

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Palsonify 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Palsonify 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Palsonify 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg παλτουσοτίνης (ως παλτουσοτίνης υδροχλωρικής).

Palsonify 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg παλτουσοτίνης (ως παλτουσοτίνης υδροχλωρικής).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Palsonify 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ, αμφίκυρτα ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, μήκους 16 mm και πλάτους 8 mm, με χαραγμένο το «PAL» στη μία πλευρά και το «20» στην άλλη πλευρά.

Palsonify 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα, αμφίκυρτα ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, μήκους 18 mm και πλάτους 9 mm, με χαραγμένο το «PAL» στη μία πλευρά και το «30» στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Palsonify ενδείκνυται για τη φαρμακευτική θεραπεία ενήλικων ασθενών με ακρομεγαλία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Για τους φαρμακευτικά πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 20 mg Palsonify από στόματος μία φορά ημερησίως για 2 εβδομάδες και, εάν είναι καλά ανεκτή, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί στα 40 mg μία φορά ημερησίως. Μετά από 2 έως 4 εβδομάδες λήψης των 40 mg Palsonify μία φορά ημερησίως, εάν τα 40 mg είναι καλά ανεκτά, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 60 mg

με βάση τα επίπεδα του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) ή τα κλινικά σημεία και συμπτώματα.

Για τους φαρμακευτικά μη πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 40 mg Palsonify από στόματος μία φορά ημερησίως. Μετά από 2 έως 4 εβδομάδες λήψης των 40 mg Palsonify μία φορά ημερησίως, με βάση τα επίπεδα του IGF-1 ή τα κλινικά σημεία και συμπτώματα, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 60 mg μία φορά ημερησίως.

Με βάση την ανεκτικότητα (βλ. παράγραφο 4.8), η δόση μπορεί να μειωθεί προσωρινά κατά 20 mg. Μόλις υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, η παλτουσοτίνη μπορεί να συνεχιστεί στην προηγούμενη δόση.

Θα πρέπει περιοδικά να γίνεται παρακολούθηση των επιπέδων του IGF-1 και αξιολόγηση των συμπτωμάτων, σύμφωνα με την κρίση του ιατρού. Η κανονικοποίηση των επιπέδων του IGF-1 ενδέχεται να απαιτεί μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα IGF-1 κατά την έναρξη. Σε ασθενείς με αυξημένα αρχικά επίπεδα IGF-1 (π.χ.  $\geq 2,5 \times$  το ανώτατο όριο του φυσιολογικού [ULN]), ιδιαίτερα σε φαρμακευτικά πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πιο τακτικής επαναξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου της θεραπείας όσον αφορά τη μονοθεραπεία.

#### *Παράλειψη δόσης*

Εάν η ημερήσια δόση του Palsonify παραλειφθεί, θα πρέπει να ζητηθεί από τον ασθενή να μην πάρει τη δόση που παραλείφθηκε και να συνεχίσει με την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

#### Αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων

##### *Ισχυρός επαγωγέας των CYP3A4/5, UGT1A1 και P-gp*

Σε περίπτωση συγχορήγησης με ισχυρούς επαγωγείς (π.χ. καρβαμαζεπίνη), με βάση τα επίπεδα του IGF-1 και την ασφάλεια του ασθενούς, η δόση της παλτουσοτίνης θα πρέπει να αυξηθεί έως το τριπλάσιο της θεραπευτικής δόσης, χωρίς υπέρβαση των 120 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.5).

##### *Μέτριος ή ασθενής επαγωγέας του CYP3A4/της P-gp*

Σε περίπτωση συγχορήγησης με μέτριους (π.χ. εφαιβιρένζη) ή ασθενείς (π.χ. πρεδνιζόνη) επαγωγείς, με βάση τα επίπεδα του IGF-1 και την ασφάλεια του ασθενούς, η δόση της παλτουσοτίνης μπορεί να αυξηθεί, χωρίς υπέρβαση των 120 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.5).

##### *Αναστολέας της αντλίας πρωτονίων (PPI)*

Σε περίπτωση συγχορήγησης με PPI (π.χ. λανσοπραζόλη, ομεπραζόλη), η δόση της παλτουσοτίνης μπορεί να αυξηθεί έως το διπλάσιο της θεραπευτικής δόσης, με βάση τα επίπεδα του IGF-1 και την ασφάλεια του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Ειδικό πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι ( $\geq 65$ ετών)*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Palsonify σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

## Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό, με άδειο στομάχι, τουλάχιστον 6 ώρες μετά από γεύμα (π.χ. μετά από ολονύχτια νηστεία) και τουλάχιστον 1 ώρα πριν από γεύμα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Επέκταση όγκου

Καθώς οι όγκοι της υπόφυσης που εκκρίνουν αυξητική ορμόνη (GH) ενδέχεται μερικές φορές να επεκταθούν, προκαλώντας σοβαρές επιπλοκές (π.χ. διαταραχές οπτικού πεδίου), είναι απαραίτητο όλοι οι ασθενείς να παρακολουθούνται προσεκτικά. Εάν παρουσιαστούν στοιχεία επέκτασης του όγκου, μπορεί να είναι προτιμότερες εναλλακτικές διαδικασίες.

