tygodnia 24 wskazuje na statystycznie istotną poprawę o -2,669 u pacjentów leczonych paltusotyną w porównaniu z pogorszeniem o 2,754 u pacjentów otrzymujących placebo (wartość $p = 0,0039$). U pacjentów nieleczonych farmakologicznie lub wcześniej leczonych, którzy otrzymywali paltusotynę, wynik wg ASD wykazał poprawę o -4,187 w porównaniu z pogorszeniem o 0,163 u pacjentów otrzymujących placebo. Spośród pacjentów po wypłukaniu leku ci, którzy otrzymywali paltusotynę, wykazywali poprawę o -1,610 w porównaniu z pogorszeniem o 5,777 u osób otrzymujących placebo (tabela 5).

Tabela 5. Zmiana w stosunku do punktu wyjściowego w tygodniu 24 w całkowitym wyniku wg ASD w badaniu PATHFND-2

	Paltusotyna (N=54)	Placebo (N=57)	Różnica w leczeniu (95% CI)	Wartość p
Zmiana w całkowitym wyniku wg ASD w stosunku do punktu wyjściowego w tygodniu 24				
Średnia LS (SE)	-2,669 ($\pm 1,422$)	2,754 ($\pm 1,364$)	-5,423 (-9,070, -1,776)	0,0039
Nieleczeni farmakologicznie lub wcześniej leczeni	-4,187 ($\pm 1,605$)	0,163 ($\pm 1,565$)	-4,349 (-8,831, 0,132)	0,0570
Nieleczeni farmakologicznie	-3,189 ($\pm 1,976$)	2,669 ($\pm 1,848$)	-5,868 (-11,336, -0,380)	0,0367
Wcześniej leczeni	-5,344 ($\pm 2,547$)	-3,381 ($\pm 2,621$)	-1,963 (-9,44, 5,518)	0,5967
Po wypłukaniu leku	-1,610 ($\pm 2,209$)	5,777 ($\pm 2,054$)	-7,387 (-13,638, -1,137)	0,0224

Tydzień 24 stanowi koniec randomizowanej, kontrolowanej placebo części badania; jeżeli pacjent otrzymywał leczenie doraźne, pod uwagę brano ostatnią ocenę przed zastosowaniem leczenia doraźnego. Całkowity wyjściowy wynik wg ASD to suma średniej tygodniowej w dniu 1 lub przed

nim, a całkowity powyższiowy wynik wg ASD to suma średniej tygodniowej w dniu zaplanowanej wizyty lub przed nią, włącznie z datą wizyty, w odniesieniu do 7 pozycji (ból głowy, ból stawów, pocenie się, zmęczenie, osłabienie nóg, obrzęk oraz drętwienie lub mrowienie).

W punkcie wyjściowym średni całkowity wynik wg ASD wynosi 17,48 w grupie paltusotyny i 15,54 w grupie placebo.

ASD = dzienniczek objawów akromegalii (ang. *acromegaly symptom diary*, ASD), CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*), LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*), SE = błąd standardowy (ang. *standard error*).

Wyniki dotyczące zmian w punktacji poszczególnych pozycji ASD od wartości wyjściowej do tygodnia 24 dla wszystkich pacjentów wykazały w odniesieniu do wszystkich 7 pozycji trend na korzyść paltusotyny, z których 5 było istotnych statystycznie (ból głowy, pocenie się, zmęczenie, osłabienie nóg, obrzęk; $p < 0,05$).

Średnia LS ($\pm$ SE) zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia w zakresie najbardziej uciążliwych objawów wyniosła -0,553 ($\pm 0,4219$) w grupie paltusotyny i 0,357 ($\pm 0,3770$) w grupie placebo, z różnicą w leczeniu wynoszącą -0,910 (95% CI: -1,976, 0,157) na korzyść paltusotyny (nominalna wartość $p = 0,0935$).

Obserwowany profil bezpieczeństwa i tolerancji pozostał niezmieniony (patrz punkt 4.8), a trwałość klinicznych korzyści z leczenia została zachowana u pacjentów otrzymujących dawkę przez 120 tygodni w trwającym otwartym badaniu kontynuacyjnym PATHFND-2.

