

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Palsonify 20 mg Filmtabletten
Palsonify 30 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Palsonify 20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Paltusotin (als Paltusotinhydrochlorid).

Palsonify 30 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 30 mg Paltusotin (als Paltusotinhydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Palsonify 20 mg Filmtabletten

Rosafarbene, bikonvexe, ovale (Länge 16 mm; Breite: 8 mm) Filmtabletten mit der Prägung „PAL“ auf der einen und „20“ auf der anderen Seite.

Palsonify 30 mg Filmtabletten

Gelbe, bikonvexe, ovale (Länge 18 mm; Breite: 9 mm) Filmtabletten mit der Prägung „PAL“ auf der einen und „30“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Palsonify wird angewendet zur medikamentösen Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei nicht medikamentös vorbehandelten Patienten beträgt die empfohlene Anfangsdosis 20 mg Palsonify einmal täglich oral eingenommen über den Zeitraum von 2 Wochen. Bei guter Verträglichkeit sollte die Dosis danach auf 40 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn die 40 mg-Dosis gut vertragen wird, kann die Dosis nach 2- bis 4-wöchiger Behandlung mit Palsonify 40 mg einmal täglich abhängig vom Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1)-Wert oder den klinischen Anzeichen und Symptomen auf 60 mg einmal täglich erhöht werden.

Bei medikamentös vorbehandelten Patienten beträgt die empfohlene Anfangsdosis 40 mg Palsonify einmal täglich oral eingenommen. Nach 2- bis 4-wöchiger Behandlung mit Palsonify 40 mg einmal täglich kann die Dosis in Abhängigkeit vom IGF-1-Wert oder den klinischen Anzeichen und Symptomen auf 60 mg einmal täglich erhöht werden.

Abhängig von der Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.8) kann die Dosis zeitweilig um 20 mg reduziert werden. Nach Abklingen der Nebenwirkungen kann die Behandlung mit Paltusotin wieder mit der vorherigen Dosis aufgenommen werden.

Eine Überwachung der IGF-1-Werte und eine Beurteilung der Symptome sollte regelmäßig nach Ermessen des Arztes erfolgen. Bei Patienten mit hohen IGF-1-Werten zu Beginn der Behandlung kann die Normalisierung der IGF-1-Werte eine längere Behandlungsdauer in Anspruch nehmen. Bei Patienten mit hohen IGF-1-Ausgangswerten (z. B. $\geq 2,5 \times$ oberer Grenzwert [ULN]), und insbesondere bei nicht medizinisch vorbehandelten Patienten, ist eine häufigere Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Monotherapie in Betracht zu ziehen.

Versäumte Dosis

Falls die tägliche Dosis Palsonify versäumt wurde, ist der Patient anzuweisen, die ausgelassene Dosis nicht nachzuholen, sondern mit der nächsten planmäßigen Dosis fortzufahren.

Arzneimittelwechselwirkungen

Starke Induktoren von CYP3A4/5, UGT1A1 und P-gp

Bei gleichzeitiger Anwendung von starken Induktoren (z. B. Carbamazepin) sollte die Paltusotin-Dosis unter Berücksichtigung der IGF-1-Werte und der Sicherheit des Patienten auf das bis zu 3-Fache der therapeutischen Dosis erhöht werden, ohne jedoch 120 mg täglich zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.5).

Moderate oder schwache Induktoren von CYP3A4/P-gp

Bei gleichzeitiger Anwendung von moderaten (z. B. Efavirenz) oder schwachen (z. B. Prednison) Induktoren kann die Paltusotin-Dosis unter Berücksichtigung der IGF-1-Werte und der Sicherheit des Patienten erhöht werden, ohne jedoch 120 mg täglich zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.5).

Protonenpumpenhemmer (PPI)

Im Falle einer gleichzeitigen Anwendung von PPI (z. B. Lansoprazol, Omeprazol) kann die Dosis Paltusotin auf der Grundlage der IGF-1-Werte und unter Berücksichtigung der Sicherheit des Patienten bis auf das Doppelte der therapeutischen Dosis erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung aufgrund des Alters erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Palsonify bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Das Arzneimittel wird im Ganzen unzerkaut mit einem Glas Wasser geschluckt. Die Einnahme muss auf leeren Magen mindestens 6 Stunden nach einer Mahlzeit (z. B. nach dem Fasten über Nacht) und mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tumorexpansion

Da Wachstumshormon (GH)-sezernierende Hypophysentumoren sich manchmal vergrößern und dadurch schwerwiegende Komplikationen hervorrufen können (z. B. Einschränkungen des Gesichtsfeldes), ist die sorgfältige Beobachtung aller Patienten unerlässlich. Wenn Anzeichen einer Tumorexpansion auftreten, können andere Behandlungsmaßnahmen sinnvoll sein.

Frauen im gebärfähigen Alter

Der therapeutische Nutzen einer Senkung des GH-Spiegels und einer Normalisierung der IGF-1-Konzentration könnte bei weiblichen Akromegalie-Patienten potenziell zur Wiederherstellung der Fruchtbarkeit führen. Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten angehalten werden, während der Behandlung mit Paltusotin bei Bedarf eine ausreichende Kontrazeptionsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Kardiovaskuläre Anomalien

In klinischen Studien wurden während der Behandlung mit Paltusotin kardiale Erregungsleitungsstörungen und andere Veränderungen im EKG wie eine Verlängerung des PR-Intervalls und Bradykardie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Solche EKG-Veränderungen können bei Patienten mit Akromegalie auftreten. Möglicherweise muss die Dosis gleichzeitig angewendeter Arzneimittel, die die Herzfrequenz verringern (z. B. Betablocker), angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Ereignisse im Zusammenhang mit der Gallenblase

Palsonify kann die Kontraktilität der Gallenblase hemmen und die Gallensekretion verringern, was zu Gallensteinen oder Gallengriß führen kann. Während der Behandlung mit Paltusotin wurde über Cholelithiasis und deren Komplikationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Komplikationen durch Gallensteine vermutet werden, sollte eine Untersuchung und entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Nutzen und Risiko der Behandlung sind gegeneinander abzuwägen um festzustellen, ob die Behandlung mit Paltusotin fortgesetzt werden soll oder nicht.

Glukosestoffwechsel

Aufgrund seiner Wirkung auf GH, Glukagon und Insulin kann Paltusotin den Glukosehaushalt beeinflussen. Bei mit Palsonify behandelten Patienten wurde in klinischen Studie über Hyperglykämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Einleitung der Behandlung mit Palsonify oder einer Änderung der Dosis muss der Blutzuckerspiegel überwacht und eine Diabetesbehandlung entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schilddrüsenfunktionsstörungen

Somatostatin-Analoga können die Sekretion von schilddrüsenstimulierendem Hormon (TSH) unterdrücken und zu Hypothyreose führen. Während der Behandlung mit Paltusotin wird eine regelmäßige Kontrolle der Schilddrüsenfunktion, (TSH und Gesamt- und/oder freies T4) empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Ernährung

Somatostatin-Analoga können bei einigen Patienten die Resorption von Nahrungsfetten verändern.