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Τα θεραπευτικά οφέλη της μείωσης των επιπέδων της GH και της κανονικοποίησης της συγκέντρωσης του IGF-1 στις ασθενείς με ακρομεγαλία θα μπορούσαν δυνητικά να αποκαταστήσουν τη γονιμότητα. Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη, εάν χρειάζεται, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με παλτουσοτίνη (βλ. παράγραφο 4.6).

#### Καρδιαγγειακές ανωμαλίες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με παλτουσοτίνη σε κλινικές μελέτες, έχουν παρουσιαστεί ανωμαλίες της καρδιακής αγωγιμότητας και άλλες μεταβολές στο ΗΚΓ, όπως παράταση του διαστήματος PR και βραδυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι μεταβολές στο ΗΚΓ μπορεί να παρουσιαστούν σε ασθενείς με ακρομεγαλία. Μπορεί να είναι απαραίτητες προσαρμογές της δόσης των συγχρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν βραδυκαρδιακές επιδράσεις (π.χ. β-αποκλειστές) (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Συμβάντα που σχετίζονται με τη χοληδόχο κύστη

Το Palsonify ενδέχεται να αναστέλλει τη συσταλτικότητα της χοληδόχου κύστης και να μειώνει την έκκριση χολής, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε λίθους ή ίζημα στη χοληδόχο κύστη. Με τη χρήση της παλτουσοτίνης έχει αναφερθεί χολολιθίαση και επιπλοκές της (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν πιθανολογούνται επιπλοκές της χολολιθίασης, θα πρέπει να ξεκινήσει αξιολόγηση και κατάλληλη θεραπεία, και θα πρέπει να συνεκτιμηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου προκειμένου να προσδιοριστεί εάν θα συνεχιστεί ή όχι η θεραπεία με παλτουσοτίνη.

#### Μεταβολισμός γλυκόζης

Λόγω της επίδρασής της στην GH, τη γλυκαγόνη και την ινσουλίνη, η παλτουσοτίνη μπορεί να επηρεάσει τη ρύθμιση της γλυκόζης. Έχει αναφερθεί υπεργλυκαιμία σε ασθενείς που λάμβαναν Palsonify σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται όταν ξεκινά θεραπεία με το Palsonify ή μεταβάλλεται η δόση, και η αντιδιαβητική αγωγή θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.5).

## Ανωμαλίες της λειτουργίας του θυρεοειδούς

Τα ανάλογα σωματοστατίνης μπορεί να καταστείλουν την έκκριση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH), πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε υποθυρεοειδισμό. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με παλτουσοτίνη, συνιστάται περιοδική αξιολόγηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς (TSH και ολική ή/και ελεύθερη T4) (βλ. παράγραφο 4.5).

## Θρέψη

Σε ορισμένους ασθενείς τα ανάλογα σωματοστατίνης ενδέχεται να μεταβάλλουν την απορρόφηση των λιπαρών που λαμβάνονται μέσω της διατροφής.

## Ανεπάρκεια βιταμίνης B12

Σε ασθενείς που λάμβαναν ανάλογα σωματοστατίνης έχουν παρατηρηθεί μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B12. Τα επίπεδα της βιταμίνης B12 κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Palsonify θα πρέπει να παρακολουθούνται εάν ενδείκνυται κλινικά.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Παράγοντες που μπορεί να μειώσουν τη συγκέντρωση της παλτουσοτίνης στο πλάσμα

#### *Ισχυροί επαγωγείς πολλαπλών ενζύμων και μεταφορέων (CYP3A4/5, UGT1A1 και P-gp)*

Μια κλινική μελέτη σε υγιή άτομα έδειξε ότι μετά τη χορήγηση 60 mg παλτουσοτίνης, η καρβαμαζεπίνη, ένας ισχυρός επαγωγέας των CYP3A4/5, UGT1A1 και P-gp, μείωσε τη  $C_{max}$  και την AUC της παλτουσοτίνης κατά περίπου 40% και 70%, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση της παλτουσοτίνης με ισχυρούς επαγωγείς μπορεί, ως εκ τούτου, να μειώσει τη θεραπευτική ανταπόκριση.