Badanie PATHFND-1

Do tego 36-tygodniowego badania (PATHFND-1) włączono 58 pacjentów, u których uzyskano kontrolę biochemiczną dzięki zastosowaniu leczenia ligandem receptora somatostatyny (oktreotydem lub lanreotydem) w postaci wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. U wszystkich pacjentów konieczne było uzyskanie kontroli biochemicznej (zdefiniowanej jako stężenie IGF-1 $\leq 1,0 \times$ GGN) na etapie badań przesiewowych i randomizacji. Pacjentów randomizowano do grupy paltusotyny ($N = 30$) lub placebo ($N = 28$) w 36-tygodniowym okresie leczenia. Dawka mogła być zwiększana z 40 mg do maksymalnego 60 mg w zależności od wartości IGF-1 lub zmniejszana w zależności od tolerancji. Po tygodniu 24 dawka pozostawała niezmieniona do końca randomizowanego, kontrolowanego okresu badania (tydzień 36).

Pięćdziesiąt pięć procent (55%) pacjentów stanowiły kobiety; 72% pacjentów było rasy białej, 3% było pochodzenia azjatyckiego, 5% stanowiły osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie, 12% było rasy innej, a w przypadku 7% rasa była nieznana. Średni wiek w momencie włączenia do badania wynosił 55 lat (28% pacjentów było w wieku 65 lat i starszych). Średni czas trwania akromegalii od momentu rozpoznania wynosił 155 miesięcy; 86% pacjentów przeszło leczenie operacyjne przysadki, a średni czas trwania akromegalii przed włączeniem do badania wynosił 138 miesięcy. Średnie wyjściowe stężenie IGF-1 wynosiło $0,83 \times$ GGN, ze średnim wyjściowym poziomem GH wynoszącym 0,90 ng/ml. Spośród pacjentów włączonych do badania 59% było wcześniej leczonych oktreotydem, a 41% – lanreotydem. Większość pacjentów otrzymywała umiarkowane lub wysokie dawki zatwierdzonego ligandu receptora somatostatyny przed badaniami przesiewowymi.

Pierwszorzędowy punkt końcowy został osiągnięty; kontrolę biochemiczną (stężenie IGF-1 $\leq 1,0 \times$ GGN) w tygodniu 36 uzyskano u 83,3% pacjentów leczonych paltusotyną w porównaniu z 3,6% pacjentów otrzymujących placebo (tabela 6

Tabela).

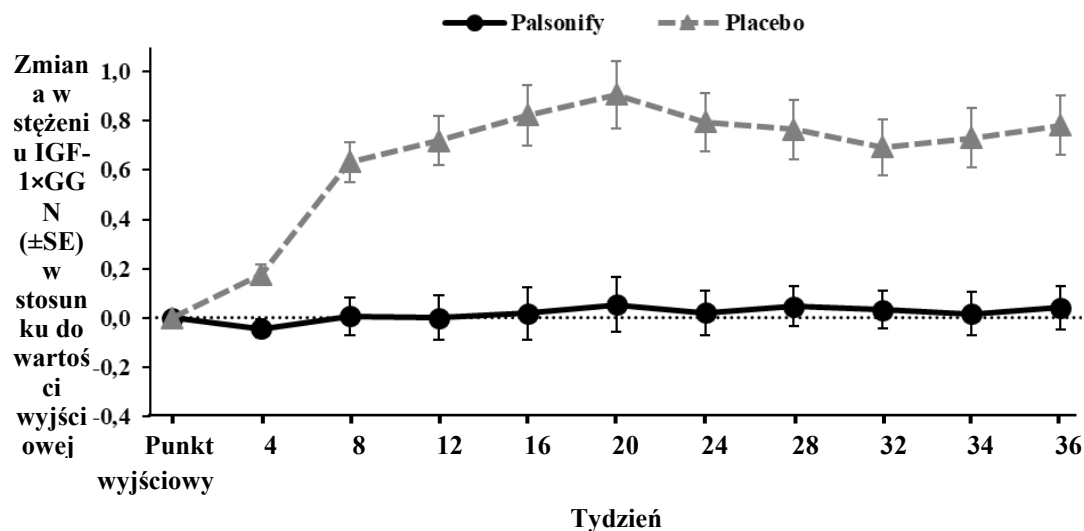
Tabela 6. Badanie PATHFND-1 – ogólne wyniki dotyczące skuteczności na podstawie stężenia IGF-1

