

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palsonify 20 mg filmovertrukne tabletter
Palsonify 30 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Palsonify 20 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg paltusotin (som paltusotinhydrochlorid).

Palsonify 30 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg paltusotin (som paltusotinhydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Palsonify 20 mg filmovertrukne tabletter

Lyserøde, bikonvekse, ovale filmovertrukne tabletter, 16 mm lange og 8 mm brede, præget med "PAL" på den ene side og "20" på den anden side.

Palsonify 30 mg filmovertrukne tabletter

Gule, bikonvekse, ovale filmovertrukne tabletter, 18 mm lange og 9 mm brede, præget med "PAL" på den ene side og "30" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Palsonify er indiceret til medicinsk behandling af voksne patienter med akromegali.

4.2 Dosering og administration

Dosering

For medicinsk naive patienter er den anbefalede startdosis 20 mg Palsonify oralt én gang dagligt i 2 uger, og hvis dosis er veltolereret, skal dosis øges til 40 mg én gang dagligt. Efter 2 til 4 uger med Palsonify 40 mg én gang dagligt kan dosis, hvis 40 mg er veltolereret, øges til 60 mg baseret på insulinlignende væksthormon-1 (IGF-1)-niveauer eller kliniske tegn og symptomer.

For ikke-medicinsk naive patienter er den anbefalede startdosis 40 mg Palsonify oralt én gang dagligt. Efter 2 til 4 uger med Palsonify 40 mg én gang dagligt kan dosis øges til 60 mg én gang dagligt baseret på IGF-1-niveauer eller kliniske tegn og symptomer.

Afhængigt af tolerabiliteten (se pkt. 4.8) kan dosis midlertidigt reduceres med 20 mg. Når bivirkningerne er normaliseret, kan paltusotin genoptages ved den tidligere dosis.

Overvågningen af IGF-1-niveauer og vurderingen af symptomer skal foretages periodisk i henhold til lægens skøn. Normalisering af IGF-1-niveauer kan kræve en længere behandlingstid hos patienter med høje IGF-1-niveauer ved baseline. Hos patienter med forhøjede IGF-1-niveauer ved baseline (f.eks. $\geq 2,5 \times$ øvre normalgrænse [ULN]), især medicinsk naive patienter, skal en mere regelmæssig revurdering af benefit/risk-forholdet for behandlingen som monoterapi overvejes.

Glemte dosis

Hvis den daglige dosis af Palsonify glemmes, skal patienten have besked på ikke at tage den glemte dosis og fortsætte med den næste planlagte dosis.

Lægemiddelinteraktioner

Potent induktor af CYP3A4/5, UGT1A1 og P-gp

I tilfælde af administration sammen med potente induktorer (f.eks. carbamazepin) kan dosen af paltusotin, baseret på IGF-1-niveauer og patientens sikkerhed, øges op til tre gange den terapeutiske dosis uden at overskride 120 mg dagligt (se pkt. 4.5).

Moderat eller svag induktor af CYP3A4/P-gp

I tilfælde af administration sammen med moderate (f.eks. efavirenz) eller svage (f.eks. prednison) induktorer kan dosen af paltusotin, baseret på IGF-1-niveauer og patientens sikkerhed, øges uden at overskride 120 mg dagligt (se pkt. 4.5).

Protonpump hæmmere (PPI)

I tilfælde af administration sammen med PPI'er (f.eks. lansoprazol, omeprazol) kan dosen af paltusotin øges op til to gange den terapeutiske dosis baseret på IGF-1-niveauer og patientens sikkerhed (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

En dosisjustering er ikke nødvendig baseret på alder (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

En dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

En dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Palsonifys sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Dette lægemiddel skal sluges helt sammen med et glas vand på tom mave mindst 6 timer efter et måltid (f.eks. efter faste natten over) og mindst 1 time før et måltid.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tumorudvidelse

Da væksthormon (growth hormone, GH)-secernerende hypofysetumorer indimellem kan udvide sig og medføre alvorlige komplikationer (f.eks. synsfeltdfekter), er det afgørende, at alle patienter overvåges nøje. Er der tegn på tumorudvidelse, kan der tilrådes alternative procedurer.

Kvinder i den fertile alder

De terapeutisk fordele ved en reduktion af GH-niveauer og normalisering af IGF-1-koncentrationen hos kvinder med akromegali kan potentielt genoprette fertiliteten. Om nødvendigt skal kvinder i den fertile alder rådes til at anvende sikker kontraception under behandling med paltusotin (se pkt. 4.6).

Kardiovaskulære abnormiteter

Hjerteledningsabnormiteter og andre EKG-forandringer, såsom PR-intervalforlængelse og bradykardi, er forekommet under behandling med paltusotin i kliniske studier (se pkt. 4.8). Disse EKG-forandringer kan forekomme hos patienter med akromegali. Dosisjusteringer af samtidigt anvendte lægemidler, der har bradykardivirkninger (f.eks. betablokkere), kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Galdeblærelaterede hændelser

Palsonify kan hæmme galdeblærens kontraktilitet og mindske galdesecretionen, hvilket kan føre til galdesten eller galdegrød. Kolelitis og komplikationer derfra er blevet rapporteret ved brug af paltusotin (se pkt. 4.8). Hvis der er mistanke om komplikationer med kolelitis, skal evaluering og relevant behandling igangsættes, og det skal afgøres, om behandlingen med paltusotin skal fortsættes, under hensyntagen til benefit/risk-forholdet.

Glucosemetabolisme

På grund af virkningen på GH, glukagon og insulin kan paltusotin påvirke glucosereguleringen. Der blev rapporteret hyperglykæmi hos patienter behandlet med Palsonify i kliniske studier (se pkt. 4.8). Blodglucoseniveauet skal overvåges, når Palsonify-behandlingen påbegyndes, eller dosen ændres, og antidiabetika skal justeres i henhold hertil (se pkt. 4.5).

Unormal tyreoidfunktion

Somatostatinanaloger kan undertrykke sekretionen af tyreoidestimulerende hormon (TSH), hvilket kan føre til hypothyroidisme. Periodisk vurdering af tyreoidfunktion (TSH og total og/eller fri T4) anbefales under behandling med paltusotin (se pkt. 4.5).

Ernæring

Somatostatinanaloger kan ændre absorptionen af fedt fra kosten hos nogle patienter.

B12-vitaminmangel

Nedsatte niveauer af B12-vitamin er observeret hos patienter behandlet med somatostatinanaloger. B12-vitamniveauet under behandling med Palsonify bør overvåges, hvis det er klinisk indiceret.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Stoffer, der kan reducere plasmakoncentrationen af paltusotin

Potente induktorer af flere enzymer og transportere (CYP3A4/5, UGT1A1 og P-gp)

Et klinisk studie hos raske forsøgspersoner viste, at carbamazepin, en potent induktor af CYP3A4/5, UGT1A1 og P-gp, reducerede paltusotins C_{\max} og AUC med henholdsvis cirka 40 % og 70 % efter administration af 60 mg paltusotin. Administration af paltusotin sammen med potente induktorer kan derfor reducere det terapeutiske respons.

I tilfælde af administration sammen med potente induktorer (f.eks. carbamazepin) kan dosen af paltusotin, baseret på IGF-1-niveauer og patientens sikkerhed, øges op til tre gange den terapeutiske dosis uden at overskride 120 mg dagligt (se pkt. 4.2).