Σε περίπτωση συγχορήγησης με ισχυρούς επαγωγείς (π.χ. καρβαμαζεπίνη), με βάση τα επίπεδα του IGF-1 και την ασφάλεια του ασθενούς, η δόση της παλτουσοτίνης θα πρέπει να αυξηθεί έως το τριπλάσιο της θεραπευτικής δόσης, χωρίς υπέρβαση των 120 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Μέτριοι ή ασθενείς επαγωγείς του CYP3A4/της P-gp*

Με βάση την παρατηρηθείσα 70% μείωση στην έκθεση στην παλτουσοτίνη μετά από ισχυρό επαγωγέα (καρβαμαζεπίνη), αναμένεται μικρότερη μείωση στην έκθεση μετά από μέτριο ή ασθενή επαγωγέα. Η συγχορήγηση της παλτουσοτίνης με μέτριο (π.χ. εφαιβιρένζη) ή ασθενή (π.χ. πρεδνιζόνη) επαγωγέα του CYP3A4/της P-gp μπορεί, ως εκ τούτου, να μειώσει τη θεραπευτική ανταπόκριση και μπορεί να είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.

Σε περίπτωση συγχορήγησης με μέτριους (π.χ. εφαιβιρένζη) ή ασθενείς (π.χ. πρεδνιζόνη) επαγωγείς του CYP3A4/της P-gp, με βάση τα επίπεδα του IGF-1 και την ασφάλεια του ασθενούς, η δόση της παλτουσοτίνης μπορεί να αυξηθεί, χωρίς υπέρβαση των 120 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων*

Μια κλινική μελέτη σε υγιή άτομα έδειξε ότι οι PPI προκάλεσαν δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στην AUC της παλτουσοτίνης κατά περίπου 20% και 40% μετά από δόσεις παλτουσοτίνης των 20 mg και των 60 mg, αντίστοιχα.

Η συγχορήγηση της παλτουσοτίνης με PPI κατέδειξε δόσοεξαρτώμενη μείωση της έκθεσης στην παλτουσοτίνη, η οποία μπορεί, ως εκ τούτου, να μειώσει τη θεραπευτική ανταπόκριση και μπορεί να είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.

Σε περίπτωση συγχορήγησης με PPI (π.χ. λανσοπραζόλη, ομεπραζόλη), η δόση της παλτουσοτίνης μπορεί να αυξηθεί στο διπλάσιο της θεραπευτικής δόσης, με βάση τα επίπεδα του IGF-1 και την ασφάλεια του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Κυκλοσπορίνη*

Μια κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα έδειξε ότι, μετά τη χορήγηση 200 mg κυκλοσπορίνης, η έκθεση στην παλτουσοτίνη αυξήθηκε κατά  $\leq$  δύο φορές. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της παλτουσοτίνης.

### Επιδράσεις της παλτουσοτίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

#### *Κυκλοσπορίνη*

Σε μια κλινική μελέτη σε υγιή άτομα, τα 40 mg παλτουσοτίνης προκάλεσαν περίπου 50% και 35% μείωση της  $C_{max}$  και της AUC της κυκλοσπορίνης στο ολικό αίμα, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση της παλτουσοτίνης με κυκλοσπορίνη οδήγησε σε μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της κυκλοσπορίνης.

Μπορεί να είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της κυκλοσπορίνης για τη διατήρηση των θεραπευτικών επιπέδων. Θα πρέπει να ακολουθείται η συνιστώμενη παρακολούθηση θεραπευτικού φαρμακευτικού προϊόντος όσον αφορά την κυκλοσπορίνη.

#### *Υποστρώματα του CYP3A4*

Σε μια κλινική μελέτη σε υγιή άτομα, τα 60 mg παλτουσοτίνης προκάλεσαν περίπου 30% αύξηση της AUC της μιδαζολάμης, ενός υποστρώματος του CYP3A4. Οι προσαρμογές της δόσης για τα υποστρώματα του CYP3A4 χωρίς στενό θεραπευτικό δείκτη δεν είναι απαραίτητες. Συνιστάται προσοχή και κατάλληλη παρακολούθηση εάν η παλτουσοτίνη συγχορηγείται με ένα υπόστρωμα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. τακρόλιμους).

#### *Υποστρώματα του CYP2D6*

*In vitro*, η παλτουσοτίνη είναι αναστολέας του CYP2D6 (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται προσοχή εάν η παλτουσοτίνη συγχορηγείται με ένα υπόστρωμα του CYP2D6 (π.χ. καρβεδιλόλη, νεπιβολόλη, μετοπρολόλη, φλουοξετίνη ή δεξτρομεθορφάνη). Δεν πραγματοποιήθηκε μελέτη αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων. Οι προσαρμογές της δόσης για τα υποστρώματα του CYP2D6 δεν είναι απαραίτητες.