Vitamin-B12-Mangel

Bei mit Somatostatin-Analoga behandelten Patienten wurden niedrige Vitamin-B12-Spiegel beobachtet. Wenn klinisch angezeigt, sollte der Vitamin-B12-Spiegel während der Behandlung mit Paltusotin überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkstoffe, die die Konzentration von Paltusotin im Plasma verringern können

Starke Induktoren mehrerer Enzyme oder Transporter (CYP3A4/5, UGT1A1 und P-gp)

Eine klinische Studie mit gesunden Probanden zeigte, dass Carbamazepin, ein starker Induktor von CYP3A4/5, UGT1A1 und P-gp, nach der Verabreichung von 60 mg Paltusotin die C_{max} und AUC von Paltusotin um 40 % bzw. 70 % reduzierte. Die gleichzeitige Anwendung von Paltusotin und starken Induktoren kann das therapeutische Ansprechen daher beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken Induktoren (z. B. Carbamazepin) sollte die Dosis von Paltusotin auf der Grundlage der IGF-1-Werte und der Sicherheit des Patienten bis zum Dreifachen der therapeutischen Dosis erhöht werden, ohne jedoch 120 mg täglich zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

Moderate oder schwache Induktoren von CYP3A4/P-gp

Ausgehend von der beobachteten 70%igen Abnahme der Paltusotin-Exposition nach der Anwendung eines starken Induktors (Carbamazepin) wird nach der Anwendung eines moderaten oder schwachen Induktors eine geringere Abnahme der Exposition erwartet. Die gleichzeitige Verabreichung von Paltusotin mit einem moderaten (z. B. Efavirenz) oder schwachen (z. B. Prednison) CYP3A4/P-gp-Induktor kann das therapeutische Ansprechen daher beeinträchtigen und je nach klinischem Ansprechen kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Im Falle einer gleichzeitigen Verabreichung mit moderaten (z. B. Efavirenz) oder schwachen (z. B. Prednison) CYP3A4/P-gp-Induktoren kann die Dosis von Paltusotin auf der Grundlage der IGF-1-Werte und der Sicherheit des Patienten erhöht werden, ohne jedoch 120 mg täglich zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

Protonenpumpeninhibitoren

Eine klinische Studie mit gesunden Probanden zeigte, dass PPI zu einer dosisabhängigen Verringerung der AUC von Paltusotin führten; die Abnahme betrug nach der 20 mg-Dosis Paltusotin etwa 20 % und nach der 60 mg-Dosis etwa 40 %.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paltusotin und PPI wurde eine dosisabhängige Abnahme der Paltusotin-Exposition beobachtet, die das therapeutische Ansprechen herabsetzen und je nach klinischem Ansprechen eine Dosisanpassung erfordern kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit PPI (z. B. Lansoprazol, Omeprazol) sollte die Dosis von Paltusotin bis zum Doppelten der therapeutischen Dosis erhöht werden, wobei die IGF-1-Werte und die Sicherheit des Patienten zu berücksichtigen sind (siehe Abschnitt 4.2).

Ciclosporin

Eine mit gesunden Probanden durchgeführte klinische Studie zeigte, dass nach der Verabreichung von 200 mg Ciclosporin die Exposition gegenüber Paltusotin um fast das Doppelte erhöht war. Eine Dosisanpassung von Paltusotin ist nicht notwendig.

Einfluss von Paltusotin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Ciclosporin

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden führte die Anwendung von 40 mg Paltusotin zu einer Abnahme der C_{max} und AUC von Ciclosporin im Vollblut um etwa 50 % bzw. 35 %. Bei gleichzeitiger Anwendung von Paltusotin mit Ciclosporin kam es zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ciclosporin.

Eine Anpassung der Ciclosporin-Dosis kann erforderlich sein, um therapeutische Spiegel aufrecht zu erhalten. Die Empfehlungen für die therapeutische Überwachung von Ciclosporin sind zu beachten.

CYP3A4-Substrate

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden führte die Anwendung von 60 mg Paltusotin zu einer Zunahme der AUC von Midazolam, eines CYP3A4-Substrats, um etwa 30 %. Eine Anpassung der Dosis von CYP3A4-Substraten ohne engen therapeutischen Index ist nicht erforderlich. Vorsicht und angemessene Überwachung werden empfohlen, wenn Paltusotin gleichzeitig mit einem CYP3A4-Substrat mit engem therapeutischem Index (z. B. Tacrolimus) angewendet wird.

CYP2D6-Substrate

Paltusotin wirkt *in vitro* als Inhibitor von CYP2D6 (siehe Abschnitt 5.2). Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Paltusotin mit einem CYP2D6-Substrat (z. B. Carvedilol, Nebivolol, Metoprolol, Fluoxetin oder Dextromethorphan) geboten. Es wurde keine klinische Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Eine Anpassung der Dosis von CYP2D6-Substraten ist nicht erforderlich.

P-gp-Substrate

Paltusotin wirkt *in vitro* als Inhibitor von P-gp (siehe Abschnitt 5.2). Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Paltusotin mit einem P-gp-Substrat mit engem therapeutischem Index (z. B. Digoxin) geboten. Es wurde keine klinische Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Eine Anpassung der Dosis von P-gp-Substraten ist nicht erforderlich.

Metformin

Eine klinische Studie mit gesunden Probanden zeigte, dass die gleichzeitige Anwendung von Metformin und Paltusotin zu einer Abnahme der Metformin-Exposition um 22 % und der C_{max} um 39 % führte. Das klinische Ergebnis wird als relevant angesehen, da es auf Grundlage von *In-vitro*-Befunden zur Hemmung von MATE durch Paltusotin nicht zu erwarten ist. Dennoch wird die Veränderung der Metformin-Exposition nicht als klinisch signifikant angesehen. Daher ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Antidiabetika

Bei Insulin und Antidiabetika können Dosisanpassungen erforderlich sein, wenn sie gleichzeitig mit Paltusotin verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kardiovaskuläre Arzneimittel

Bei Arzneimitteln mit bradykarden Wirkungen, wie Betablockern, Calciumkanalblockern oder Wirkstoffen zur Regulierung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts, können Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie

Somatostatin-Analoga können die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4). Daher werden die Überwachung der Schilddrüsenfunktion und die klinische Überwachung während einer gleichzeitigen Behandlung mit Schilddrüsenhormonen empfohlen, da diese zu einem Ungleichgewicht der Schilddrüse führen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Paltusotin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben bei menschlicher Exposition keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Form einer Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen wird empfohlen, die Anwendung von Palsonify während der Schwangerschaft zu vermeiden .

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Paltusotin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten aus tierexperimentellen Studien zeigten, dass Paltusotin/Metaboliten in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Palsonify unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Paltusotin auf die Fertilität beim Menschen vor. Obwohl tierexperimentelle Studien keinen Einfluss auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität gezeigt haben, wurden Auswirkungen auf die Fortpflanzungsparameter weiblicher Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Palsonify hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Gastrointestinale Symptome wie Diarrhoe (18 %), Abdominalschmerz (7 %), Übelkeit (5 %) und abdominale Beschwerden (3 %) waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Paltusotin.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Paltusotin wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei 169 Erwachsenen mit Akromegalie untersucht.

In allen Phase-II- und -III-Studien und offenen Erweiterungsstudien (OLE) zu Akromegalie wurden insgesamt 233 Patienten mit Paltusotin behandelt. Die mediane Dauer der Behandlung von Akromegalie-Patienten mit Paltusotin betrug 65,4 Wochen (Spanne: 0,7 bis 244,3 Wochen).

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeit geordnet wie folgt aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der

verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	Häufig
	Verminderter Appetit	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Schwindelgefühl	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Sinusbradykardie ^a	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Sehr häufig
	Abdominalschmerz	Häufig
	Übelkeit	Häufig
	Abdominale Beschwerden	Häufig
	Abdominelle Distension	Häufig
	Erbrechen	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Cholelithiasis	Häufig
	Gallengangssteine	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Häufig

^a Sinusbradykardie umfasst die bevorzugten Bezeichnungen Sinusbradykardie und Bradykardie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bradykardie

Bei 6 % der mit Paltusotin behandelten Patienten traten Bradykardie-Ereignisse auf; sie waren asymptomatisch und führten nicht zum Absetzen des Arzneimittels. Die Ereignisse traten bei Patienten mit und ohne Bradykardie in der Vorgeschichte in den ersten drei Behandlungsmonaten auf und es bestand kein klarer Zusammenhang mit der Dosis. Die mittlere Reduktion der Herzfrequenz betrug 6 Schläge pro Minute (bpm) (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Gallenblase

In randomisierten Studien trat zwischen 6 und 9 Monate nach Beginn der Behandlung mit Paltusotin eine Cholelithiasis auf. Von allen im klinischen Entwicklungsprogramm mit Paltusotin behandelten Patienten entwickelten 4,7 % eine Cholelithiasis und 0,4 % Gallengangssteine. Bei 8,3 % (2/24) der Patienten, die keine frühere Behandlung mit Somatostatin-Rezeptor-Liganden erhalten hatten, wurde über Cholelithiasis berichtet. Kein Patient setzte Paltusotin aufgrund von Cholelithiasis ab (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Die meisten gastrointestinalen Nebenwirkungen traten innerhalb der ersten zwei Monate nach Beginn der Behandlung mit Paltusotin auf, waren alle nicht schwerwiegend und hatten eine mittlere Dauer von 4 bis 12 Tagen. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war von leichter Ausprägung, keine waren schwerwiegend und sie besserten sich bei fortgesetzter Behandlung. Kein Patient setzte das Präparat aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen einer Überdosierung vor und es wurden keine Fälle einer Überdosierung von Paltusotin beobachtet. Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass eine Überdosierung zu Bradykardie oder Hypertonie führen kann. Wenn eine Überdosierung vermutet wird, sollten unterstützende Maßnahmen angewendet werden, die üblicherweise bei der Behandlung einer Überdosierung von Arzneimitteln mit Bradykardie-Potenzial eingesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, ATC-Code: H01CB06