Normalizacja IGF-1	Paltusotyna (N=30)	Placebo (N=28)	Wartość p
Odsetek pacjentów, u których uzyskano stężenie $IGF-1 \leq 1,0 \times GGN$ w tygodniu 36, n (%)	25 (83,3%)	1 (3,6%)	<0,0001
Zmiana w stężeniu IGF-1 w stosunku do wartości wyjściowej	Paltusotyna (N=30)	Placebo (N=28)	Wartość p
Zmiana w stężeniu IGF-1 w tygodniu 36 w stosunku do wartości wyjściowej ($\times GGN$), średnia LS (SE)	0,042 ($\pm 0,093$)	0,833 ($\pm 0,096$)	<0,0001

Tydzień 36 stanowi koniec randomizowanej, kontrolowanej placebo części badania; jeżeli pacjent otrzymywał leczenie doraźne, pod uwagę brano ostatnią ocenę przed zastosowaniem leczenia doraźnego.

IGF-1 = insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor-1*), LS = średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*), SE = błąd standardowy (ang. *standard error*), GGN = górna granica normy

Paltusotyna wykazała stabilne stężenie IGF-1 u pacjentów, którzy przeszli z wcześniejszej terapii ligandem receptora somatostatyny, który utrzymywał się do końca 36-tygodniowego okresu leczenia ($IGF-1 \times GGN$: $0,04 \pm 0,093$). U pacjentów randomizowanych do grupy placebo doszło natomiast do wzrostu stężenia IGF-1 ($IGF-1 \times GGN$: $0,83 \pm 0,096$) w tygodniu 36, a różnica między grupami na koniec okresu leczenia była statystycznie istotna (wartość $p < 0,0001$) (rys. 2).



Rys. 2. Badanie PATHFND-1 – średnia LS ($\pm$ SE) zmiana stężenia IGF-1 ($\times$ GGN) w stosunku do punktu wyjściowego dla wszystkich pacjentów wg wizyty

Populacja obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów w oparciu o metodę imputacji wielokrotnej.

IGF-1 = insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor-1*), LS = średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*), GGN = górna granica normy.

Zgodnie z mechanizmem działania paltusotyny docelowe stężenia GH <1,0 ng/ml uzyskano u 87% pacjentów leczonych paltusotyną w porównaniu z 28% pacjentów otrzymujących placebo (wartość $p < 0,0003$) w tygodniu 34.

W badaniu PATHFND-1 mierzono nasilenie objawów klinicznych w odniesieniu do 7 pozycji (ból głowy, ból stawów, pocenie się, zmęczenie, osłabienie nóg, obrzęk oraz drętwienie lub mrowienie) przy użyciu dzienniczka objawów akromegalii (ASD). Wstępny zakres progowy charakteryzujący znaczącą zmianę u pacjenta w odniesieniu do całkowitego wyniku wg ASD wynosi od -4 do -6 punktów dla poprawy lub pogorszenia w stosunku do całkowitego wyniku 70. W punkcie wyjściowym objawy u wszystkich pacjentów miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Zmiana całkowitego wyniku wg ASD od wartości wyjściowej do tygodnia 36 wskazuje na statystycznie istotną poprawę o -0,606 u pacjentów leczonych paltusotyną w porównaniu z pogorszeniem o 4,558 u pacjentów otrzymujących placebo (wartość $p = 0,0216$) (tabela 7).