#### *Υποστρώματα της P-gp*

*In vitro*, η παλτουσοτίνη είναι αναστολέας της P-gp (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται προσοχή εάν η παλτουσοτίνη συγχορηγείται με ένα υπόστρωμα της P-gp με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. διγοξίνη). Δεν πραγματοποιήθηκε μελέτη αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων. Οι προσαρμογές της δόσης για τα υποστρώματα της P-gp δεν είναι απαραίτητες.

#### *Μετορμίνη*

Μια κλινική μελέτη σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση μετορμίνης και παλτουσοτίνης οδήγησε σε μια μείωση στην έκθεση στη μετορμίνη κατά 22% και της  $C_{max}$  κατά 39%. Το κλινικό αποτέλεσμα θεωρείται συναφές, καθώς αυτό το αποτέλεσμα δεν είναι αναμενόμενο, με βάση το *in vitro* εύρημα της αναστολής της MATE από την παλτουσοτίνη. Ωστόσο, η μεταβολή στην έκθεση στη μετορμίνη δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Συνεπώς, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

#### *Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Μπορεί να απαιτούνται προσαρμογές της δόσης της ινσουλίνης και αντιδιαβητικών φαρμακευτικών προϊόντων, όταν χορηγείται ταυτόχρονα παλτουσοτίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Καρδιαγγειακά φαρμακευτικά προϊόντα*

Μπορεί να απαιτούνται προσαρμογές της δόσης φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν βραδυκαρδιακές επιδράσεις, όπως των  $\beta$ -αποκλειστών, των αναστολέων διαύλων ασβεστίου ή παραγόντων για τη ρύθμιση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Θεραπεία υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών*

Τα ανάλογα σωματοστατίνης μπορεί να επηρεάσουν τη λειτουργία του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.4). Συνεπώς, συνιστάται παρακολούθηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς και κλινική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης θεραπείας υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της παλτουσοτίνης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα στο επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Palsonify κατά τη διάρκεια της κύησης.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η παλτουσοτίνη/οι μεταβολίτες απεκκρίνεται/απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της/των παλτουσοτίνης/μεταβολιτών στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Palsonify.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση της παλτουσοτίνης στη γονιμότητα. Παρόλο που, σε μελέτες σε ζώα, δεν εντοπίστηκαν επιδράσεις στο ζευγάρι ή τη γονιμότητα, αναφέρθηκαν μεταβολές στις αναπαραγωγικές παραμέτρους σε θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Palsonify δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Τα γαστρεντερικά συμπτώματα διάρροιας (18%), κοιλιακού άλγους (7%), ναυτίας (5%) και κοιλιακής δυσφορίας (3%) ήταν οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με την παλτουσοτίνη.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια της παλτουσοτίνης αξιολογήθηκε σε 169 ενήλικες με ακρομεγαλία σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Συνολικά 233 ασθενείς εκτέθηκαν στην παλτουσοτίνη σε όλες τις μελέτες ακρομεγαλίας φάσης 2 και 3 και επέκτασης ανοικτής επισήμανσης (OLE). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με παλτουσοτίνη σε ασθενείς με ακρομεγαλία ήταν 65,4 εβδομάδες (εύρος: 0,7 έως 244,3 εβδομάδες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και συχνότητα κατά τη βάση δεδομένων MedDRA, σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα

διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Υπεργλυκαιμία	Συχνές
	Μειωμένη όρεξη	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Συχνές
	Ζάλη	Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Φλεβοκομβική βραδυκαρδία <sup>a</sup>	Συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Πολύ συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Συχνές
	Ναυτία	Συχνές
	Κοιλιακή δυσφορία	Συχνές
	Διάταση κοιλίας	Συχνές
	Έμετος	Συχνές
Ηπατοχολικές διαταραχές	Χολολιθίαση	Συχνές
	Λίθος χοληδόχου πόρου	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση	Συχνές

<sup>a</sup> Η φλεβοκομβική βραδυκαρδία περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: φλεβοκομβική βραδυκαρδία και βραδυκαρδία.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Βραδυκαρδία*

Συμβάντα βραδυκαρδίας παρουσιάστηκαν στο 6% των ασθενών που λάμβαναν παλτουσοτίνη, ήταν ασυμπτωματικά και δεν οδήγησαν στη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος. Τα συμβάντα παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με και χωρίς ιστορικό βραδυκαρδίας, προέκυψαν κατά τους τρεις πρώτους μήνες της θεραπείας και δεν υπήρχε σαφής συσχέτιση με τη δόση. Η μέση μείωση της καρδιακής συχνότητας ήταν 6 παλμοί ανά λεπτό (bpm) (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χοληδόχο κύστη*