Wirkmechanismus

Paltusotin hemmt ähnlich wie das natürliche Hormon Somatostatin (SST) die Sekretion von GH und IGF-1. Paltusotin entfaltet seine pharmakologische Wirkung durch hochselektive Bindung (> 4 000-fach) an den Somatostatin-Rezeptor 2 (SST2) und besitzt eine geringe oder keine Affinität zu anderen SST-Rezeptor-Subtypen. Paltusotin hemmt die Akkumulation von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) durch die Aktivierung von humanem SST2. Es weist eine durchschnittliche halbmaximale effektive Konzentration (EC_{50}) von 0,25 nM auf.

Pharmakodynamische Wirkungen

Paltusotin bewirkt bei Akromegalie-Patienten eine deutliche Senkung und in vielen Fällen eine Normalisierung der IGF-1- und GH-Spiegel.

Kardiale Elektrophysiologie

Bei Exposition gegenüber dem 4,6-Fachen der therapeutischen Dosis von 60 mg Paltusotin wurde keine klinisch signifikante Verlängerung des QTc-Intervalls beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Paltusotin bei der Behandlung von Erwachsenen mit Akromegalie wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien im Parallelgruppen-Design (PATHFNDR-2 und PATHFNDR-1) untersucht.

Studie PATHFNDR-2

In diese 24-wöchige Studie (PATHFNDR-2) wurden 111 erwachsene Patienten mit Akromegalie aufgenommen, die keine medikamentöse Behandlung erhielten und bei der Randomisierung nicht biochemisch kontrolliert waren. Die Patienten hatten entweder keine frühere medikamentöse Behandlung erhalten oder waren in den 4 Monaten vor dem Screening nicht behandelt worden (nicht medikamentös behandelte Patienten) oder erhielten eine Somatostatin-Rezeptor-Liganden-Monotherapie mit Octreotid oder Lanreotid mit Washout während des Screenings (Washout-Patienten). Der IGF-1-Spiegel von nicht medikamentös behandelten Patienten musste $\geq 1,3 \times$ ULN (oberer Grenzwert) und der von Washout-Patienten $\geq 1,1 \times$ ULN (bei einem mindestens 30%igen Anstieg des IGF-1 während des Screeningzeitraums) betragen. Die Patienten wurden für eine Behandlung mit entweder Paltusotin (N = 54) oder Placebo (N = 57) über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen randomisiert. Die Anfangsdosis betrug 20 mg/Tag in den ersten beiden Wochen; nach Bestätigung der Verträglichkeit wurde die Dosis in Woche 2 auf 40 mg/Tag erhöht. In Woche 6 konnte die Dosis auf 60 mg einmal täglich erhöht werden, wenn die 40 mg-Dosis angemessen vertragen wurde und eine biochemische Kontrolle dies bestätigte und der IGF-1-Spiegel in Woche 4 $> 0,9 \times$ ULN betrug. Wenn die Dosis nicht vertragen wurde, war während der randomisierten

Kontrollphase der Studie jederzeit eine schrittweise Dosisreduktion erlaubt. Nach Woche 12 wurde die Dosis bis zum Ende der randomisierten Kontrollphase der Studie (Woche 24) beibehalten.

Der Anteil der weiblichen Patienten war 53 %; 52 % waren weißhütig, 31 % asiatisch, 3 % dunkelhütig oder afroamerikanisch, 9 % waren sonstiger und 5 % unbekannter ethnischer Abstammung. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie betrug 47 Jahre (9 % waren ≥ 65 Jahre alt). Die mittlere Dauer seit Diagnose der Akromegalie betrug 87 Monate; 89 % der Patienten hatten sich durchschnittlich 75 Monate vor der Studienteilnahme einer Hypophysenoperation unterzogen. Der mittlere IGF-1-Gesamtwert bei Baseline betrug $2,3 \times \text{ULN}$ bei den nicht medikamentös behandelten Patienten und $1,5 \times \text{ULN}$ bei den Washout-Patienten.

Der primäre Endpunkt wurde erreicht; 55,6 % der Paltusotin-Patienten erzielten in Woche 24 eine biochemische Kontrolle (IGF-1-Spiegel $\leq 1,0 \times \text{ULN}$) verglichen mit 5,3 % der Placebopatienten (p-Wert $< 0,0001$).

Neben der Erreichung des primären Endpunkts bewirkte Paltusotin sowohl bei den nicht medikamentös behandelten Patienten (42,5 %) als auch bei den Washout-Patienten (92,9%) eine statistisch signifikante (p-Wert $< 0,0001$) Reduktion des IGF-1 auf Werte im Normbereich, verglichen mit den Placebopatienten, unabhängig von deren Behandlungsvorgeschichte (Tabelle 2).

Eine Analyse der Veränderung des IGF-1 von der Baseline bis Woche 24 zeigte, dass, während die mittleren IGF-1 $\times \text{ULN}$ -Spiegel der Paltusotin- und Placebogruppe bei Baseline übereinstimmten (2,0 bzw. 2.2), Paltusotin bei allen Patienten und sowohl bei der nicht medizinisch behandelten als auch der Washout-Gruppe einen statistisch signifikanten Unterschied (p-Wert $< 0,0001$) im Vergleich zu den Placebopatienten ergab (Tabelle 2).

Tabelle 2: Studie PATHFNR-2 – Gesamtergebnisse zur Wirksamkeit basierend auf dem IGF-1-Spiegel

Normalisierung des IGF-1	Paltusotin (N=54)	Placebo (N=57)	p-Wert
Anteil der Patienten, die in Woche 24 einen IGF-1-Spiegel von $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ erreichten, n (%)	30 (55,6 %)	3 (5,3 %)	$< 0,0001$
Nicht medikamentös behandelt oder vorbehandelt, n/N (%)	17/40 (42,5 %)	1/42 (2 %)	$< 0,0001$
Therapienaiv, n/N (%)	5/22 (22,7 %)	1/24 (4,2 %)	0,1509
Vorbehandelt, n/N (%)	12/18 (66,7 %)	0/18 (0)	$< 0,0001$
Washout, n/N (%)	13/14 (92,9 %)	2/15 (13,3 %)	$< 0,0001$
Veränderung des IGF-1 gegenüber Baseline	Paltusotin (N=54)	Placebo (N = 57)	p-Wert
Veränderung des IGF-1 gegenüber Baseline in Woche 24 (x ULN), LS-Mittelwert (SE)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	$< 0,0001$
Nicht medikamentös behandelt oder vorbehandelt, LS-Mittelwert (SE)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	$< 0,0001$
Therapienaiv, LS-Mittelwert (SE)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	$< 0,0001$
Vorbehandelt, LS-Mittelwert (SE)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	$< 0,0001$
Washout, LS-Mittelwert (SE)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	$< 0,0001$

Der IGF-1 in Woche 24 basierte auf dem Durchschnitt der letzten zwei IGF-1-Messungen in Woche 22 und 24. Wenn eine der beiden letzten IGF-1-Messungen fehlte, wurde nur ein einzelner Messwert verwendet. Woche 24 ist das Ende des randomisierten, kontrollierten Teils der Studie; falls ein Patient eine Notfallmedikation benötigte, wurde die letzte Messung vor Anwendung der Notfallmedikation benutzt.

IGF-1 = Insulin-like Growth Factor-1, LS = kleinste Quadrate (*least squares*), SE = Standardfehler (*standard error*), ULN = oberer Grenzwert (*upper limit of normal*).

Die Behandlung mit Paltusotin führte innerhalb von 4 Wochen nach Behandlungsbeginn zu einer 37 %igen Reduktion des durchschnittlichen IGF-1-Levels; die Reduktion blieb bis zum Ende des Behandlungszeitraums bestehen (Abbildung 1).