Moderate eller svage induktorer af CYP3A4/P-gp

Baseret på den observerede 70 % reduktion i eksponering for paltusotin efter en potent induktor (carbamazepin), forventes en mindre reduktion i eksponering efter en moderat eller svag induktor. Administration af paltusotin sammen med en moderat (f.eks. efavirenz) eller svag (f.eks. prednison) CYP3A4/P-gp-induktor kan derfor reducere den terapeutiske respons, og en dosisjustering kan være nødvendig i henhold til den kliniske respons.

I tilfælde af administration sammen med moderate (f.eks. efavirenz) eller svage (f.eks. prednison) CYP3A4/P-gp-induktorer kan dosen af paltusotin, baseret på IGF-1-niveauer og patientens sikkerhed, øges uden at overskride 120 mg dagligt (se pkt. 4.2).

Protonpump hæmmere

Et klinisk studie hos raske forsøgspersoner viste, at PPI'er forårsagede dosisafhængige reduktioner i paltusotins AUC på cirka 20 % og 40 % efter doser af paltusotin på henholdsvis 20 mg og 60 mg.

Administration af paltusotin sammen med PPI'er viste en dosisafhængig reduktion i eksponering for paltusotin, som dermed kan reducere det terapeutiske respons, og en dosisjustering kan være nødvendig i henhold til det kliniske respons.

I tilfælde af administration sammen med PPI'er (f.eks. lansoprazol, omeprazol) kan dosen af paltusotin øges op til to gange den terapeutiske dosis baseret på IGF-1-niveauer og patientens sikkerhed (se pkt. 4.2).

Ciclosporin

Et klinisk studie udført hos raske forsøgspersoner viste, at eksponeringen for paltusotin blev \leq to gange forøget efter administration af 200 mg ciclosporin. En dosisjustering af paltusotin er ikke nødvendig.

Virkninger af paltusotin på farmakokinetikken af andre lægemidler

Ciclosporin

I et klinisk studie hos raske forsøgspersoner forårsagede 40 mg paltusotin cirka 50 % og 35 % reduktioner i henholdsvis C_{\max} og AUC for ciclosporin i fuldblod. Administration af paltusotin sammen med ciclosporin førte til en reduktion i ciclosporins biotilgængelighed.

Det kan være nødvendigt at justere dosen af ciclosporin for at opretholde terapeutiske niveauer. For ciclosporin skal anbefalingerne vedrørende overvågning af terapeutiske lægemidler følges.

CYP3A4-substrater

I et klinisk studie hos raske forsøgspersoner forårsagede 60 mg paltusotin en cirka 30 % stigning i AUC for midazolam, et CYP3A4-substrat. Dosisjusteringer for CYP3A4-substrater uden et snævert terapeutisk indeks er ikke nødvendige. Der anbefales forsigtighed og passende overvågning, hvis

paltusotin administreres sammen med et CYP3A4-substrat med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. tacrolimus).

CYP2D6-substrater

In vitro er paltusotin en hæmmer af CYP2D6 (se pkt. 5.2). Der rådes til forsigtighed, hvis paltusotin administreres sammen med et CYP2D6-substrat (f.eks. carvedilol, nebivolol, metoprolol, fluoxetin eller dextromethorphan). Der blev ikke udført nogen kliniske lægemiddelinteraktionsstudier. Dosisjusteringer for CYP2D6-substrater er ikke nødvendige.

P-gp substrater

In vitro er paltusotin en hæmmer af P-gp (se pkt. 5.2). Der rådes til forsigtighed, hvis paltusotin administreres sammen med et P-gp-substrat med snævert terapeutisk indeks (f.eks. digoxin). Der blev ikke udført nogen kliniske lægemiddelinteraktionsstudier. Dosisjusteringer for P-gp-substrater er ikke nødvendige.

Metformin

Et klinisk studie med raske frivillige viste, at administration af metformin sammen med paltusotin førte til en reduktion i metformineksponeringen med 22 %, C_{\max} med 39 %. Det kliniske resultat anses for relevant, da dette resultat ikke forventes, baseret på *in vitro*-fund af MATE-hæmning fra paltusotin. Ikke desto mindre anses ændringen i metformineksponering ikke for at være klinisk signifikant. Derfor er dosisjustering ikke nødvendig.

Farmakodynamiske interaktioner

Antidiabetika

Dosisjusteringer af insulin og antidiabetika kan være nødvendige, når paltusotin administreres samtidigt (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulære lægemidler

Dosisjustering af lægemidler med bradykardi-virkninger, såsom betablokkere og calciumkanal-blokkere eller midler til kontrol af væske- og elektrolytbalancen, kan være nødvendig (se pkt. 4.4).

Thyroideahormonerstatningsterapi

Somatostatinanaloger kan påvirke tyreoidafunktionen (se pkt. 4.4). Derfor anbefales overvågning af tyreoidafunktionen og klinisk overvågning ved samtidig behandling med tyreoidahormonerstatningsterapi, da det kan medføre tyreoida-ubalance.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af paltusotin til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger ved human eksponering hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Palsonify undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om paltusotin/metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at paltusotin/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med Palsonify.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om paltusotins virkning på fertiliteten. Selvom der ikke blev identificeret nogen virkning på parring eller fertilitet i dyreforsøg, blev ændringer i reproduktionsparametre rapporteret hos hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Palsonify påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Mave-tarm-symptomer som diarré (18 %), abdominalsmerter (7 %), kvalme (5 %) og abdominalt ubehag (3 %) var de hyppigst rapporterede bivirkninger med paltusotin.

Tabel over bivirkninger

Paltusotins sikkerhed blev evalueret hos 169 voksne med akromegali i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier.

I alt blev 233 patienter eksponeret for paltusotin i alle fase II- og III-studier samt åbne forlængelsesstudier (open label extension, OLE) af akromegali. Medianvarigheden af behandlingen med paltusotin hos patienter med akromegali var 65,4 uger (interval: 0,7 til 244,3 uger).

Bivirkningerne er anført i henhold til MedDRA-systemorganklasse (SOC) og hyppighed efter den følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældnen ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Metabolisme og ernæring	Hyperglykæmi	Almindelig
	Nedsat appetit	Almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Ikke almindelig
Hjerte	Sinusbradykardi ^a	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig
	Abdominalsmerter	Almindelig
	Kvalme	Almindelig
	Abdominalt ubehag	Almindelig
	Udspilet abdomen	Almindelig
	Opkastning	Almindelig
Lever og galdeveje	Kolelitis	Almindelig
	Galdesten	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Alopeci	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Almindelig

^a Sinusbradykardi omfatter de foretrukne termer: sinusbradykardi og bradykardi.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bradykardi

Hændelser med bradykardi forekom hos 6 % af patienterne behandlet med paltusotin, var asymptomatiske og førte ikke til seponering af lægemidlet. Hændelserne forekom hos patienter med og uden bradykardi i anamnesen, forekom i de første tre måneder af behandlingen og havde ingen klar dosissammenhæng. Den gennemsnitlige reduktion i hjertefrekvensen var 6 slag pr. minut (bpm) (se pkt. 4.4).

Galdeblærelaterede bivirkninger

I randomiserede studier opstod kolelitisias mellem 6 og 9 måneder efter start af paltusotin. Hos alle patienter eksponeret for paltusotin i det kliniske udviklingsprogram forekom kolelitisias hos 4,7 % og galdesten hos 0,4 %. Hos patienter, der ikke tidligere havde modtaget somatostatinreceptorligandbehandlinger, blev kolelitisias rapporteret hos 8,3 % (2/24) af patienterne. Ingen patienter fik seponeret paltusotin som følge af kolelitisias (se pkt. 4.4).