Σε τυχαίοποιημένες μελέτες, παρουσιάστηκε χολολιθίαση μεταξύ 6 και 9 μηνών μετά την έναρξη της παλτουσοτίνης. Σε όλους τους ασθενείς που εκτέθηκαν στην παλτουσοτίνη στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης, χολολιθίαση παρουσιάστηκε στο 4,7% και λίθος χοληδόχου πόρου στο 0,4%. Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με συνδέτες υποδοχέων σωματοστατίνης, αναφέρθηκε χολολιθίαση στο 8,3% (2/24) των ασθενών. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε την παλτουσοτίνη λόγω χολολιθίασης (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Γαστρεντερικές διαταραχές*

Οι περισσότερες γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν εντός των δύο πρώτων μηνών από την έναρξη της παλτουσοτίνης, καμία δεν ήταν σοβαρή και όλες είχαν διάμεση διάρκεια που κυμαινόταν μεταξύ 4 και 12 ημερών. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες, καμία δεν ήταν βαριάς μορφής και βελτιώθηκαν με τη συνέχιση της θεραπείας. Δεν υπήρξαν διακοπές της θεραπείας λόγω γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις που σχετίζονται με την υπερδοσολογία και δεν έχουν παρατηρηθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με την παλτουσοτίνη. Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι μπορεί να προκληθεί βραδυκαρδία ή υπέρταση από την υπερδοσολογία. Εάν πιθανολογείται υπερδοσολογία, θα πρέπει να εφαρμόζεται υποστηρικτική θεραπεία για τη διαχείριση υπερδοσολογίας από φαρμακευτικό προϊόν που μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες της υπόφυσης και του υποθαλάμου και ανάλογα, κωδικός ATC: H01CB06

#### Μηχανισμός δράσης

Παρόμοια με τη φυσική ορμόνη σωματοστατίνη (SST), η παλτουσοτίνη επιδεικνύει ισχυρή καταστολή της έκκρισης της GH και του IGF-1. Η παλτουσοτίνη ασκεί τη φαρμακολογική της δράση μέσω εξαιρετικά εκλεκτικής πρόσδεσης (> 4.000 φορές) στον υποδοχέα σωματοστατίνης 2 (SST2) και επιδεικνύει μικρή ή καθόλου συγγένεια για άλλους υποτύπους υποδοχέων SST. Η παλτουσοτίνη αναστέλλει τη συσσώρευση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) μέσω της ενεργοποίησης του ανθρώπινου SST2 με μια μέση συγκέντρωση φαρμάκου (αγωνιστή) που οδηγεί σε μισή μέγιστη ανταπόκριση (EC<sub>50</sub>) 0,25 nM.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η παλτουσοτίνη μειώνει σημαντικά και, σε πολλές περιπτώσεις, κανονικοποιεί τα επίπεδα του IGF-1 και της GH σε ασθενείς με ακρομεγαλία.

#### *Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία*

Σε 4,6 φορές την έκθεση στη θεραπευτική δόση παλτουσοτίνης των 60 mg, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική παράταση του διαστήματος QTc.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της παλτουσοτίνης για τη φαρμακευτική θεραπεία ενηλίκων με ακρομεγαλία τεκμηριώθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες παράλληλων ομάδων, φάσης 3 (PATHFNDR-2 και PATHFNDR-1).

#### *Μελέτη PATHFNDR-2*

Σε αυτήν τη μελέτη 24 εβδομάδων (PATHFNDR-2) εντάχθηκαν 111 ενήλικοι ασθενείς με ακρομεγαλία που δεν λάμβαναν φαρμακευτική θεραπεία και ήταν βιοχημικά μη ελεγχόμενοι κατά τη τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς είτε δεν είχαν λάβει φαρμακευτική θεραπεία στο παρελθόν είτε δεν είχαν λάβει καμία θεραπεία κατά τους προηγούμενους 4 μήνες πριν από τη διαλογή (χωρίς φαρμακευτική θεραπεία) είτε είχαν λάβει μονοθεραπεία συνδέτη υποδοχέων σωματοστατίνης με οκτρεοσίδη ή λανρεοσίδη, και αυτή θεραπεία είχε εκπλυθεί από τον οργανισμό τους, κατά τη διάρκεια της διαλογής (έκπλυση). Τα επίπεδα του IGF-1 έπρεπε να είναι  $\geq 1,3 \times \text{ULN}$  για όσους δεν είχαν λάβει φαρμακευτική θεραπεία και  $\geq 1,1 \times \text{ULN}$  με τουλάχιστον 30% αύξηση του IGF-1 κατά τη διάρκεια της περιόδου διαλογής για τους υπό έκπλυση ασθενείς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε παλτουσοτίνη (N = 54) είτε εικονικό φάρμακο (N = 57) για την περίοδο θεραπείας των 24 εβδομάδων. Η δόση έναρξης ήταν 20 mg/ημέρα επί 2 εβδομάδες και η δόση μπορούσε να αυξηθεί