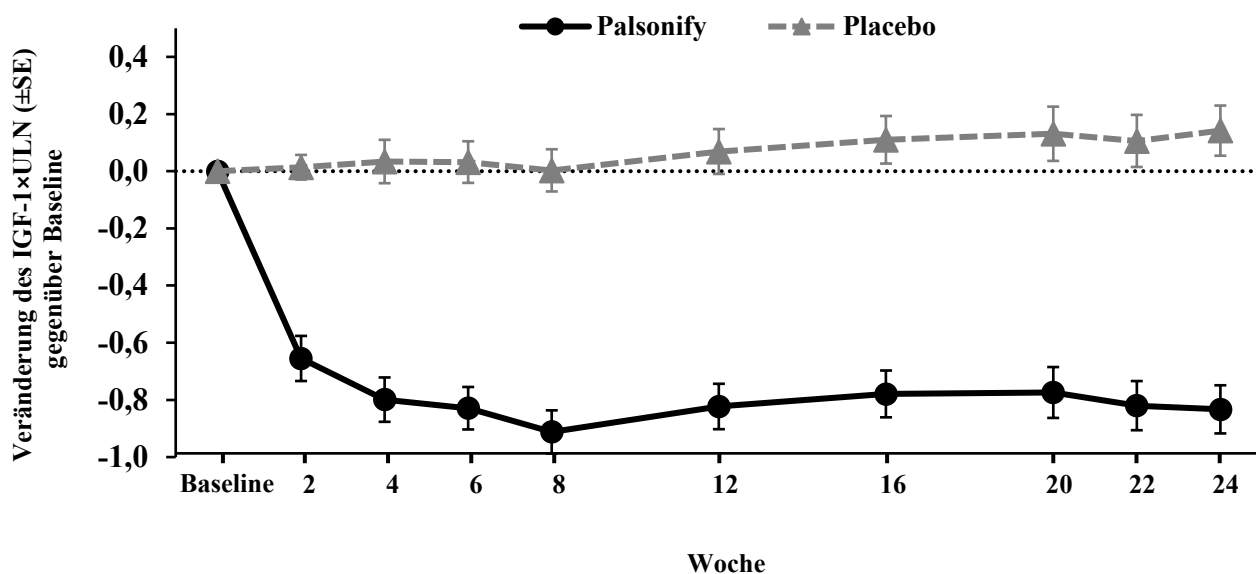


Abbildung 11: Studie PATHFND-2 – Veränderung des IGF-1 (\times ULN), LS-Mittelwert (\pm SE), gegenüber Baseline je Besuch, alle Patienten

Die Studienpopulation schließt alle randomisierten Patienten anhand multipler Imputationsverfahren ein.

IGF-1 = Insulin-like Growth Factor-1, LS = kleinste Quadrate (*least squares*), SE = Standardfehler (*standard error*), ULN = oberer Grenzwert (*upper limit of normal*).

Eine Analyse der Zeit bis zum Ansprechen ab Randomisierung zeigte, dass 59 % der mit Paltusotin behandelten Patienten während der Studie eine IGF-1-Normalisierung erreichten, verglichen mit 9 % in der Placebogruppe. Die IGF-1-Normalisierung trat größtenteils in den ersten 4 Behandlungswochen ein. Diese Ergebnisse stimmen mit der Analyse des primären Endpunkts überein, die bei der Mehrzahl der mit Paltusotin behandelten Patienten ein fortgesetztes Ansprechen bis zum Ende von Woche 24 zeigte.

Tabelle 3: Studie PATHFND-2 – Anteil der Patienten mit IGF-1 $< 1,3 \times$ ULN

IGF-1 $< 1,3 \times$ ULN	Paltusotin (N = 54)	Placebo (N = 57)	p-Wert
Anteil der Patienten, die in Woche 24 einen IGF-1-Spiegel $< 1,3 \times$ ULN erreichten, n (%)	36 (66,7 %)	8 (14 %)	$< 0,0001$
Nicht medikamentös behandelt oder vorbehandelt, n/N (%)	22/40 (55 %)	4/42 (9,5 %)	$< 0,0001$
Therapienaiv, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	2/24 (8,3 %)	0,0495
Vorbehandelt, n/N (%)	14/18 (77,8 %)	2/18 (11,1 %)	0,0001
Washout, n/N (%)	14/14 (100 %)	4/15 (26,7 %)	$< 0,0001$

Der IGF-1 in Woche 24 basierte auf dem Durchschnitt der letzten zwei IGF-1-Messungen in Woche 22 und 24. Wenn eine der beiden letzten IGF-1-Messungen fehlte, wurde nur ein einzelner Messwert verwendet. Woche 24 ist das Ende des randomisierten, kontrollierten Teils der Studie; falls ein Patient eine Notfallmedikation benötigte, wurde die letzte Messung vor Anwendung der Notfallmedikation benutzt.

IGF-1 = Insulin-like Growth Factor-1, ULN = oberer Grenzwert (*upper limit of normal*).

Dem Wirkmechanismus von Paltusotin entsprechend wurden die GH-Zielwerte von < 1,0 ng/ml in Woche 24 bei 57,4 % der mit Paltusotin behandelten Patienten im Vergleich zu 17,5 % der Placebopatienten erreicht (p-Wert < 0,0001) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Studie PATHFNDR-2 – Anteil der Patienten mit GH < 1,0 × ULN

GH < 1,0 × ULN	Paltusotin (N = 54)	Placebo (N = 57)	p-Wert
Anteil der Patienten, die in Woche 22 einen GH-Spiegel ≤ 1,0 × ULN erreichten, n (%)	31 (57,4 %)	10 (17,5 %)	< 0,0001
Nicht medikamentös behandelt oder vorbehandelt, n/N (%)	21/40 (52,5 %)	3/42 (7,1 %)	< 0,0001
Therapienaiv, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	1/24 (4,2 %)	0,0148
Vorbehandelt, n/N (%)	13/18 (72,2 %)	2/18 (11,1 %)	0,0005
Washout, n/N (%)	10/14 (71,4 %)	7/15 (46,7 %)	0,3297

GH = Wachstumshormon (*growth hormone*), ULN = oberer Grenzwert (*upper limit of normal*).

Studie PATHFNDR-2 erfasste den Schweregrad von 7 mit Akromegalie assoziierten klinischen Symptomen (Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwitzen, Ermüdung, Schwäche in den Beinen, Schwellung und taubes Gefühl oder Kribbeln) anhand des Akromegalie-Symptomtagebuchs (ASD), wobei jedem Aspekt (Item) ein Punktwert zwischen 0 (keine Symptome) und 10 (schlimmste Symptome) zugewiesen wurde. Ein vorläufiger Schwellenwertbereich zur Charakterisierung einer bedeutenden Veränderung des ASD-Gesamtscores bei einem Patienten ist eine Veränderung von -4 bis -6 Punkten für eine Verbesserung oder Verschlechterung bei einer Gesamtpunktzahl von 70. Bei Baseline hatten die Patienten leichte bis mittelschwere Symptome. Die Veränderung des ASD-Gesamtscores von Baseline bis Woche 24 zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung von -2,669 bei den mit Paltusotin behandelten Patienten gegenüber einer Verschlechterung von 2,754 bei den Placebopatienten (p-Wert = 0,0039). Bei nicht medikamentös behandelten oder vorbehandelten Patienten, die Paltusotin erhielten, zeigte der ASD-Score eine Verbesserung von -4,187 gegenüber einer Verschlechterung von 0,163 bei Placebopatienten. In der Washout-Gruppe wurde bei den mit Paltusotin behandelten Patienten eine Verbesserung von -1,610 gegenüber einer Verschlechterung von 5,777 bei den Placebopatienten festgestellt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Veränderung des ASD-Gesamtscores von Baseline bis Woche 24 in Studie PATHFNDR-2