Mave-tarm-kanalen

De fleste bivirkninger i mave-tarm-kanalen opstod inden for de første to måneder efter påbegyndelse af paltusotin, alle var ikke alvorlige og havde en medianvarighed på mellem 4 og 12 dage. Hovedparten af bivirkningerne var lette, ingen var svære og de bedredes ved fortsat behandling. Der var ingen seponeringer som følge af bivirkninger i mave-tarm-kanalen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen kliniske data om virkninger forbundet med overdosering, og der er ikke observeret nogen tilfælde af overdosering med paltusotin. Dyreforsøg indikerer, at bradykardi eller hypertension kan opstå som følge af overdosering. Hvis der er mistanke om overdosering, skal potentiel bradykardi behandles understøttende med et lægemiddel ved håndteringen af overdoseringen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypofyse- og hypothalamus-hormoner og analoger, ATC-kode: H01CB06

Virkningsmekanisme

Tilsvarende det naturlige hormon somatostatin (SST) udviser paltusotin en potent undertrykkelse af GH- og IGF-1-sekretion. Paltusotin udøver sin farmakologiske aktivitet via særdeles selektiv binding (> 4.000 gange) til somatostatinreceptor 2 (SST2) og udviser ringe eller ingen affinitet for andre SST-receptorundertyper. Paltusotin hæmmer akkumulation af cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP) via human SST2-aktivering med en gennemsnitlig lægemiddelkoncentration (agonistkoncentration), der medfører en effektiv koncentration 50 % (EC50) på 0,25 nM.

Farmakodynamisk virkning

Paltusotin reducerer betydeligt og normaliserer i mange tilfælde IGF-1- og GH-niveauer hos patienter med akromegali.

Hjerte-elektrofysiologi

Ved 4,6 gange eksponeringen for den terapeutiske dosis paltusotin på 60 mg blev der ikke observeret klinisk betydningsfuld forlængelse af QTc-intervallet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Paltusotins virkning og sikkerhed til medicinsk behandling af voksne med akromegali blev fastlagt i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske fase III-studier med parallelle grupper (PATHFNDR-2 og PATHFNDR-1).

Studiet PATHFNDR-2

Dette 24-ugers studie (PATHFNDR-2) inkluderede 111 voksne patienter med akromegali, som ikke fik medicinsk behandling og var biokemisk ukontrollerede ved randomisering. Patienterne havde enten ikke tidligere fået medicinsk behandling eller havde ingen behandling fået inden for de foregående 4 måneder før screening (ikke medicinsk behandlet) eller havde fået, og havde gennemgået udvaskning af somatostatinreceptor-ligandmonoterapi med octreotid eller lanreotid under screening (udvaskning). IGF-1-niveauerne skulle være $\geq 1,3 \times \text{ULN}$ for dem, der ikke blev medicinsk behandlet, og $\geq 1,1 \times \text{ULN}$ med mindst 30 % stigning i IGF-1 under screeningsperioden for de patienter, der havde gennemgået udvaskning. Patienterne blev randomiseret til at få enten paltusotin (N=54) eller placebo (N=57) i behandlingsperioden på 24 uger. Startdosen var 20 mg/dag i løbet af 2 uger, og dosen kunne øges til 40 mg/dag ved besøget ved uge 2 efter bekræftelse af tolerabilitet. Ved uge 6 kunne dosen øges til 60 mg én gang dagligt, hvis 40 mg dosis blev tolereret i acceptabel grad og baseret på biokemisk kontrol, og hvis IGF-1 ved uge 4 var $> 0,9 \times \text{ULN}$. Dosisnedtitrering var tilladt når som helst under den randomiserede kontrolfase af studiet, hvis dosis ikke blev tolereret. Efter uge 12 blev dosis opretholdt indtil slutningen af den randomiserede kontrollerede periode af studiet (uge 24).

53 % af patienterne var kvinder, 52 % var hvide, 31 % asiatiske, 3 % sorte eller afroamerikanere, 9 % andet og 5 % af ukendt etnisk oprindelse. Gennemsnitsalderen ved inklusion var 47 år (9 % var ≥ 65 år). Den gennemsnitlige tidsperiode siden diagnosen akromegali var 87 måneder, hvor 89 % af patienterne gennemgik hypofysekirurgi inden for en gennemsnitlig tidsperiode på 75 måneder før studiedeltagelse. Den samlede gennemsnitlige IGF-1 ved baseline var $2,3 \times \text{ULN}$ hos de patienter, der ikke blev medicinsk behandlet, og $1,5 \times \text{ULN}$ hos de patienter, der havde gennemgået udvaskning.

Det primære endepunkt blev opfyldt, idet 55,6 % af patienterne, der fik paltusotin, opnåede biokemisk kontrol (IGF-1-niveau $\leq 1,0 \times \text{ULN}$) ved uge 24 sammenlignet med 5,3 % af de placebobehandlede patienter (p-værdi $< 0,0001$).

Ud over at opnå det primære endepunkt fremkaldte paltusotin statistisk signifikante (p-værdi $< 0,0001$) reduktioner af IGF-1 til normale niveauer hos både ikke-medicinsk behandlede patienter (42,5 %) og udvaskningspatienter (92,9 %) sammenlignet med placebobehandlede patienter, uanset tidligere behandlingsanamnese (tabel 2).

En analyse af ændringen fra baseline i IGF-1 til uge 24 viste, at paltusotin, selvom gennemsnitlige IGF-1 $\times \text{ULN}$ -niveauer ved baseline stemte overens i paltusotin- og placebogruppen (henholdsvis 2,0 og 2,2), resulterede i en statistisk signifikant forskel (p-værdi $< 0,0001$) sammenlignet med placebobehandlede patienter blandt alle patienter samt i både den ikke-medicinsk behandlede gruppe og gruppen med udvaskning (tabel 2).

Tabel 2: Studiet PATHFNDR-2: Samlede virkningsresultater baseret på IGF-1-niveauer

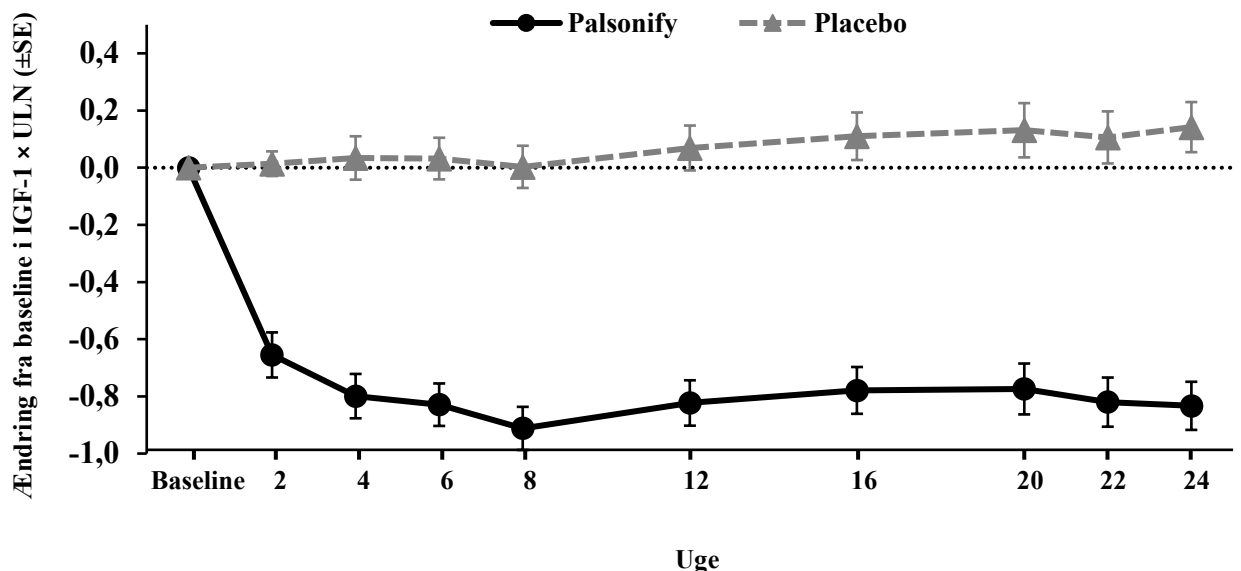
IGF-1-normalisering	paltusotin (N=54)	placebo (N=57)	p-værdi
Andel af patienter, der opnåede IGF-1 niveau $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ ved uge 24, n (%)	30 (55,6 %)	3 (5,3 %)	$< 0,0001$