Tabela 7. Zmiana w stosunku do punktu wyjściowego w tygodniu 36 w całkowitym wyniku wg ASD w badaniu PATHFND-1

	Paltusotyna (N=30)	Placebo (N=28)	Różnica w leczeniu (95% CI)	Wartość p
Zmiana w stosunku do punktu wyjściowego w tygodniu 36 w całkowitym wyniku wg ASD				
Średnia LS (SE)	-0,606 (±1,504)	4,558 (±1,593)	-5,164 (-9,536, -0,792)	0,0216

Tydzień 36 stanowi koniec randomizowanej, kontrolowanej placebo części badania; jeżeli pacjent otrzymywał leczenie doraźne, pod uwagę brano ostatnią ocenę przed zastosowaniem leczenia doraźnego. Całkowity wyjściowy wynik wg ASD to suma średniej tygodniowej w dniu 1 lub przed nim, a całkowity powyższy wynik wg ASD to suma średniej tygodniowej w dniu zaplanowanej wizyty lub przed nią, łącznie z datą wizyty, w odniesieniu do 7 pozycji (ból głowy, ból stawów, pocenie się, zmęczenie, osłabienie nóg, obrzęk oraz drętwienie lub mrowienie).

W punkcie wyjściowym średni całkowity wynik wg ASD wynosił 13,21 w grupie paltusotyny i 10,86 w grupie placebo.

ASD = dzienniczek objawów akromegalii (ang. *acromegaly symptom diary*, ASD), CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*), LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*), SE = błąd standardowy (ang. *standard error*).

Wyniki dotyczące zmian w punktacji poszczególnych pozycji ASD od wartości wyjściowej do tygodnia 36 dla wszystkich pacjentów wykazały w odniesieniu do wszystkich 7 pozycji trend na korzyść paltusotyny, z czego 2 pozycje były istotne statystycznie (ból stawów i drętwienie lub mrowienie; $p < 0,05$). Żaden pojedynczy element ASD nie wpłynął znacząco na ogólny całkowity wynik wg ASD, co wskazuje na poprawę i stabilizację wszystkich objawów akromegalii ocenianych u pacjentów leczonych paltusotyną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Średnia LS (±SE) zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia w zakresie najbardziej uciążliwych objawów wyniosła -0,553 (±0,360) w grupie paltusotyny i 0,617 (±0,381) w grupie placebo, z różnicą w leczeniu wynoszącą -1,147 (95% CI: -2,199, -0,094) na korzyść paltusotyny (nominalna wartość $p = 0,0935$).

Obserwowany profil bezpieczeństwa i tolerancji pozostał niezmieniony (patrz punkt 4.8), a trwałość klinicznych korzyści z leczenia została zachowana u pacjentów otrzymujących dawkę przez 120 tygodni w trwającym otwartym badaniu kontynuacyjnym PATHFND-1.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Palsonify we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U zdrowych ochotników po pojedynczej dawce doustnej mediana T_{max} wynosiła od 1,4 do 2 godzin (tabela 8). W stanie stacjonarnym, po podaniu dawki 60 mg, średnia geometryczna (geometryczny %CV) C_{max} paltusotyny wynosiła 290 (67,5) ng/ml, a średnia geometryczna (geometryczny %CV) AUC_{0-24} wynosiła 2890 (63,5) ng*h/ml. W analizie farmakokinetyki populacyjnej (PK) współczynniki kumulacji wynosiły 1,31 dla C_{max} i 1,55 dla AUC_{0-24} . Stan stacjonarny osiągany jest po 1 tygodniu. Farmakokinetyka u zdrowych ochotników jest podobna do tej u pacjentów z akromegalią.

Tabela 8. Parametry ekspozycji dla pojedynczej dawki paltusotyny podawanej na 1 godzinę przed posiłkiem

	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)

Dane przedstawiono jako średnie geometryczne (geometryczne %CV), z wyjątkiem T_{max} , którą to wartość przedstawiono jako medianę (zakres).

AUC_{0-24} = pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu od 0 do 24 godzin, C_{max} = maksymalne (szczytowe) stężenie leku w osoczu, T_{max} = czas do osiągnięcia maksymalnego (szczytowego) stężenia w osoczu po podaniu leku

Biodostępność bezwzględna paltusotyny w postaci tabletek powlekanych wynosi 51%.

Wpływ posiłku na wchłanianie doustne

W porównaniu do podawania na czczo podawanie paltusotyny z wysokotłuszczowym posiłkiem zmniejszało AUC o 85% i C_{max} o 81%. Podawanie paltusotyny z niskotłuszczowym posiłkiem zmniejszało AUC o 72%, a C_{max} o 68% (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (V_z/F) tabletek powlekanych paltusotyny wynosi 406 l. Paltusotyna wiąże się w wysokim stopniu z białkami osocza, zarówno z albuminą (>99%), jak i alfa-1-kwaśną glikoproteiną (>98%). Stosunek krwi do osocza był bliski 1.