	Paltusotin (N = 54)	Placebo (N = 57)	Behandlungsunterschied (95%-KI)	p-Wert
Veränderung des ASD-Gesamtscores von Baseline bis Woche 24				
LS-Mittelwert (SE)	-2,669 (± 1,422)	2,754 (± 1,364)	-5,423 (-9,070; -1,776)	0,0039
Nicht medikamentös behandelt oder vorbehandelt	-4,187 (± 1,605)	0,163 (± 1,565)	-4,349 (-8,831; 0,132)	0,0570
Therapienaiv	-3,189 (± 1,976)	2,669 (± 1,848)	-5,868 (-11,336; -0,380)	0,0367
Vorbehandelt	-5,344 (± 2,547)	-3,381 (± 2,621)	-1,963 (-9,44; 5,518)	0,5967

	Paltusotin (N = 54)	Placebo (N = 57)	Behandlungsunter- schied (95%-KI)	p-Wert
Washout	-1,610 (\pm 2,209)	5,777 (\pm 2,054)	-7,387 (-13,638; - 1,137)	0,0224

Woche 24 ist das Ende des randomisierten, kontrollierten Teils der Studie; falls ein Patient eine Notfallmedikation benötigte, wurde die letzte Messung vor Anwendung der Notfallmedikation benutzt. Der ASD-Gesamtscore bei Baseline ist die Summe der wöchentlichen Durchschnittswerte an oder vor Tag 1 und der ASD-Gesamtscore nach Baseline ist die Summe der wöchentlichen Durchschnittswerte an oder vor dem Tag des planmäßigen Studienbesuchs, einschließlich des Besuchstags selbst, für die 7 Symptom-Items (Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwitzen, Ermüdung, Schwäche in den Beinen, Schwellung und taubes Gefühl oder Kribbeln). Bei Baseline betrug der mittlere ASD-Gesamtscore in der Paltusotingruppe 17,48 und in der Placebogruppe 15,54. ASD = Akromegalie-Symptomtagebuch, KI = Konfidenzintervall, LS = kleinste Quadrate (*least squares*), S = Standardfehler (*standard error*).

Die Veränderung der Ergebnisse für die einzelnen ASD-Items bei allen Patienten von Baseline bis Woche 24 zeigte bei allen 7 Items einen Trend zugunsten von Paltusotin; 5 davon waren statistisch signifikant (Kopfschmerzen, Schwitzen, Ermüdung, Schwäche in den Beinen, Schwellung; $p < 0,05$).

Die Veränderung des LS-Mittelwerts (\pm SE) der Symptome, die als am stärksten belastend eingeordnet wurden, von Baseline bis zum Ende der Behandlung betrug -0,553 (\pm 0,4219) in der Paltusotin-Gruppe und 0,357 (\pm 0,3770) in der Placebogruppe; der Behandlungsunterschied belief sich auf -0,910 (95%-KI: -1,976; 0,157) zugunsten von Paltusotin (nomineller p-Wert = 0,0935).

Das beobachtete Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil blieb in der offenen Verlängerungsphase der PATHFNDR-2-Studie über 120 Wochen unverändert (siehe Abschnitt 4.8) und der klinische Behandlungsnutzen hielt an.

Studie PATHFNDR-1

In diese 36-wöchige Studie (PATHFNDR-1) wurden 58 Patienten aufgenommen, die durch eine Somatostatin-Rezeptor-Liganden-Therapie mit Octreotid- oder Lanreotid-Depot-Injektionspräparaten biochemisch kontrolliert waren. Alle Patienten mussten während des Screenings und bei Randomisierung biochemisch kontrolliert sein (definiert als IGF-1-Spiegel $\leq 1,0 \times$ ULN). Die Patienten wurden für eine Behandlung mit Paltusotin (N = 30) oder Placebo (N = 28) über einen Zeitraum von 36 Wochen randomisiert. Die Dosis konnte abhängig vom IGF-1-Wert von 40 mg auf maximal 60 mg auftitriert bzw. bei mangelnder Verträglichkeit reduziert werden. Nach Woche 24 wurde die Paltusotindosis bis zum Ende der randomisierten Kontrollphase (Woche 36) beibehalten.

Der Anteil der weiblichen Patienten war 55 %; 72 % waren weißhütig, 3 % asiatisch, 5 % schwarz- oder afroamerikanisch, 12 % waren sonstiger und 7 % unbekannter ethnischer Abstammung. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie betrug 55 Jahre (28 % waren ≥ 65 Jahre alt). Die mittlere Dauer seit Diagnose der Akromegalie betrug 155 Monate; 86 % der Patienten hatten sich innerhalb von durchschnittlich 138 Monaten vor der Studienteilnahme einer Hypophysenoperation unterzogen. Der mittlere IGF-1-Wert bei Baseline betrug $0,83 \times$ ULN, der mittlere GH-Wert bei Baseline 0,90 ng/ml. Von den aufgenommenen Patienten waren 59 % zuvor mit Octreotid und 41 % mit Lanreotid behandelt worden. Die Mehrzahl der aufgenommenen Patienten wendete vor dem Screening mittlere oder hohe Dosen einer zugelassenen Somatostatin-Rezeptor-Liganden-Therapie an.

Der primäre Endpunkt wurde erreicht; bei 83,3 % der mit Paltusotin behandelten Patienten war die biochemische Kontrolle (IGF-1-Spiegel $\leq 1,0 \times$ ULN) in Woche 36 erhalten verglichen mit 3,6 % der Placebopatienten (Tabelle 6).

Tabelle 6: Studie PATHFNDR-1 – Gesamtergebnisse zur Wirksamkeit basierend auf dem IGF-1-Spiegel

Normalisierung des IGF -1	Paltusotin (N = 30)	Placebo (N = 28)	p-Wert
Anteil der Patienten mit fortgesetztem Ansprechen des IGF-1 in Woche 36 ($\leq 1,0 \times \text{ULN}$), n (%)	25 (83,3 %)	1 (3,6 %)	< 0,0001
Veränderung des IGF 1 gegenüber Baseline	Paltusotin (N = 30)	Placebo (N = 28)	p-Wert
Veränderung des IGF-1 gegenüber Baseline in Woche 36 ($\times \text{ULN}$), LS-Mittelwert (SE)	0,042 ($\pm 0,093$)	0,833 ($\pm 0,096$)	< 0,0001

Woche 36 ist das Ende des randomisierten, kontrollierten Teils der Studie; falls ein Patient eine Notfallmedikation benötigte, wurde die letzte Messung vor Anwendung der Notfallmedikation benutzt.

IGF-1 = Insulin-like Growth Factor1, LS = kleinste Quadrate (*least squares*), SE = Standardfehler (*standard error*), ULN = oberer Grenzwert (*upper limit of normal*).

Paltusotin ergab bei Patienten, die von einer vorherigen Somatostatin-Rezeptor-Liganden-Therapie umgestellt wurden, stabile IGF-1-Spiegel, die bis zum Ende des 36-wöchigen Behandlungszeitraums anhielten (IGF-1 $\times \text{ULN}$: $0,04 \pm 0,093$). Im Gegensatz dazu zeigten die IGF-Spiegel bei den zu Placebo randomisierten Patienten in Woche 26 einen Anstieg (IGF-1 $\times \text{ULN}$: $0,83 \pm 0,096$) und der Unterschied zwischen den Gruppen am Ende des Behandlungszeitraums war statistisch signifikant (p-Wert < 0,0001) (Abbildung 2).