Ikke medicinsk behandlet eller tidligere behandlet, n/N (%)	17/40 (42,5 %)	1/42 (2 %)	< 0,0001
Medicinsk naive, n/N (%)	5/22 (22,7 %)	1/24 (4,2 %)	0,1509
Tidligere behandlet, n/N (%)	12/18 (66,7 %)	0/18 (0)	< 0,0001
Udvaskning, n/N (%)	13/14 (92,9 %)	2/15 (13,3 %)	< 0,0001
Ændring fra baseline i IGF-1	paltusotin (N=54)	placebo (N=57)	p-værdi
Ændring fra baseline i IGF-1 ved uge 24 (x ULN), LS-gennemsnit (SE)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	< 0,0001
Ikke medicinsk behandlet eller tidligere behandlet, LS-gennemsnit (SE)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	< 0,0001
Medicinsk naive, LS-gennemsnit (SE)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	< 0,0001
Tidligere behandlet, LS-gennemsnit (SE)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	< 0,0001
Udvaskning, LS-gennemsnit (SE)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	< 0,0001

IGF-1 ved uge 24 er baseret på gennemsnittet af de sidste 2 målinger af IGF-1 indsamlet ved uge 22 og 24. Hvis en af de to sidste IGF-1-målinger manglede, blev der brugt en enkelt værdi. Uge 24 er afslutningen på den randomiserede kontrollerede del af studiet. Hvis en patient har fået nødmedicin, anvendes den sidste vurdering før nødmedicinen.

IGF-1 = insulinlignende vækstfaktor-1, LS = mindste kvadrater, SE = standardfejl, ULN = øvre normalgrænse.

Behandling med paltusotin førte til en reduktion på cirka 37 % i IGF-1 4 uger efter påbegyndelse af behandlingen, som blev opretholdt til slutningen af behandlingsperioden (figur 1).



Figur 11: Studiet PATHFND-2: LS-gennemsnitsændring (±SE) IGF-1 (x ULN) fra baseline efter besøg for alle patienter

Populationen omfatter alle randomiserede patienter baseret på multiple imputationsmetoder.

IGF-1 = insulinlignende vækstfaktor-1, LS = mindste kvadrater, SE = standardfejl, ULN = øvre normalgrænse.

En analyse af tid til respons fra randomisering viste, at 59 % af patienterne behandlet med paltusotin opnåede IGF-1-normalisering sammenlignet med 9 % i placebogruppen i løbet af studiet. De fleste hændelser med IGF-1-normalisering forekom i de første 4 uger af behandlingen. Disse resultater

stemmer overens med den primære endepunktsanalyse, som viste fortsat respons hos de fleste patienter behandlet med paltusotin frem til udgangen af uge 24.

Tabel 3: Studiet PATHFNDR-2: Andelen af patienter med IGF-1 < 1,3 × ULN

IGF-1 < 1,3 × ULN	paltusotin (N=54)	placebo (N=57)	p-værdi
Andelen af patienter, der opnåede IGF-1-niveau < 1,3 × ULN ved uge 24, n (%)	36 (66,7 %)	8 (14 %)	<0,0001
Ikke medicinsk behandlet eller tidligere behandlet, n/N (%)	22/40 (55 %)	4/42 (9,5 %)	<0,0001
Medicinsk naive, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	2/24 (8,3 %)	0,0495
Tidligere behandlet, n/N (%)	14/18 (77,8 %)	2/18 (11,1 %)	0,0001
Udvaskning, n/N (%)	14/14 (100 %)	4/15 (26,7 %)	<0,0001

IGF-1 ved uge 24 er baseret på gennemsnittet af de sidste 2 målinger af IGF-1 indsamlet ved uge 22 og 24. Hvis en af de to sidste IGF-1-målinger manglede, blev der brugt en enkelt værdi. Uge 24 er afslutningen på den randomiserede kontrollerede del af studiet. Hvis en patient har fået nødmedicin, anvendes den sidste vurdering før nødmedicinen.

IGF-1 = insulinlignende væksthormon, ULN = øvre normalgrænse.

I overensstemmelse med paltusotins virkningsmekanisme blev målniveauer for GH på < 1,0 ng/ml opnået hos 57,4 % af patienterne behandlet med paltusotin sammenlignet med 17,5 % hos placebobehandlede patienter (p-værdi < 0,0001) ved uge 24 (tabel 4).

Tabel 4: Studiet PATHFNDR-2: Andelen af patienter med GH < 1,0 × ULN

GH < 1,0 × ULN	paltusotin (N=54)	placebo (N=57)	p-værdi
Andelen af patienter, der opnåede GH < 1,0 × ULN ved uge 22, n (%)	31 (57,4 %)	10 (17,5 %)	<0,0001
Ikke medicinsk behandlet eller tidligere behandlet, n/N (%)	21/40 (52,5 %)	3/42 (7,1 %)	<0,0001
Medicinsk naive, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	1/24 (4,2 %)	0,0148
Tidligere behandlet, n/N (%)	13/18 (72,2 %)	2/18 (11,1 %)	0,0005
Udvaskning, n/N (%)	10/14 (71,4 %)	7/15 (46,7 %)	0,3297

GH = væksthormon, ULN = øvre normalgrænse.

Studiet PATHFNDR-2 målte sværhedsgraden af kliniske symptomer for 7 punkter, der er forbundet med akromegali (hovedpine, ledsmerter, svedtendens, træthed, svaghed i benene, hævelse og følelseløshed eller snurren), ved brug af dagbogen over akromegalisymptomer (acromegaly symptoms diary, ASD), hvor scoren for de enkelte punkter lå i intervallet fra 0 (ingen symptomer) til 10 (værste symptomer). Et foreløbigt tærskelværdiinterval til karakterisering af meningsfuld ændring hos den individuelle patient for total ASD er en ændring på -4 til -6 point for forbedring eller forværring ud af en samlet score på 70. Ved baseline viste patienterne lette til moderate symptomer. Ændringen fra baseline til uge 24 i total ASD-score viser en statistisk signifikant forbedring på -2,669 for de paltusotinbehandlede patienter sammenlignet med en forværring på 2,754 for placebobehandlede patienter (p-værdi = 0,0039). Hos patienter, der ikke havde fået medicinsk behandling eller som havde fået tidligere behandling, som fik paltusotin, viste ASD-scoren en forbedring på -4,187 sammenlignet med en forværring på 0,163 hos placebobehandlede patienter. Hos udvaskningspatienter viste de patienter, der fik paltusotin, en forbedring på -1,610 sammenlignet med en forværring på 5,777 hos dem, der fik placebo (tabel 5).