Metabolizm

Paltusotyna jest metabolizowana głównie w wątrobie poprzez glukuronidację i utlenianie. W warunkach *in vitro* glukuronidacja była głównym szlakiem metabolizmu, w którym pośredniczyły głównie UGT1A1 i UGT1A9. Utlenianie było szlakiem drugorzędowym i było głównie katalizowane przez CYP3A4/5 z niewielkim udziałem CYP2D6. Paltusotyna jest substratem P-gp. Badania *in vitro* sugerują, że hamowanie UGT1A1 nie powinno powodować znaczącego klinicznie wzrostu ekspozycji na paltusotyne.

Eliminacja

Po osiągnięciu maksymalnego stężenia stężenie paltusotyny zmniejszało się z pozornym końcowym okresem półtrwania ($t_{1/2}$) wynoszącym 25,5 godziny, co przemawia za dawkowaniem raz na dobę. Pozorny klirens paltusotyny w postaci tabletek powlekanych wynosi 11,0 l/h.

Po doustnym podaniu znakowanej radioaktywnie paltusotyny wydalanie z kałem było dominującą drogą eliminacji z obserwowanym średnim odzyskiem całkowitej podanej radioaktywności

wynoszącym odpowiednio 90% i 3,9% w kale i moczu. Niezmieniona paltusotyna była głównym składnikiem *in excreta*.

Liniowość

Paltusotyna wykazywała proporcjonalny do dawki wzrost ekspozycji na dawki w zakresie od 20 mg do 120 mg u zdrowych uczestników. U pacjentów z akromegalią obserwowano pozornie proporcjonalne do dawki zwiększenie średnich stężeń minimalnych w stanie stacjonarnym do 60 mg raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, masa ciała, płeć, rasa i polimorfizm UGT1A1

Płeć i polimorfizm UGT1A1 nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę paltusotyny. Nie jest wymagane dostosowanie dawki paltusotyny w oparciu o te czynniki.

Z analizy farmakokinetyki populacyjnej wynika, że wiek (290 uczestników [92%] w wieku 18-65 lat i 25 uczestników w podeszłym wieku [8%], w tym 20 w wieku 65-74 lat, 5 w wieku 75-84 lat, żaden w wieku 85 lat lub więcej) nie miał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę paltusotyny.

Z analizy farmakokinetyki populacyjnej wynika, że masa ciała (średnia: 76 kg; mediana: 73 kg; zakres międzykwartyłowy: 65-85 kg; min: 45 kg; maks.: 138 kg) nie miała klinicznie znaczącego wpływu na ekspozycję na paltusotynę.

Z analizy farmakokinetyki populacyjnej wynika, że rasa (196 osób rasy białej, 12 osób rasy czarnej lub Afroamerykanów, 17 osób rasy chińskiej, 35 osób rasy japońskiej, 48 osób innej rasy i 7 osób rasy nieznanej) nie miała klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na paltusotynę.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu porównującym uczestników z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby ekspozycja na paltusotynę nie uległa zmianie. Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ klirens nerkowy ma niewielki udział w eliminacji paltusotyny u ludzi, nie przeprowadzono specjalnego badania PK u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizie farmakokinetyki populacyjnej obejmującej 279 uczestników z prawidłową czynnością nerek (eGFR ≥ 90 ml/min), 32 z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 60 do <90 ml/min) i 4 z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 30 do <60 ml/min), czynność nerek nie miała znaczącego wpływu na ekspozycję na paltusotynę. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi i schyłkowymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności ostrej i po podaniu wielokrotnym, farmakologii bezpieczeństwa, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczne działanie na reprodukcję i rozwój

W badaniach płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego szczurów w dawkach do 500 mg/kg/dzień (18-krotność dawki klinicznej 60 mg na podstawie AUC) nie zaobserwowano wpływu paltusotyny na krycie lub płodność. Jednakże samice przy tym poziomie dawki wykazywały zmniejszoną liczbę ciałek żółtych i miejsc implantacji, a także zwiększoną utratę przedimplantacyjną, co skutkowało mniejszą liczbą żywych zarodków, czego nie obserwowano przy dawkach do 75 mg/kg/dobę (5-krotność dawki klinicznej 60 mg na podstawie AUC).