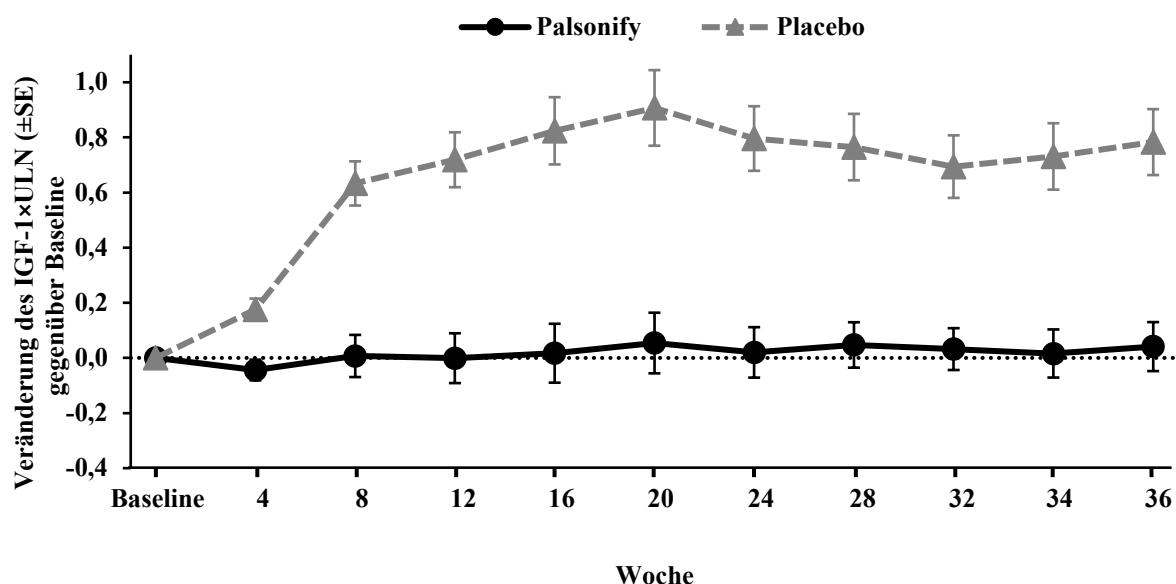


Abbildung 2: Studie PATHFNDR-1 – Veränderung des IGF-1 ($\times \text{ULN}$), LS-Mittelwert ($\pm \text{SE}$), gegenüber Baseline je Besuch, alle Patienten

Die Studienpopulation schließt alle randomisierten Patienten anhand multipler Imputationsverfahren ein.

IGF-1 = Insulin-like Growth Factor-1, LS = kleinste Quadrate (*least squares*), SE = Standardfehler (*standard error*), ULN = oberer Grenzwert (*upper limit of normal*).

Die GH-Zielwerte von < 1,0 ng/ml blieben in Woche 34 bei 87 % der bei Baseline kontrollierten Patienten in der Paltusotingruppe im Vergleich zu 28 % der Patienten in der Placebogruppe erhalten (p-Wert < 0,0003).

Studie PATHFNDR-1 erfasste den Schweregrad von 7 klinischen Symptomen der Akromegalie (Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwitzen, Ermüdung, Schwäche in den Beinen, Schwellung und taubes Gefühl oder Kribbeln) anhand des ASD. Ein vorläufiger Schwellenwertbereich zur Charakterisierung einer bedeutenden Veränderung des ASD-Gesamtscores bei einem Patienten ist eine Veränderung von -4 bis -6 Punkten für eine Verbesserung oder Verschlechterung bei einer Gesamtpunktzahl von 70. Bei Baseline hatten die Patienten leichte bis mittelschwere Symptome. Die Veränderung des ASD-Gesamtscores von Baseline bis Woche 36 zeigt eine Verbesserung von -0,606 bei den mit Paltusotin behandelten Patienten gegenüber einer Verschlechterung von 4,558 bei den Placebopatienten (p-Wert = 0,0216) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Veränderung des ASD-Gesamtscores von Baseline bis Woche 36 in Studie PATHFNDR-1

	Paltusotin (N = 30)	Placebo (N = 28)	Behandlungs- unterschied (95%-KI)	p-Wert
Veränderung des ASD-Gesamtscores von Baseline bis Woche 36				
LS-Mittelwert (SE)	-0,606 (± 1,504)	4,558 (± 1,593)	-5,164 (-9,536; - 0,792)	0,0216

Woche 36 ist das Ende des randomisierten, kontrollierten Teils der Studie; falls ein Patient eine Notfallmedikation benötigte, wurde die letzte Messung vor Anwendung der Notfallmedikation benutzt. Der ASD-Gesamtscore bei Baseline ist die Summe der wöchentlichen Durchschnittswerte an oder vor Tag 1 und der ASD-Gesamtscore nach Baseline ist die Summe der wöchentlichen Durchschnittswerte an oder vor dem Tag des planmäßigen Studienbesuchs, einschließlich des Besuchstags selbst, für die 7 Symptom-Items (Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwitzen, Ermüdung, Schwäche in den Beinen, Schwellung und taubes Gefühl oder Kribbeln). Bei Baseline betrug der mittlere ASD-Gesamtscore in der Paltusotingruppe 13,21 und in der Placebogruppe 10,86. ASD = Akromegalie-Symptomtagebuch, KI = Konfidenzintervall, LS = kleinste Quadrate (*least squares*), S = Standardfehler (*standard error*).

Die Veränderung der Ergebnisse für die einzelnen ASD-Items von Baseline bis Woche 36 zeigten bei allen 7 Items einen Trend zugunsten von Paltusotin; 2 davon waren statistisch signifikant (Gelenkschmerzen und taubes Gefühl oder Kribbeln; p-Wert < 0,05). Kein einzelnes ASD-Item hatte einen besonders starken Einfluss auf den ASD-Gesamtscore; dies deutet darauf hin, dass es bei den mit Paltusotin behandelten Patienten im Vergleich zu den Placebopatienten zu einer Verbesserung und Stabilisierung aller untersuchten Akromegalie-Symptome kam.

Die Veränderung des LS-Mittelwerts (± SE) der störendsten Symptome von Baseline bis zum Ende der Behandlung betrug -0,553 (± 0,360) in der Paltusotin-Gruppe und 0,617 (± 0,381) in der Placebogruppe; der Behandlungsunterschied belief sich auf -1,147 (95%-KI: -2,199; -0,094) zugunsten von Paltusotin (nomineller p-Wert = 0,0935).

Das beobachtete Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil blieb in der offenen Verlängerungsphase der PATHFNDR-1-Studie über 120 Wochen unverändert (siehe Abschnitt 4.8) und der klinische Nutzen hielt an.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Palsonify eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung der Akromegalie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei gesunden Probanden lag die mediane T_{max} nach einer einzelnen oralen Dosis zwischen 1,4 und 2,0 Stunden (Tabelle 8). Im Steady State nach einer 60 mg-Dosis betragen das geometrische Mittel (geometrischer VK %) der C_{max} 290 (67,5) ng/ml und das geometrische Mittel (geometrischer VK %) der AUC_{0-24} 2 890 (63,5) ng*h/ml. In der populationspharmakokinetischen (PK) Analyse betrug die Akkumulationsrate 1,31 für die C_{max} und 1,55 für die AUC_{0-24} . Der Steady State wird innerhalb von 1 Woche erreicht. Die PK bei gesunden Probanden ist ähnlich wie die bei Patienten mit Akromegalie.

Tabelle 8: Expositionsparameter einer Einzeldosis Paltusotin bei 1-stündiger Nüchternheit nach Gabe

	20 mg	40 mg	60 mg
C_{max} (ng/ml)	80,7 (54)	153 (36)	258 (51)
AUC_{0-24} (ng*h/ml)	651 (53)	1 310 (41)	2 370 (45)
T_{max} (h)	1,4 (0,8-4,0)	1,5 (1,5-4,0)	2,0 (1,0-4,0)

Die Daten sind als geometrisches Mittel (geometrischer VK %) dargestellt, mit Ausnahme der T_{max} , die als Median (Spanne) dargestellt ist.

AUC_{0-24} = Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve über 24 Stunden, C_{max} = maximale (Spitzen-) Plasmakonzentration des Wirkstoffs, T_{max} = Zeit bis zum Erreichen der maximalen (Spitzen-) Plasmakonzentration nach Gabe des Wirkstoffs.

Die absolute Bioverfügbarkeit der Paltusotin-Filmtabletten beträgt 51 %.

Auswirkung von Nahrung auf die orale Resorption

Im Vergleich zur Verabreichung auf nüchternen Magen reduzierte die Verabreichung von Paltusotin zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit die AUC um 85 % und die C_{max} um 81 %. Die Verabreichung von Paltusotin zusammen mit einer fettarmen Mahlzeit reduzierte die AUC um 72 % und die C_{max} um 68 % (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_z/F) von Paltusotin-Filmtabletten ist 406 l. Paltusotin wird stark an die Plasmaproteine Albumin (> 99 %) und α -1-saures Glykoprotein (> 98 %) gebunden. Das Blut-Plasma-Verhältnis betrug knapp 1.