Tabel 5: Ændring fra baseline til uge 24 i total ASD-score i studiet PATHFNDR-2

	paltusotin (N=54)	placebo (N=57)	Behandlingsforske 1 (95 % CI)	p-værdi
Ændring fra baseline i total ASD-score til uge 24				
LS-gennemsnit (SE)	-2,669 (±1,422)	2,754 (±1,364)	-5,423 (-9,070; -1,776)	0,0039
Ikke medicinsk behandlet eller tidligere behandlet	-4,187 (±1,605)	0,163 (±1,565)	-4,349 (-8,831; 0,132)	0,0570
Medicinsk naive	-3,189 (±1,976)	2,669 (±1,848)	-5,868 (-11,336; -0,380)	0,0367
Tidligere behandlet	-5,344 (±2,547)	-3,381 (±2,621)	-1,963 (-9,44; 5,518)	0,5967
Udvaskning	-1,610 (±2,209)	5,777 (±2,054)	-7,387 (-13,638; -1,137)	0,0224

Uge 24 er afslutningen på den randomiserede kontrollerede del af studiet. Hvis en patient har fået nødmedicin, anvendes den sidste vurdering før nødmedicinen. Total ASD ved baseline er summen af det ugentlige gennemsnit på eller før dag 1, og samlet ASD efter baseline er summen af det ugentlige gennemsnit på eller før den planlagte besøgsdato, inklusive besøgsdatoen, for 7 punkter (hovedpine, ledsmerter, svedtendens, træthed, svaghed i benene, hævelse og følelseløshed eller snurren). Ved baseline var den gennemsnitlige totale ASD-score 17,48 i paltusotingruppen og 15,54 i placebogruppen.

ASD = Dagbog over akromegalisymptomer, CI = konfidensinterval, LS = mindste kvadrater, SE = standardfejl.

Resultater efter ændring i score for de enkelte punkter i ASD fra baseline til uge 24 for alle patienter viste for alle 7 punkter en tendens til fordel for paltusotin, hvoraf 5 var statistisk signifikante (hovedpine, svedtendens, træthed, svaghed i benene, hævelse, $p < 0,05$).

Ændringen i LS-gennemsnit (±SE) fra baseline til behandlingsafslutning for de mest generende symptomer var -0,553 (±0,4219) i paltusotingruppen og 0,357 (±0,3770) i placebogruppen, med en behandlingsforskel på -0,910 (95 % CI: -1,976; 0,157) til fordel for paltusotin (nominel $p = 0,0935$).

Den observerede sikkerheds- og tolerabilitetsprofil forblev uændret (se pkt. 4.8), og varigheden af de kliniske behandlingsfordele blev opretholdt hos patienter, der blev doseret i 120 uger i det igangværende OLE-studie PATHFNDR-2.

Studiet PATHFNDR-1

Dette 36-ugers studie (PATHFNDR-1) inkluderede 58 patienter, der var biokemisk kontrollerede med depotinjektioner af octreotid- eller lanreotid-somatostatinreceptor-ligandbehandling. Alle patienter skulle være biokemisk kontrollerede (defineret som IGF-1-niveauer $\leq 1,0 \times$ ULN) under screening og ved randomisering. Patienterne blev randomiseret til at få enten paltusotin (N=30) eller placebo (N=28) i den behandlingsperiode på 36-uger. Dosen kunne titreres fra 40 mg til maksimalt 60 mg baseret på IGF-1-værdien eller reduceres afhængigt af tolerabilitet. Efter uge 24 blev dosis af paltusotin opretholdt indtil slutningen af den randomiserede kontrollerede periode (uge 36).

55 % af patienterne var kvinder, 72 % var hvide, 3 % asiatiske, 5 % sorte eller afroamerikanere, 12 % andet, 7 % af ukendt etnisk oprindelse. Gennemsnitsalderen ved indskrivning var 55 år (28 % var ≥ 65 år). Den gennemsnitlige tidsperiode siden diagnosen akromegali var 155 måneder, hvor 86 % af patienterne gennemgik hypofysekirurgi inden for en gennemsnitlig tidsperiode på 138 måneder før studiedeltagelse. Gennemsnitlig IGF-1 ved baseline var $0,83 \times$ ULN med et gennemsnitligt GH-niveau ved baseline på 0,90 ng/ml. Af de inkluderede patienter var 59 % blevet behandlet med octreotid tidligere, og 41 % var blevet behandlet med lanreotid tidligere. De fleste patienter, der blev inkluderet, var på de mellemste eller høje doser af godkendt somatostatinreceptor-ligandbehandling før screening.

Det primære endepunkt blev opfyldt, idet 83,3 % af patienterne, der fik paltusotin, opretholdt biokemisk kontrol (IGF-1-niveau $\leq 1,0 \times \text{ULN}$) ved uge 36 sammenlignet med 3,6 % af de placebobehandlede patienter (tabel 6).

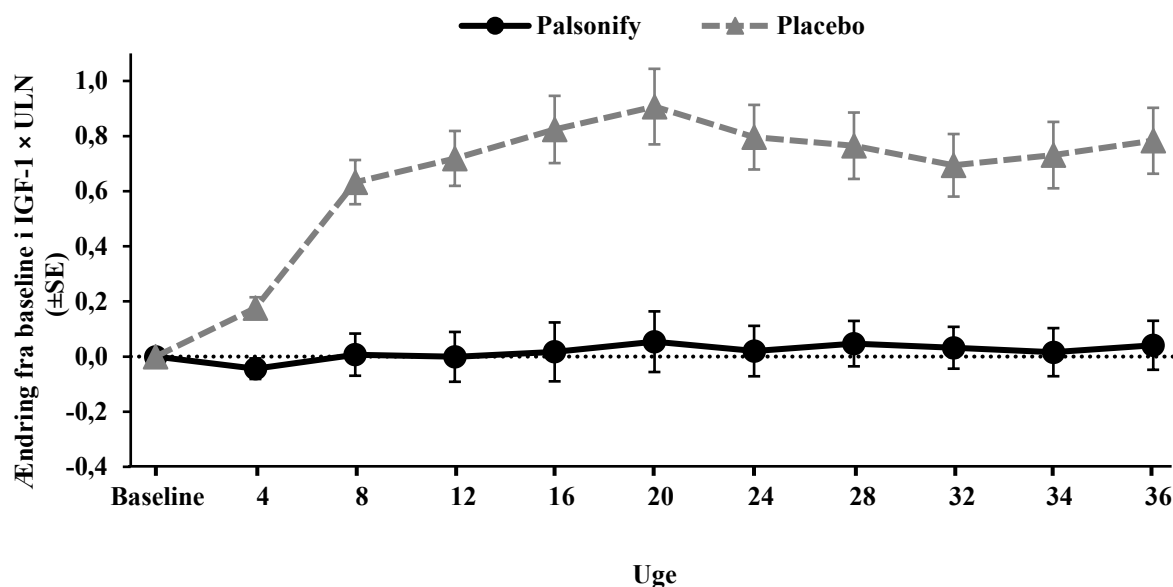
Tabel 6: Studiet PATHFND-1: Samlede virkningsresultater baseret på IGF-1-niveauer

IGF-1-normalisering	paltusotin (N=30)	placebo (N=28)	p-værdi
Andelen af patienter, der opretholdt respons for IGF-1 ved uge 36 ($\leq 1,0 \times \text{ULN}$), n (%)	25 (83,3 %)	1 (3,6 %)	<0,0001
Ændring fra baseline i IGF-1	paltusotin (N=30)	placebo (N=28)	p-værdi
Ændring fra baseline i IGF-1 ved uge 36 ($\times \text{ULN}$) LS-gennemsnit (SE)	0,042 ($\pm 0,093$)	0,833 ($\pm 0,096$)	<0,0001

Uge 36 er afslutningen på den randomiserede kontrollerede del af studiet. Hvis en patient har fået nødmedicin, anvendes den sidste vurdering før nødmedicinen.