Badania rozwoju embrionalno-płodowego na szczurach i królikach z zastosowaniem dawek do 500 mg/kg/dobę (w przypadku szczurów) i 75 mg/kg/dobę (w przypadku królików) nie wykazały dowodów na działanie teratogenne (do 11-krotności i 5,2-krotności dawki klinicznej 60 mg na podstawie AUC odpowiednio u szczurów i królików). U królików najwyższa dawka wykazała zwiększoną częstość poronień związaną z toksycznością dla matki (zmniejszone spożycie pokarmu i utrata masy ciała) oraz zmniejszenie średniej masy ciała płodu. Nie zaobserwowano tego przy dawce 25 mg/kg/dobę (2,9-krotność dawki klinicznej 60 mg na podstawie AUC).

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów zaobserwowano zmniejszenie masy ciała w okresie rozwoju przed- i pourodzeniowego przy 500 mg/kg/dobę, najwyższej badanej dawce. Nie stwierdzono wpływu leczenia na dojrzewanie płciowe, funkcje neurobehawioralne ani rozrodcze szczurów pierwszego pokolenia potomnego (F1) przy żadnym poziomie dawki. Wykazano wydalanie paltusotyny do mleka matki przy stosunku stężenia w mleku do stężenia w osoczu po 4 godzinach od podania dawki w 20. dniu laktacji (LD) wynoszącym od 2,4- do 3,8-krotności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kopowidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Stearynian magnezu
Manitol (E 421)

Otoczka tabletki

Palsonify 20 mg tabletki powlekane

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna (E 1518)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Palsonify 30 mg tabletki powlekane

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna (E 1518)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zgrzewana indukcyjnie, biała butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z białym zamknięciem z polipropylenu (PP) zabezpieczającym przed dziećmi.

Każda butelka zawiera 60 tabletek powlekanych i osuszający żel krzemionkowy.
Każde pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2021/001
EU/1/26/2021/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23. april 2026

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/en>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozziilaan 201
1083HN Amsterdam
Holandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – 20 mg tabletki powlekane****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Palsonify 20 mg tabletki powlekane
paltusotyina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg paltusotyiny (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne. Tabletki połykać w całości.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozziilaan 201
1083HN Amsterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2021/001 60 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Palsonify 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELCE – 20 mg tabletki powlekane****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Palsonify 20 mg tabletki
paltusotyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg paltusotyny (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki
60 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2021/001 60 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – 30 mg tabletki powlekane****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Palsonify 30 mg tabletki powlekane
paltusotyina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg paltusotyiny (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozziilaan 201
1083HN Amsterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2021/002 60 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Palsonify 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELCE – 30 mg tabletki powlekane****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Palsonify 30 mg tabletki
paltusotyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg paltusotyny (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki
60 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2021/002 60 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Palsonify 20 mg tabletki powlekane

Palsonify 30 mg tabletki powlekane

paltusotyna

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać. aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Palsonify i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem zastosowaniem leku Palsonify
3. Jak przyjmować lek Palsonify
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Palsonify
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Palsonify i w jakim celu się go stosuje

Lek Palsonify zawiera paltusotynę jako substancję czynną. Lek oddziałuje na receptor naturalnego hormonu w organizmie zwanego somatostatyną, który hamuje wydzielanie hormonu wzrostu przez guz przysadki mózgowej.

Lek Palsonify stosowany jest w leczeniu akromegalii u osób dorosłych.

Akromegalia jest rzadko występującym schorzeniem. Najczęściej jest ono spowodowane niezłośliwym guzem w małym gruczole w mózgu (zwanym przysadką mózgową). Guz ten powoduje, że gruczoł wydziela zbyt dużo hormonu wzrostu. Nadmierna ilość hormonu wzrostu powoduje występowanie objawów, takich jak powiększone dłonie lub stopy, ból głowy, nadmierne pocenie się, drętwienie dłoni i stóp, zmęczenie i ból stawów.