Biotransformation

Paltusotin wird durch Glucuronidierung und Oxidation überwiegend über die Leber verstoffwechselt. *In vitro* war der Hauptstoffwechselweg die Glucuronidierung, die hauptsächlich über UGT1A1 und UGT1A9 erfolgt. Ein sekundärer Stoffwechselweg war die Oxidation; sie wurde hauptsächlich durch CYP3A4/5 katalysiert, wobei auch CYP2D6 eine untergeordnete Rolle zukommt. Paltusotin ist ein P-gp-Substrat. *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass die Hemmung von UGT1A1 voraussichtlich nicht zu einer klinisch bedeutsamen Erhöhung der Paltusotin-Exposition führt.

Elimination

Nach Erreichung der maximalen Spiegel nahm die Konzentration von Paltusotin mit einer scheinbaren terminalen Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 25,5 Stunden ab; dies unterstützt eine einmal tägliche Anwendung. Die scheinbare Clearance von Paltusotin-Filmtabletten beträgt 11,0 l/h.

Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Paltusotin war die Ausscheidung über den Stuhl der wichtigste Eliminationsweg; die beobachtete mittlere Gesamtwiederfindung der verabreichten

Radioaktivität betrug 90 % im Stuhl und 3,9 % im Urin. Ein großer Teil von Paltusotin wird unverändert ausgeschieden.

Linearität

Paltusotin zeigte bei gesunden Probanden eine dosisproportionale Zunahme der Exposition bei Dosen zwischen 20 mg und 120 mg. Scheinbare dosisproportionale Zunahmen der mittleren Steady-State-Talspiegel wurden bei einmal täglicher Gabe von bis zu 60 mg bei Patienten mit Akromegalie beobachtet.

Besondere Patientengruppen

Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Ethnie und UGT1A1-Polymorphismus

Geschlecht und UGT1A1-Polymorphismus haben keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Paltusotin. Aufgrund dieser Faktoren ist keine Dosisanpassung von Paltusotin erforderlich.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte das Alter (290 Teilnehmer [92 %] im Alter von 18-65 Jahren und 25 ältere Teilnehmer [8 %], einschließlich 20 Teilnehmer im Alter von 65-74 Jahren, 5 im Alter von 75-84 Jahren, keine über 85 Jahre) keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Paltusotin.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte das Körpergewicht (Mittel: 76 kg; Median: 73 kg; Interquartilbereich: 65-85 kg; min: 45 kg; max: 138 kg) keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Paltusotin.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse (196 weißhäutige Teilnehmer, 12 dunkelhäutige oder afroamerikanische Teilnehmer, 17 chinesische Teilnehmer, 35 japanische Teilnehmer, 48 Teilnehmer anderer ethnischer Abstammung und 7 Teilnehmer unbekannter ethnischer Abstammung) hatte die Ethnie keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Paltusotin.

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Studie, in der Teilnehmer mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung mit Teilnehmern mit normaler Leberfunktion verglichen wurden, war die Paltusotin-Exposition nicht verändert. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da die renale Clearance beim Menschen in der Elimination von Paltusotin eine untergeordnete Rolle spielt, wurde keine spezifische pharmakokinetische Studie zu Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. In einer populationspharmakokinetischen Analyse mit 279 Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion (eGFR \geq 90 ml/min), 32 mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60 bis < 90 ml/min) und 4 mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 bis < 60 ml/min) hatte die Nierenfunktion keine bedeutsame Auswirkung auf die Paltusotin-Exposition. Zur Anwendung bei Patienten mit schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min) liegen keine Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur akuten Toxizität und Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Sicherheitspharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In Studien zur Fertilität und zur frühen embryonalen Entwicklung von Ratten bei Dosen bis zu 500 mg/kg/Tag (dem 18-Fachen der klinischen Dosis von 60 mg basierend auf der AUC), wurde kein

Effekt von Paltusotin auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität beobachtet. Die Weibchen wiesen bei dieser Dosis jedoch eine verringerte Zahl von Gelbkörpern und Einnistungsstellen auf und es traten vermehrte Präimplantationsverluste auf, die zu einer geringeren Zahl lebender Embryos führten; bei Dosen bis zu 75 mg/kg/Tag (dem 5-Fachen der klinischen Dosis von 60 mg basierend auf der AUC) wurden diese Effekte nicht berichtet.

Studien zur embryo-fetalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen mit Dosen bis zu 500 mg/kg/Tag (Ratte) und 75 mg/kg/Tag (Kaninchen) zeigten keine Hinweise auf teratogene Effekte (bis zum 11-Fachen der klinischen Dosis von 60 mg basierend auf der AUC bei Ratten bzw. bis zum 5,2-Fachen bei Kaninchen). Bei Kaninchen kam es bei der höchsten Dosis zu einer erhöhten Inzidenz von mit maternaler Toxizität assoziierten Aborten (verringerte Nahrungsaufnahme und Gewichtsverlust) und zu einer Reduktion des mittleren fetalen Körpergewichts. Dies wurde nicht bei der Dosis von 25 mg/kg/Tag (dem 2,9-Fachen der klinischen Dosis von 60 mg basierend auf der AUC) beobachtet.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurde bei 500 mg/kg/Tag, der höchsten getesteten Dosis, während der Entwicklungsphasen vor und nach der Entwöhnung ein verringertes Körpergewicht beobachtet. Bei keiner Dosisstufe traten behandlungsbedingte Effekte auf die sexuelle Reifung oder die verhaltensneurologische oder reproduktive Funktion in der F1 (first filial)-Generation der Ratten auf. Es wurde gezeigt, dass Paltusotin in die Muttermilch übergeht; der Milch-Plasma-Quotient 4 Stunden nach der Verabreichung am Laktationstag (LD) 20 betrug 2,4 bis 3,8.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Copovidon
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Mannitol (E 421)

Filmüberzug

Palsonify 20 mg Filmtabletten

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Triacetin (E 1518)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Palsonify 30 mg Filmtabletten

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Triacetin (E 1518)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durch Induktionserwärmung versiegelte Flasche aus weißem Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem weißen kindersicheren Polypropylen (PP)-Verschluss.

Jede Flasche enthält 60 Filmtabletten und Silicagel-Trockenmittel.
Jeder Umkarton enthält eine Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2021

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/en> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 20 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Palsonify 20 mg Filmtabletten
Paltusotin

2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 20 mg Paltusotin (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 mg Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Tabletten ganz schlucken.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozziilaan 201
1083HN Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/26/2021 60 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Palsonify 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT – 20 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Palsonify 20 mg Tabletten
Paltusotin

2. WIRKSTOFF

Jede Tablette enthält 20 mg Paltusotin (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten
60 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/26/2021 60 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 30 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Palsonify 30 mg Filmtabletten
Paltusotin

2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 30 mg Paltusotin (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
60 mg Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/26/2021 60 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Palsonify 30 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT – 30 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Palsonify 30 mg Tabletten
Paltusotin

2. WIRKSTOFF

Jede Tablette enthält 30 mg Paltusotin (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten
60 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/26/2021 60 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Palsonify 20 mg Filmtabletten Palsonify 30 mg Filmtabletten Paltusotin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Palsonify und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Palsonify beachten?
3. Wie ist Palsonify einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Palsonify aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Palsonify und wofür wird es angewendet?

Palsonify enthält den Wirkstoff Paltusotin. Es zielt auf den Rezeptor eines natürlich im Körper gebildeten Hormons namens Somatostatin ab, das die Bildung von Wachstumshormon durch den Hypophysentumor reduziert.

Palsonify wird bei Erwachsenen zur Behandlung von Akromegalie angewendet.

Akromegalie ist eine seltene Erkrankung. In den meisten Fällen wird sie durch einen nicht bösartigen Tumor in einer kleinen Drüse im Gehirn (der Hirnanhangdrüse oder Hypophyse) verursacht. Dieser Tumor führt dazu, dass die Drüse zu viel Wachstumshormon (GH) ausschüttet. Zu viel Wachstumshormon führt zu Symptomen wie vergrößerten Händen und Füßen, Kopfschmerzen, übermäßigem Schwitzen, taubem Gefühl in Händen und Füßen, Müdigkeit und Gelenkschmerzen.

Der Wirkstoff von Palsonify, Paltusotin, lagert sich an die Somatostatinrezeptoren (Targets) an und blockiert so die Ausschüttung von Wachstumshormon durch die Hypophyse. Dies soll die Symptome der Akromegalie verbessern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Palsonify beachten?