IGF-1 = insulinlignende vækstfaktor-1, LS = mindste kvadrater, SE = standardfejl, ULN = øvre normalgrænse.

Paltusotin viste stabile IGF-1-niveauer hos patienter, der skiftede fra tidligere somatostatinreceptorligandbehandling, som blev opretholdt til og med slutningen af behandlingsperioden på 36 uger (IGF-1 $\times \text{ULN}$: $0,04 \pm 0,093$). Til sammenligning viste patienter, der blev randomiseret til placebo, en stigning i IGF-niveauer (IGF-1 $\times \text{ULN}$: $0,83 \pm 0,096$) ved uge 36, og forskellen mellem grupperne ved afslutningen af behandlingsperioden var statistisk signifikant (p-værdi < 0,0001) (figur 2).



Figur 2: Studiet PATHFND-1: LS-gennemsnitsændring (±SE) IGF-1 (× ULN) fra baseline efter besøg for alle patienter

Populationen omfatter alle randomiserede patienter baseret på multiple imputationsmetoder. IGF-1 = insulinlignende vækstfaktor-1, LS = mindste kvadrater, SE = standardfejl, ULN = øvre normalgrænse.

Mål-GH-niveauer på < 1,0 ng/ml blev opretholdt hos 87 % af patienterne, der var kontrolleret ved baseline, hos de paltusotinbehandlede patienter sammenlignet med 28 % hos placebobehandlede patienter (p-værdi < 0,0003) ved uge 34.

Studiet PATHFNR-1 målte sværhedsgrad for kliniske symptomer på akromegali for 7 punkter (hovedpine, ledsmerter, svedtendens, træthed, svaghed i benene, hævelse og følelsesløshed eller snurren) ved hjælp af ASD. Et foreløbigt tærskelværdiinterval til karakterisering af meningsfuld ændring hos den individuelle patient for total ASD er en ændring på -4 til -6 point for forbedring eller forværring ud af en samlet score på 70. Ved baseline viste patienterne lette til moderate symptomer. Ændringen fra baseline til uge 36 i total ASD-score viste en forbedring på -0,606 for de paltusotinbehandlede patienter sammenlignet med en forværring på 4,558 for placebobehandlede patienter (p-værdi = 0,0216) (tabel 7).

Tabel 7: Ændring fra baseline til uge 36 i total ASD-score i studiet PATHFNR-1

	paltusotin (N=30)	placebo (N=28)	Behandlingsforske l (95 % CI)	p-værdi
Ændring fra baseline til uge 36 i total ASD score				
LS gennemsnit (SE)	-0,606 (±1,504)	4,558 (±1,593)	-5,164 (-9,536; - 0,792)	0,0216

Uge 36 er afslutningen på den randomiserede kontrollerede del af studiet. Hvis en patient har fået nødmedicin, anvendes den sidste vurdering før nødmedicinen. Total ASD ved baseline er summen af det ugentlige gennemsnit på eller før dag 1, og samlet ASD efter baseline er summen af det ugentlige gennemsnit på eller før den planlagte besøgsdato, inklusive besøgsdatoen, for 7 punkter (hovedpine, ledsmerter, svedtendens, træthed, svaghed i benene, hævelse og følelsesløshed eller snurren). Ved baseline var den gennemsnitlige totale ASD-score 13,21 i paltusotiningruppen og 10,86 i placebogruppen.

ASD = Dagbog over akromegalisymptomer, CI = konfidensinterval, LS = mindste kvadrater, SE = standardfejl.

Resultater efter ændring i score for de enkelte punkter i ASD fra baseline til uge 36 viste for alle 7 punkter en tendens til fordel for paltusotin, hvoraf 2 var statistisk signifikante (ledsmerter og følelsesløshed eller snurren, p-værdi < 0,05). Intet enkeltstående ASD-punkt påvirkede i overvejende grad den samlede totale ASD-score, hvilket indikerer, at der var forbedring og stabilisering for alle akromegalisymptomer evalueret hos patienter behandlet med paltusotin sammenlignet med placebobehandlede patienter.

LS-gennemsnitsændringen (±SE) fra baseline til behandlingsafslutning for de mest generende symptomer var -0,530 (±0,360) i paltusotiningruppen og 0,617 (±0,381) i placebogruppen, med en behandlingsforskel på -1,147 (95 % CI: -2,199; -0,094) til fordel for paltusotin (nominel p = 0,0335).

Den observerede sikkerheds- og tolerabilitetsprofil forblev uændret (se pkt. 4.8), og varigheden af de kliniske behandlingsfordele blev opretholdt hos patienter, der blev doseret i 120 uger i det igangværende OLE-studie PATHFNR-1.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Palsonify i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af akromegali (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Hos raske frivillige lå medianværdien af T_{max} efter en enkelt oral dosis i intervallet fra 1,4 til 2,0 timer (tabel 8). Ved steady-state efter en dosis på 60 mg var det geometriske gennemsnit (geometrisk %CV) af C_{max} for paltusotin 290 (67,5) ng/ml, og det geometriske gennemsnit (geometrisk %CV) af AUC_{0-24} var 2.890 (63,5) ng*t/ml. I den populationsfarmakokinetiske analyse var akkumulationsforholdene 1,31 for C_{max} og 1,55 for AUC_{0-24} . Steady-state nås efter 1 uge. Farmakokinetikken hos raske frivillige svarer til farmakokinetikken hos patienter med akromegali.

Tabel 8: Eksponeringsparametre for en enkeltdosis paltusotin, når det administreres med 1 times faste efter dosis

	20 mg	40 mg	60 mg
C_{max} (ng/ml)	80,7 (54)	153 (36)	258 (51)
AUC_{0-24} (ng*t/ml)	651 (53)	1.310 (41)	2.370 (45)
T_{max} (t)	1,4 (0,8-4,0)	1,5 (1,5-4,0)	2,0 (1,0-4,0)

Data vises som geometriske gennemsnit (geometrisk %CV) undtagen T_{max} , som vises som median (interval).

AUC_{0-24} = arealet under kurven over plasmakoncentration versus tid fra 0 til 24 timer, C_{max} = maksimal (top) koncentration af lægemiddel i plasma, T_{max} = tid til at nå maksimal (top) plasmakoncentration efter lægemiddeladministration

Den absolutte biotilgængelighed af paltusotin filmovertrukne tabletter er 51 %.

Virkningen af mad på oral optagelse

Sammenlignet med administration i fastende tilstand reducerede administration af paltusotin sammen med et måltid med højt fedtindhold AUC med 85 % og C_{max} med 81 %. Administration af paltusotin sammen med et måltid med lavt fedtindhold reducerede AUC med 72 % og C_{max} med 68 % (se pkt. 4.2).

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen (V_z/F) af paltusotin filmovertrukne tabletter er 406 l. Paltusotin er i høj grad bundet til plasmaproteiner, både til albumin (> 99 %) og α -1-syre-glykoprotein (> 98 %). Blod/plasma-forholdet var tæt på 1.