στα 40 mg/ημέρα κατά την επίσκεψη της εβδομάδας 2, μετά την επιβεβαίωση της ανεκτικότητας. Την εβδομάδα 6, η δόση μπορούσε να αυξηθεί στα 60 mg μία φορά ημερησίως, εάν η δόση των 40 mg ήταν αποδεκτά ανεκτή και με βάση τον βιοχημικό έλεγχο και εάν ο IGF-1 της εβδομάδας 4 ήταν  $> 0,9 \times \text{ULN}$ . Η καθοδική τιτλοποίηση της δόσης επιτρεπόταν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης φάσης ελέγχου της μελέτης, εάν η δόση δεν ήταν ανεκτή. Μετά την εβδομάδα 12, η δόση διατηρούνταν μέχρι το τέλος της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης περιόδου της μελέτης (εβδομάδα 24).

Το πενήντα τρία τοις εκατό (53%) των ασθενών ήταν γυναίκες, το 52% ήταν λευκοί, το 31% Ασιάτες, το 3% μαύροι ή Αφροαμερικανοί, το 9% άλλης φυλής και το 5% άγνωστης φυλής. Η μέση ηλικία κατά τη στιγμή της ένταξης ήταν 47 έτη (το 9% ήταν  $\geq 65$  ετών). Η μέση διάρκεια από τη διάγνωση της ακρομεγαλίας ήταν 87 μήνες, με το 89% των ασθενών να υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση στην υπόφυση εντός μέσης διάρκειας 75 μηνών πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη. Η συνολική μέση τιμή του IGF-1 κατά την έναρξη ήταν  $2,3 \times \text{ULN}$  στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει φαρμακευτική θεραπεία και  $1,5 \times \text{ULN}$  στους υπό έκπλυση ασθενείς.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο επιτεύχθηκε, με το 55,6% των ασθενών που λάμβαναν παλτουσοτίνη να επιτυγχάνουν βιοχημικό έλεγχο (επίπεδο IGF-1  $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ ) την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με το 5,3% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (τιμή  $p < 0,0001$ ).

Εκτός από την επίτευξη του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, η παλτουσοτίνη παρήγαγε στατιστικά σημαντικές (τιμή  $p < 0,0001$ ) μειώσεις του IGF-1 σε φυσιολογικά επίπεδα τόσο στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει φαρμακευτική θεραπεία (42,5%) όσο και στους υπό έκπλυση ασθενείς (92,9%) σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, ανεξάρτητα από το προηγούμενο ιστορικό θεραπείας (Πίνακας 2).

Μια ανάλυση της μεταβολής του IGF-1 από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 έδειξε ότι, ενώ τα μέσα επίπεδα IGF-1  $\times \text{ULN}$  κατά την έναρξη ήταν συνεπή μεταξύ των ομάδων παλτουσοτίνης και εικονικού φαρμάκου (2,0 και 2,2, αντίστοιχα), η παλτουσοτίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική διαφορά (τιμή  $p < 0,0001$ ) σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο μεταξύ όλων των ασθενών, καθώς και στην ομάδα που δεν είχε λάβει φαρμακευτική θεραπεία και την υπό έκπλυση ομάδα (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2: Συνολικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας με βάση τα επίπεδα του IGF-1 για τη μελέτη PATHFND-2**