Substancja czynna leku Palsonify, paltusotyna, blokuje wydzielanie hormonu wzrostu przez przysadkę mózgową poprzez przyłączanie się do docelowych receptorów somatostatyny. Oczekuje się, że poprawi to objawy akromegalii.

2. Informacje ważne przed przyjęciem zastosowaniem leku Palsonify

Kiedy nie przyjmować stosować leku Palsonify

jeśli pacjent ma uczulenie na paltusotynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Palsonify należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeżeli u pacjenta występują:

- Problemy z sercem: lek Palsonify może wpływać na częstość pracy serca (patrz punkt 2, Lek Palsonify a inne leki).
- Problemy z pęcherzykiem żółciowym: lek Palsonify może powodować powstawanie kamieni żółciowych (objawiające się nagłym bólem w prawym nadbrzuszu, nagłym bólem w prawym barku lub między łopatkami, zażółceniem skóry lub gałek ocznych lub jasnym stolcem).
- Cukrzyca: lek Palsonify może wpływać na stężenie cukru we krwi. Może dojść do zwiększenia stężenia cukru we krwi. Z tego powodu lekarz może zalecić monitorowanie stężenia cukru we krwi i leczenie cukrzycy (patrz punkt 2, Lek Palsonify a inne leki).
- Stwierdzony kiedykolwiek niedobór witaminy B12. Ponieważ leki działające na receptor somatostatyny mogą powodować obniżenie stężenia witaminy B12 we krwi, lekarz może zalecić okresowe kontrole stężenia witaminy B12 w trakcie leczenia lekiem Palsonify.

Monitorowanie w trakcie leczenia

Guzy przysadki mózgowej, które wytwarzają zbyt duże ilości hormonu wzrostu i prowadzą do akromegalii, czasem zwiększają swoje rozmiary, powodując ciężkie powikłania, takie jak zaburzenia widzenia. Lekarz będzie obserwować pacjenta, czy nie występują u niego objawy rozrostu guza w trakcie leczenia lekiem Palsonify. Jeżeli pojawią się cechy rozrostu guza, lekarz może przepisać inny lek.

Lekarz będzie regularnie sprawdzać czynność tarczycy w trakcie leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie stosować tego leku u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Nie wiadomo, czy jest on bezpieczny i skuteczny w tej grupie wiekowej.

Lek Palsonify a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy poinformować lekarza w przypadku stosowania dowolnego z wymienionych poniżej leków, gdyż ich aktywność lub związane z nimi działania niepożądane mogą ulec zmianie podczas równoczesnego przyjmowania z lekiem Palsonify. Jeśli pacjent przyjmuje wymienione poniżej leki, może być konieczna zmiana dawki tych leków przez lekarza:

- leki określane mianem beta-blokerów (np. atenolol, metoprolol, karwedilol, nebiwołol) i glikozydów nasercowych (np. digoksyna), stosowane w leczeniu podwyższonego ciśnienia krwi lub chorób serca;
- fluoksetyna (lek przeciwdepresyjny)
- dekstrometorfan (środek przeciwkaszlowy)
- takrolimus (lek stosowany w celu zapobieżenia odrzuceniu przeszczepu)
- insulina i inne leki stosowane w leczeniu cukrzycy

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu następujących leków, ponieważ mogą one zmniejszać skuteczność leku Palsonify poprzez zmniejszenie jego stężenia we krwi:

- karbamazepina i fenytoina (stosowane w leczeniu drgawek i padaczki)
- apalutamid (stosowany w leczeniu raka prostaty)
- efawirenz (stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV)
- prednizon (stosowany w celu hamowania układu odpornościowego)

- lanzoprazol i podobne leki (stosowane do kontrolowania lub zmniejszania wydzielania kwasu żołądkowego)

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu następujących leków, ponieważ mogą one zmniejszać skuteczność leku Palsonify. Jeśli pacjent przyjmuje wymienione poniżej leki, może być konieczna zmiana dawki tych leków przez lekarza:

- cyklosporyna (lek stosowany w celu zapobieżenia odrzuceniu przeszczepu, a także w leczeniu ciężkich chorób skórnych oraz ciężkiego zapalenia gałki ocznej i stawów)

Jeżeli pacjent nie jest pewien, czy powyższe informacje go dotyczą, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować leku Palsonify w okresie ciąży.