Metabolisme

Paltusotin metaboliseres primært i leveren via glukuronidering og oxidation. *In vitro* var glukuronidering den vigtigste metaboliske reaktionsvej og er primært medieret af UGT1A1 og UGT1A9. Oxidation var en sekundær reaktionsvej og blev primært katalyseret af CYP3A4/5 med et mindre bidrag fra CYP2D6. Paltusotin er et P-gp-substrat. *In vitro*-studier tyder på, at hæmning af UGT1A1 ikke forventes at give klinisk betydningsfuld stigning i eksponering for paltusotin.

Elimination

Efter maksimale koncentrationer blev opnået, faldt paltusotinkoncentrationen med en tilsyneladende terminal halveringstid ($t_{1/2}$) på 25,5 timer, hvilket understøtter dosering én gang dagligt. Den tilsyneladende clearance for paltusotin filmovertrukne tabletter er 11,0 l/t.

Efter oral administration af radioaktivt mærket paltusotin var udskillelse med fæces den dominerende eliminationsvej med observeret gennemsnitlig genfinding af den samlede administrerede radioaktivitet

på 90 % og 3,9 % i henholdsvis afføring og urin. Uændret paltusotin var en væsentlig komponent i fæces.

Linearitet

Paltusotin viste dosisproportionale stigninger i eksponeringer for doser i intervallet fra 20 mg til 120 mg hos raske deltagere. Tilsyneladende dosisproportionale stigninger blev observeret ved gennemsnitlige steady-state dalkoncentrationer op til 60 mg én gang dagligt hos patienter med akromegali.

Særlige populationer

Alder, legemsvægt, køn, etnisk oprindelse og UGT1A1-polymorfi

Køn og UGT1A1-polymorfi har ikke en klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af paltusotin. Ingen dosisjusteringer af paltusotin er nødvendige baseret på disse faktorer.

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse havde alder (290 deltagere [92 %] i alderen 18-65 år og 25 ældre deltagere [8 %], herunder 20 i alderen 65-74 år, 5 i alderen 75-84 år, ingen på 85 år eller derover) ikke en klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af paltusotin.

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse havde legemsvægt (gennemsnit: 76 kg, median: 73 kg, interkvartilinterval: 65-85 kg; min.: 45 kg; maks.: 138 kg) ikke en klinisk betydningsfuld virkning på eksponering for paltusotin.

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse (196 hvide deltagere, 12 sorte eller afroamerikanske deltagere, 17 kinesiske deltagere, 35 japanske deltagere, 48 af en anden etnisk oprindelse og 7 af ukendt etnisk oprindelse) havde etnisk oprindelse ikke en klinisk betydningsfuld virkning på eksponering for paltusotin.

Nedsat leverfunktion

I et studie, der sammenlignede deltagere med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion med deltagere med normal leverfunktion, blev eksponeringen for paltusotin ikke ændret. Ingen dosisjustering er nødvendig (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Da renal clearance har et mindre bidrag til elimineringen af paltusotin hos mennesker, blev der ikke udført noget dedikeret farmakokinetisk studie hos patienter med nedsat nyrefunktion. I en populationsfarmakokinetisk analyse af 279 deltagere med normal nyrefunktion (eGFR \geq 90 ml/min), 32 med let nedsat nyrefunktion (eGFR 60 til < 90 ml/min) og 4 med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30 til < 60 ml/min) havde nyrefunktionen ikke en betydningsfuld virkning på paltusotins eksponeringer. Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom (eGFR < 30 ml/min).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter akutte eller gentagne doser, sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

I fertilitetsstudier og tidlige embryonale udviklingsstudier af rotter ved doser på op til 500 mg/kg/dag (18 gange den kliniske dosis på 60 mg baseret på AUC) blev der ikke observeret nogen virkning af paltusotin på parring eller fertilitet. Dog viste hunnerne på dette dosisniveau et nedsat antal corpora lutea og implantationssteder samt øget præimplantationstab, hvilket resulterede i færre levende embryoner. Disse fund blev ikke rapporteret ved doser på op til 75 mg/kg/dag (5 gange den kliniske dosis på 60 mg baseret på AUC).

Embryoføtale udviklingsstudier hos rotter og kaniner ved doser på op til 500 mg/kg/dag (rotter) og 75 mg/kg/dag (kaniner) viste ingen evidens for teratogene virkninger (op til 11 og 5,2 gange den kliniske dosis på 60 mg baseret på AUC hos henholdsvis rotter og kaniner). Hos kaniner viste den højeste dosis en øget forekomst af aborter forbundet med toksicitet hos moderdyret (nedsat fødeindtagelse og legemsvægttab) og et fald i den gennemsnitlige føtale legemsvægt. Dette blev ikke observeret ved dosen på 25 mg/kg/dag (2,9 gange den kliniske dosis på 60 mg baseret på AUC).

I et præ- og postnatalt udviklingsstudie hos rotter blev der observeret nedsat legemsvægt i udviklingsperioder før og efter fravæning ved 500 mg/kg/dag, den højeste testede dosis. Der var ingen behandlingsrelaterede virkninger på kønsmodning, neuroadfærdsfunktion eller reproduktionsfunktion hos den første afkomsgeneration (F1) af rotter på noget dosisniveau. Udskillelse af paltusotin i modermælken blev demonstreret med et mælk/plasma-koncentrationsforhold 4 timer efter dosering på laktationsdag (LD) 20 i intervallet fra 2,4 til 3,8 gange.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Copovidon
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Crosopovidon
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat
Mannitol (E 421)

Filmovertræk

Palsonify 20 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Triacetin (E 1518)
Jernoxid, gul (E 172)
Jernoxid, rød (E 172)

Palsonify 30 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Triacetin (E 1518)
Jernoxid, gul (E 172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En varmeinduktionsforseglet, hvid højdensitetspolyethylen (HDPE)-beholder med et hvidt børnesikret låg af polypropylen (PP).

Hver beholder indeholder 60 filmovertrukne tabletter og et silicagel-tørremiddel.
Hver æske indeholder en beholder.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozziilaan 201
1083HN Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2021

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/en>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE – 20 mg filmovertrukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palsonify 20 mg filmovertrukne tabletter
paltusotin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg paltusotin (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse. Slug tabletterne hele.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

Barbara Strozilaan 201
1083HN Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/26/2021 60 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Palsonify 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDERETIKET – 20 mg filmovertrukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palsonify 20 mg tabletter
paltusotin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver tablet indeholder 20 mg paltusotin (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter
60 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/26/2021 60 tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE – 30 mg filmovertrukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palsonify 30 mg filmovertrukne tabletter
paltusotin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg paltusotin (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/26/2021 60 fillovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Palsonify 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDERETIKET – 30 mg filmovertrukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palsonify 30 mg tabletter
paltusotin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver tablet indeholder 30 mg paltusotin (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter
60 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/26/2021 60 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Palsonify 20 mg fillovertrukne tabletter Palsonify 30 mg fillovertrukne tabletter paltusotin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Palsonify
3. Sådan skal du tage Palsonify
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Palsonify indeholder det aktive stof paltusotin. Det virker ved at være målrettet mod en receptor for et naturligt hormon i kroppen, der hedder somatostatin, og som virker ved at nedsætte hypofyse tumorens produktion af væksthormon.

Palsonify bruges til behandling af akromegali hos voksne.

Akromegali er en sjælden tilstand. Ofte skyldes det en godartet tumor i en lille kirtel i hjernen (som kaldes hypofysen). Denne tumor får kirtlen til at frigive for meget væksthormon (GH). Dette ekstra GH fører til symptomer såsom forstørrede hænder eller fødder, hovedpine, overdreven svedtendens, følelseløshed i hænder og fødder, træthed og ledsmerter.