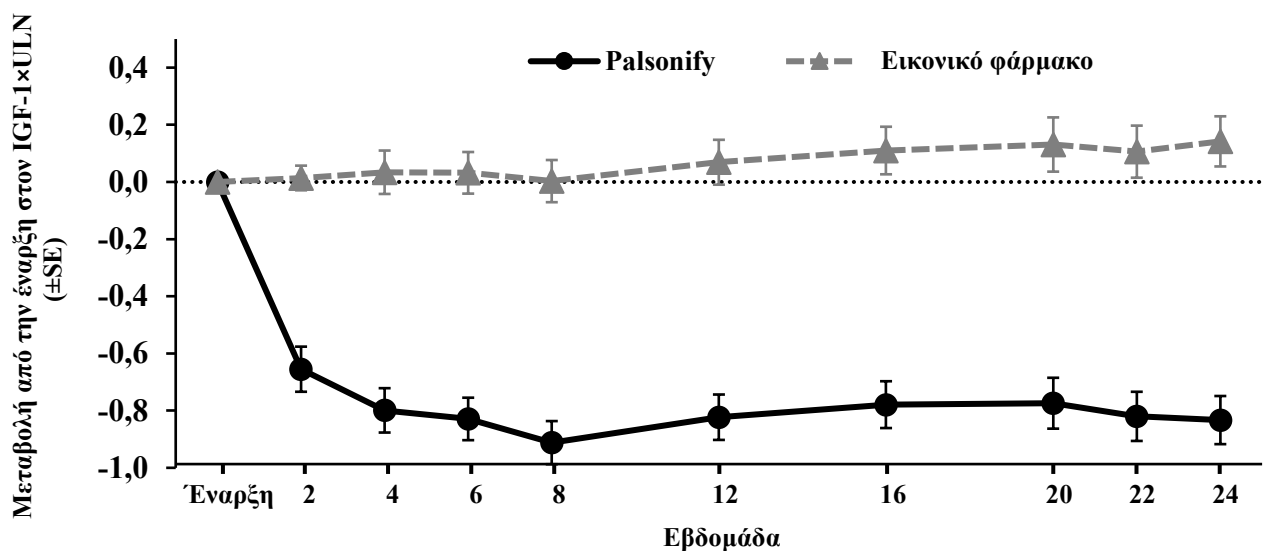
Κανονικοποίηση του IGF-1	παλτουσοτίνη (N = 54)	εικονικό φάρμακο (N = 57)	τιμή p
Ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν επίπεδο IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ την εβδομάδα 24, n (%)	30 (55,6%)	3 (5,3%)	< 0,0001
Χωρίς φαρμακευτική θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία, n/N (%)	17/40 (42,5%)	1/42 (2%)	< 0,0001
Φαρμακευτικά πρωτοθεραπευόμενοι, n/N (%)	5/22 (22,7%)	1/24 (4,2%)	0,1509
Με προηγούμενη θεραπεία, n/N (%)	12/18 (66,7%)	0/18 (0)	< 0,0001
Έκπλυση, n/N (%)	13/14 (92,9%)	2/15 (13,3%)	< 0,0001
Μεταβολή από την έναρξη στον IGF-1	παλτουσοτίνη (N = 54)	εικονικό φάρμακο (N = 57)	τιμή p
Μεταβολή από την έναρξη στον IGF-1 την εβδομάδα 24 ( $\times \text{ULN}$ ), μέση τιμή LS (SE)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	< 0,0001

Χωρίς φαρμακευτική θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία, μέση τιμή LS (SE)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	< 0,0001
Φαρμακευτικά πρωτοθεραπευόμενοι, μέση τιμή LS (SE)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	< 0,0001
Με προηγούμενη θεραπεία, μέση τιμή LS (SE)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	< 0,0001
Έκπλυση, μέση τιμή LS (SE)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	< 0,0001

Ο IGF-1 την εβδομάδα 24 βασίζεται στον μέσο όρο των 2 τελευταίων μετρήσεων του IGF-1 που συλλέχθηκαν τις εβδομάδες 22 και 24. Όταν μία από τις δύο τελευταίες μετρήσεις του IGF-1 έλειπε, χρησιμοποιούνταν μία μόνο τιμή. Η εβδομάδα 24 είναι το τέλος του τυχαιοποιημένου ελεγχόμενου τμήματος της μελέτης. Στις περιπτώσεις που κάποιος ασθενής έλαβε θεραπεία διάσωσης, έχει χρησιμοποιηθεί η τελευταία αξιολόγηση πριν από τη διάσωση.

IGF-1 = ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1, LS = μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων, SE = τυπικό σφάλμα, ULN = ανώτατο όριο του φυσιολογικού.

Η θεραπεία με παλτουσοτίνη οδήγησε σε μείωση του IGF-1 κατά περίπου 37% έως 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και η μείωση διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της περιόδου θεραπείας (σχήμα 1).



**Σχήμα 11: Μέση μεταβολή LS ( $\pm$ SE) του IGF-1 ( $\times$ ULN) από την έναρξη ανά επίσκεψη για όλους τους ασθενείς στη μελέτη PATHFND-2**

Ο πληθυσμός περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς βάσει μεθόδων πολλαπλού καταλογισμού.

IGF-1 = ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1, LS = μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων, SE = τυπικό σφάλμα, ULN = ανώτατο όριο του φυσιολογικού.

Μια ανάλυση του χρόνου έως την ανταπόκριση από την τυχαιοποίηση έδειξε ότι το 59% των ασθενών που λάμβαναν παλτουσοτίνη πέτυχαν κανονικοποίηση του IGF-1 σε σύγκριση με το 9% στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η πλειονότητα των συμβάντων κανονικοποίησης του IGF-1 προέκυψε κατά τη διάρκεια των 4 πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. Αυτά τα αποτελέσματα συνάδουν με την ανάλυση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, η οποία κατέδειξε συνεχιζόμενη ανταπόκριση στην πλειονότητα των ασθενών που λάμβαναν παλτουσοτίνη μέχρι το τέλος της εβδομάδας 24.