Nie wiadomo, czy lek Palsonify przenika do mleka matki. Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Palsonify.

W trakcie leczenia kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Palsonify nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak przyjmować lek Palsonify

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Palsonify jest dostępny w postaci powlekanych tabletek stosowanych doustnie. Jeśli pacjent przyjmuje lek na akromegalię po raz pierwszy, zalecana początkowa dawka to 20 mg raz na dobę. Jeśli nie jest to pierwszy raz, kiedy pacjent przyjmuje lek na akromegalię, zalecana dawka początkowa to 40 mg raz na dobę.

Lekarz sprawdzi objawy i poziom substancji zwanej insulinopodobnym czynnikiem wzrostu po co najmniej 2 do 4 tygodniach leczenia, aby skontrolować odpowiedź organizmu pacjenta. W razie potrzeby lekarz może zwiększyć dawkę do 60 mg raz na dobę.

Lekarz może tymczasowo zmniejszyć dawkę o 20 mg w zależności od tego, jak dobrze pacjent toleruje leczenie. Lekarz może tymczasowo zwiększyć dawkę paltusotyny ze względu na jej jednoczesne stosowanie z innymi lekami (patrz punkt 2, Lek Palsonify a inne leki).

Lek należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Lek należy przyjmować na pusty żołądek, co najmniej 6 godzin po posiłku (np. po nocy) i co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Palsonify

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Palsonify należy przerwać stosowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Palsonify

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Pominiętą dawkę należy pominąć, a następnie przyjąć kolejną dawkę jak zwykle następnego dnia.

Przerwanie przyjmowania leku Palsonify

Nie należy przerywać stosowania tego leku bez wcześniejszej rozmowy z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może przerwać leczenie lekiem Palsonify do czasu ustąpienia objawów i/lub zmniejszyć przyjmowaną przez pacjenta dawkę.

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- Biegunka

Częste (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 10 osób)

- Wysokie stężenie glukozy we krwi (hiperglikemia)
- Zmniejszony apetyt
- Ból głowy
- Wolny rytm serca (bradykardia zatokowa)
- Ból brzucha
- Nudności
- Dyskomfort w jamie brzusznej
- Opuchlizna brzucha (rozdęcie jamy brzusznej)
- Wymioty
- Kamienie żółciowe (kamica żółciowa)
- Utrata włosów (łysienie)
- Zmęczenie

Niezbyt częste (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 100 osób)

- Kamienie w drogach żółciowych
- Zawroty głowy

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Palsonify

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Bez specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Palsonify

- Substancją czynną leku jest paltusotyna (w postaci chlorowodorku paltusotyny).

Palsonify 20 mg tabletki powlekane zawierają 20 mg paltusotyny.

Palsonify 30 mg tabletki powlekane zawierają 30 mg paltusotyny.

- Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: kopowidon, celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, krzemionka koloidalna bezwodna, stearynian magnezu, manitol (E 421).

Otoczka tabletki:

Palsonify 20 mg tabletki powlekane: Hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), triacetyna (E 1518), tlenek żelaza żółty (E 172), tlenek żelaza czerwony (E 172).

Palsonify 30 mg tabletki powlekane: Hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), triacetyna (E 1518), tlenek żelaza żółty (E 172).

Jak wygląda lek Palsonify i co zawiera opakowanie

Palsonify 20 mg tabletki powlekane to różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o długości 16 mm i szerokości 8 mm, z wytłoczonym napisem „PAL” po jednej stronie i „20” po drugiej stronie.

Palsonify 30 mg tabletki powlekane to żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o długości 18 mm i szerokości 9 mm, z wytłoczonym napisem „PAL” po jednej stronie i „30” po drugiej stronie.

Tabletki powlekane Palsonify 20 mg i 30 mg są dostępne w plastikowych butelkach z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i zgrzewanych indukcyjnie.

Każda butelka zawiera 60 tabletek powlekanych i osuszający żel krzemionkowy.

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

Barbara Strozzi laan 201

1083HN Amsterdam

Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do innych witryn internetowych o chorobach rzadkich i sposobach leczenia.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.