Det aktive stof i Palsonify, paltusotin, blokerer frigivelsen af væksthormon i hypofysen ved at binde sig til somatostatinreceptorer (mål). Dette forventes at bedre symptomerne på akromegali.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Palsonify

Tag ikke Palsonify

- hvis du er allergisk over for paltusotin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Palsonify (angivet i punkt 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Palsonify, eller i løbet af behandlingen, hvis du har:

- Hjerterproblemer: Palsonify kan påvirke din hjerterytme (se punkt 2 Brug af andre lægemidler sammen med Palsonify).
- Galdeblæreproblemer: Palsonify kan forårsage dannelse af galdesten (med pludselige smerter i øvre højre del af maven (abdomen), pludselige smerter i højre skulder eller mellem skulderbladene, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene eller bleg afføring).
- Sukkersyge: Palsonify kan påvirke dit blodsukker. Der kan forekomme forhøjede blodsukkerniveauer. Derfor kan din læge anbefale at overvåge blodsukkerniveauet og behandle din sukkersyge (se punkt 2 Brug af andre lægemidler sammen med Palsonify).
- Nogensinde har haft B12-vitaminmangel: Lægemidler, der er målrettet mod somatostatinreceptoren, kan sænke B12-vitaminniveauet i blodet, og din læge kan ønske at tjekke dit B12-vitaminniveau periodisk under behandlingen med Palsonify.

Overvågning i løbet af behandlingen

Tumorer i hypofysen, der producerer for meget væksthormon og medfører akromegali, kan somme tider udvide sig og forårsage alvorlige komplikationer såsom synsproblemer. Din læge vil overvåge dig for tegn og symptomer på tumorvækst, mens du får behandling med Palsonify. Hvis der er tegn på tumorudvidelse, kan lægen ordinere en anden behandling.

Din læge vil regelmæssigt tjekke din skjoldbruskkirtelfunktion under behandlingen.

Børn og unge

Du må ikke give dette lægemiddel til børn og unge under 18 år. Det er ukendt, om det er sikkert og effektivt til denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Palsonify

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler, da deres aktivitet eller bivirkninger kan ændre sig, når de bruges samtidig med Palsonify. Hvis du tager disse lægemidler, vil din læge muligvis justere din dosis af disse lægemidler:

- lægemidler, der kaldes betablokkere (f.eks. atenolol, metoprolol, carvedilol, nebivolol) og hjerteglykosider (f.eks. digoxin), der bruges til behandling af højt blodtryk eller hjertesygdomme
- fluoxetin (et middel mod depression)
- dextromethorphan (et hostestillende middel)
- tacrolimus (et lægemiddel til at undertrykke afstødning af transplantater)
- insulin eller andre lægemidler til behandling af sukkersyge

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager følgende lægemidler, da de kan nedsætte Palsonifys effektivitet ved at nedsætte mængden af Palsonify i blodet:

- carbamazepin eller phenytoin (anvendes til at behandle krampeanfald og epilepsi)
- apalutamid (anvendes til at behandle kræft i blærehalskirtlen)
- efavirenz (anvendes til at behandle hiv)
- prednison (anvendes til at hjælpe med at undertrykke kroppens immunsystem)
- lansoprazol og lignende lægemidler (bruges til at kontrollere eller nedsætte mængden af mavesyre)

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager følgende lægemiddel, da det kan nedsætte dette lægemiddels effektivitet. Hvis du tager dette lægemiddel, skal din læge måske justere doserne af dette lægemiddel:

- ciclosporin (et lægemiddel til at undertrykke afstødning af transplantater, til at behandle svære hudsygdomme, svær øjen- og ledbetændelse)

Hvis du er i tvivl om, hvorvidt ovenstående gælder for dig, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du må ikke bruge Palsonify, hvis du er gravid.

Det er ukendt, om Palsonify udskilles i brystmælk. Du må ikke amme, mens du bruger Palsonify.

Kvinder, der kan blive gravide, skal bruge sikker prævention under behandlingen med Palsonify.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Palsonify påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Palsonify

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Palsonify fås som filmovertrukne tabletter, der tages via munden. Hvis det er første gang, du tager et lægemiddel mod akromegali, er den anbefalede startdosis 20 mg, der tages én gang dagligt. Hvis det ikke er første gang, du tager et lægemiddel mod akromegali, er den anbefalede startdosis 40 mg, der tages én gang dagligt.

Din læge vil tjekke dine symptomer og niveauet af et stof, der hedder insulinlignende væksthormon, efter mindst 2 til 4 ugers behandling for at se, hvordan du reagerer. Hvis det er nødvendigt, kan din læge øge din dosis op til 60 mg, der tages én gang dagligt.

Din læge kan midlertidigt nedsætte dosen med 20 mg afhængigt af, hvor godt du tåler behandlingen. Din læge kan midlertidigt øge dosen af paltusotin på grund af administration sammen med andre lægemidler (se punkt 2 Brug af andre lægemidler sammen med Palsonify).

Slug tabletterne hele med et glas vand på tom mave mindst 6 timer efter et måltid (f.eks. efter faste natten over) og mindst 1 time før dit næste måltid.

Hvis du har taget for meget Palsonify

Hvis du har taget for meget Palsonify, skal du stoppe med at tage lægemidlet og øjeblikkeligt kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du har glemt at tage Palsonify

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Spring den glemte dosis over, og tag så næste dosis som sædvanligt næste dag.

Hvis du holder op med at tage Palsonify

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden først at tale med din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Kontakt lægen, hvis du oplever bivirkninger. Din læge kan afbryde behandlingen med Palsonify, indtil dine symptomer bedres, og/eller lægen kan nedsætte den dosis, du får.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Diarré

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Højt blodsukkerniveau (hyperglykæmi)
- Nedsat appetit
- Hovedpine
- Langsom puls (sinusbradykardi)
- Mavepine (abdominalsmerter)
- Kvalme
- Ubehag i maven
- Udspilet mave
- Opkastning
- Galdesten (kolelithiasis)
- Hårtab (alopeci)
- Træthed

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Galdesten i galdegangene
- Svimmelhed

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Palsonify indeholder:

- Aktivt stof: paltusotin (som paltusotinhydrochlorid).

Palsonify 20 mg fillovertrukne tabletter indeholder 20 mg paltusotin.

Palsonify 30 mg fillovertrukne tabletter indeholder 30 mg paltusotin.

- Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne: copovidon, mikrokrySTALLinsk cellulose, cospovidon, vandfri kolloid silica, magnesiumstearat, mannitol (E 421).

Filmovertæk:

Palsonify 20 mg fillovertrukne tabletter: Hypromellose, titandioxid (E 171), triacetin (E 1518), gul jernoxid (E 172), rød jernoxid (E 172).

Palsonify 30 mg fillovertrukne tabletter: Hypromellose, titandioxid (E 171), triacetin (E 1518), gul jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

Palsonify 20 mg filmovertrukne tabletter er lyserøde, bikonvekse, ovale filmovertrukne tabletter, 16 mm lange og 8 mm brede, præget med "PAL" på den ene side og "20" på den anden side.

Palsonify 30 mg filmovertrukne tabletter er gule, bikonvekse, ovale filmovertrukne tabletter, 18 mm lange og 9 mm brede, præget med "PAL" på den ene side og "30" på den anden side.

Palsonify 20 mg og 30 mg filmovertrukne tabletter fås i plastikbeholdere, der er lukket med børnesikrede låg og varmeinduktionsforseglet.

Hver beholder indeholder 60 filmovertrukne tabletter og et silicagel-tørremiddel.
Hver æske indeholder en beholder.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.