Palsonify darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Paltusotin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Palsonify einnehmen bzw. während der Behandlung, wenn Folgendes auf Sie zutrifft:

- Herzprobleme: Palsonify kann Ihre Herzfrequenz beeinflussen (siehe Abschnitt 2 Einnahme von Palsonify zusammen mit anderen Arzneimitteln).
- Probleme mit der Gallenblase: Palsonify kann zur Bildung von Gallensteinen führen (mit plötzlichen Schmerzen im rechten Oberbauch, plötzlichen Schmerzen in der rechten Schulter oder zwischen den Schulterblättern, Gelbfärbung der Haut oder des weißen Teils der Augen oder heller Stuhl).
- Diabetes: Palsonify kann Ihren Blutzuckerspiegel beeinflussen. Ihr Blutzuckerspiegel kann sich erhöhen. Ihr Arzt wird daher möglicherweise eine regelmäßige Überwachung des Blutzuckerspiegels und eine Diabetesbehandlung empfehlen (siehe Abschnitt 2 Einnahme von Palsonify zusammen mit anderen Arzneimitteln).
- Derzeitiger oder früherer Vitamin-B12-Mangel: Arzneimittel, die auf den Somatostatinrezeptor abzielen, können den Vitamin-B12-Spiegel im Blut senken. Daher wird Ihr Arzt während der Behandlung mit Palsonify möglicherweise regelmäßig Ihren Vitamin-B12-Wert kontrollieren.

Überwachung während der Behandlung

Tumoren der Hirnanhangdrüse (Hypophyse), die übermäßige Mengen an Wachstumshormon produzieren und zu Akromegalie führen, können manchmal wachsen und zu schwerwiegenden Komplikationen wie Sehstörungen führen. Ihr Arzt wird Sie während der Behandlung mit Palsonify auf Anzeichen und Symptome eines Tumorwachstums überwachen. Wenn Anzeichen für eine Tumorvergrößerung auftreten, kann Ihr Arzt eine andere Behandlung verschreiben.

Ihr Arzt wird während der Behandlung regelmäßig Ihre Schilddrüsenfunktion überwachen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht eingenommen werden. Seine Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe ist nicht belegt.

Einnahme von Palsonify zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche der folgenden Arzneimittel anwenden, da sich deren Wirkung oder Nebenwirkungen bei Einnahme zusammen mit Palsonify verändern können. Wenn Sie diese Arzneimittel einnehmen, wird Ihr Arzt möglicherweise die Dosis dieser Arzneimittel anpassen:

- sogenannte Betablocker (z. B. Atenolol, Metoprolol, Carvedilol, Nebivolol) und Herzglykoside (z. B. Digoxin), die zur Behandlung von hohem Blutdruck oder Herzerkrankungen angewendet werden
- Fluoxetin (ein Antidepressivum)
- Dextromethorphan (ein Hustenstiller)
- Tacrolimus (ein Arzneimittel zur Unterdrückung von Transplantatabstoßung)
- Insulin oder andere Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche der folgenden Arzneimittel anwenden, da diese die Menge von Palsonify im Blut verringern und dadurch seine Wirksamkeit herabsetzen können.

- Carbamazepin und Phenytoin (zur Behandlung von Krampfanfällen und Epilepsie)
- Apalutamid (zur Behandlung von Prostatakrebs)
- Efavirenz (zur Behandlung von HIV-Infektionen)
- Prednison (zur Unterdrückung des körpereigenen Immunsystems)
- Lansoprazol und ähnliche Arzneimittel (zur Kontrolle und Reduktion von Magensäure)

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche der folgenden Arzneimittel anwenden, da Palsonify die Wirksamkeit dieses Arzneimittels herabsetzen kann. Wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wird Ihr Arzt möglicherweise seine die Dosis dieses Arzneimittels anpassen:

- Ciclosporin (zur Unterdrückung von Transplantatabstoßung, Behandlung schwerer Hauterkrankungen und schwerer Augen- und Gelenkentzündungen)

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob das oben Genannte für Sie gilt, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie dürfen Palsonify nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind.

Es ist nicht bekannt, ob Palsonify in die Muttermilch übergeht. Stillen Sie nicht, wenn Sie Palsonify einnehmen.

Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Behandlung mit Palsonify eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Palsonify hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

3. Wie ist Palsonify einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Palsonify ist als Filmtabletten zum Einnehmen erhältlich. Wenn Sie erstmals ein Arzneimittel gegen Akromegalie einnehmen, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 20 mg einmal täglich. Wenn es nicht das erste Mal ist, dass Sie ein Arzneimittel zur Behandlung von Akromegalie anwenden, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 40 mg einmal täglich.

Nach mindestens 2- bis 4-wöchiger Behandlung wird Ihr Arzt Ihre Symptome und den Spiegel einer Substanz namens Insulin-like Growth Factor-1 kontrollieren, um zu überprüfen, wie Sie auf das Arzneimittel ansprechen. Bei Bedarf kann der Arzt Ihre Dosis auf bis zu 60 mg einmal täglich erhöhen.

Abhängig davon, wie gut Sie die Behandlung vertragen, kann Ihr Arzt die Dosis auch zeitweilig um 20 mg verringern.

Ihr Arzt kann die Dosis Paltusotin aufgrund der Verabreichung mit anderen Arzneimitteln vorübergehend erhöhen (siehe Abschnitt 2 Einnahme von Palsonify zusammen mit anderen Arzneimitteln).

Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen unzerkaut mit einem Glas Wasser auf leeren Magen, mindestens 6 Stunden nach einer Mahlzeit (z. B. nach einem Fasten über Nacht) und mindestens eine Stunde vor Ihrer nächsten Mahlzeit.

Wenn Sie eine größere Menge von Palsonify eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Palsonify eingenommen haben, als Sie sollten, brechen Sie die weitere Einnahme des Arzneimittels ab und informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Palsonify vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Lassen Sie die versäumte Dosis aus und nehmen Sie dann die nächste Dosis wie gewohnt am nächsten Tag ein.

Wenn Sie die Einnahme von Palsonify abbrechen

Brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken. Ihr Arzt wird die Behandlung mit Palsonify möglicherweise unterbrechen, bis sich die Symptome gebessert haben, und/oder Ihre Dosis reduzieren.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hoher Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie)
- Verminderter Appetit
- Kopfschmerzen
- Verlangsamter Herzschlag (Sinusbradykardie)
- Schmerzen im Oberbauch (Abdominalschmerz)
- Übelkeit
- Abdominale Beschwerden
- Schwellung des Bauchs (Bauch aufgetrieben)
- Erbrechen
- Gallensteine (Cholelithiasis)
- Haarausfall (Alopezie)
- Ermüdung

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Gallensteine im Gallengang (Gallengangstein)
- Schwindelgefühl

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Palsonify aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Palsonify enthält

- Der Wirkstoff ist Paltusotin (als Paltusotinhydrochlorid).

Die Palsonify 20 mg Filmtabletten enthalten 20 mg Paltusotin.

Die Palsonify 30 mg Filmtabletten enthalten 30 mg Paltusotin.

- Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: Copovidon, mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Mannitol (E 421).

Filmüberzug:

Palsonify 20 mg Filmtabletten: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Triacetin (E 1518), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

Palsonify 30 mg Filmtabletten: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Triacetin (E 1518), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172).

Wie Palsonify aussieht und Inhalt der Packung

Palsonify 20 mg Filmtabletten sind rosafarbene, bikonvexe, ovale (Länge: 16 mm; Breite: 8 mm) Filmtabletten mit der Prägung „PAL“ auf der einen und „20“ auf der anderen Seite.

Palsonify 30 mg Filmtabletten sind gelbe, bikonvexe, ovale (Länge: 18 mm; Breite: 9 mm) Filmtabletten mit der Prägung „PAL“ auf der einen und „30“ auf der anderen Seite.

Palsonify 20 mg und 30 mg Filmtabletten sind in Plastikflaschen mit kindersicherem Verschluss und Induktionswärme-Versiegelung erhältlich.

Jede Flasche enthält 60 Filmtabletten und Silicagel-Trockenmittel.

Jeder Umkarton enthält eine Flasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozziilaan 201
1083HN Amsterdam
Niederlande

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.