**Πίνακας 3: Ποσοστό ασθενών με IGF-1 < 1,3 × ULN στη μελέτη PATHFND-2**

IGF-1 < 1,3 × ULN	παλτουσοτίνη (N = 54)	εικονικό φάρμακο (N = 57)	τιμή p
Ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν επίπεδο IGF-1 < 1,3 × ULN την εβδομάδα 24, n (%)	36 (66,7%)	8 (14%)	< 0,0001
Χωρίς φαρμακευτική θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία, n/N (%)	22/40 (55%)	4/42 (9,5%)	< 0,0001
Φαρμακευτικά πρωτοθεραπευόμενοι, n/N (%)	8/22 (36,4%)	2/24 (8,3%)	0,0495
Με προηγούμενη θεραπεία, n/N (%)	14/18 (77,8%)	2/18 (11,1%)	0,0001
Έκπλυση, n/N (%)	14/14 (100%)	4/15 (26,7%)	< 0,0001

Ο IGF-1 την εβδομάδα 24 βασίζεται στον μέσο όρο των 2 τελευταίων μετρήσεων του IGF-1 που συλλέχθηκαν τις εβδομάδες 22 και 24. Όταν μία από τις δύο τελευταίες μετρήσεις του IGF-1 έλειπε, χρησιμοποιούνταν μία μόνο τιμή. Η εβδομάδα 24 είναι το τέλος του τυχαιοποιημένου ελεγχόμενου τμήματος της μελέτης. Στις περιπτώσεις που κάποιος ασθενής έλαβε θεραπεία διάσωσης, έχει χρησιμοποιηθεί η τελευταία αξιολόγηση πριν από τη διάσωση.

IGF-1 = ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1, ULN = ανώτατο όριο του φυσιολογικού.

Σε συμφωνία με τον μηχανισμό δράσης της παλτουσοτίνης, τα επίπεδα-στόχοι της GH < 1,0 ng/ml επιτεύχθηκαν στο 57% των ασθενών που λάμβαναν παλτουσοτίνη σε σύγκριση με το 17,5% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (τιμή p < 0,0001) την εβδομάδα 24 (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4: Ποσοστό ασθενών με GH < 1,0 × ULN στη μελέτη PATHFND-2**

GH < 1,0 × ULN	παλτουσοτίνη (N = 54)	εικονικό φάρμακο (N = 57)	τιμή p
Ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν GH < 1,0 × ULN την εβδομάδα 22, n (%)	31 (57,4%)	10 (17,5%)	< 0,0001
Χωρίς φαρμακευτική θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία, n/N (%)	21/40 (52,5%)	3/42 (7,1%)	< 0,0001
Φαρμακευτικά πρωτοθεραπευόμενοι, n/N (%)	8/22 (36,4%)	1/24 (4,2%)	0,0148
Με προηγούμενη θεραπεία, n/N (%)	13/18 (72,2%)	2/18 (11,1%)	0,0005
Έκπλυση, n/N (%)	10/14 (71,4%)	7/15 (46,7%)	0,3297

GH = αυξητική ορμόνη, ULN = ανώτατο όριο του φυσιολογικού.

Η μελέτη PATHFND-2 μετρήσε τη βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων για 7 στοιχεία που σχετίζονται με την ακρομεγαλία (άλγος κεφαλαλγίας, άλγος στις αρθρώσεις, εφίδρωση, κόπωση, αδυναμία στα πόδια, διόγκωση και μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηγκιάσματος) χρησιμοποιώντας το ημερολόγιο συμπτωμάτων ακρομεγαλίας (ASD), με τη βαθμολογία κάθε στοιχείου να κυμαίνεται από 0 (καθόλου συμπτώματα) έως 10 (χειρότερα συμπτώματα). Ένα προκαταρκτικό εύρος ορίων για τον χαρακτηρισμό μιας σημαντικής μεταβολής στον ίδιο ασθενή για τη συνολική βαθμολογία ASD είναι μια μεταβολή από -4 έως -6 μονάδες για βελτίωση ή επιδείνωση από μια συνολική βαθμολογία 70 μονάδων. Κατά την έναρξη, οι ασθενείς παρουσίαζαν ήπια έως μέτρια συμπτώματα. Η μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 στη συνολική βαθμολογία ASD δείχνει στατιστικά σημαντική βελτίωση -2,669 για τους ασθενείς που λάμβαναν παλτουσοτίνη σε σύγκριση με επιδείνωση 2,754 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (τιμή p = 0,0039). Στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει φαρμακευτική θεραπεία ή προηγούμενη θεραπεία και λάμβαναν παλτουσοτίνη, η βαθμολογία ASD έδειξε βελτίωση -4,187 σε σύγκριση με επιδείνωση κατά 0,163 στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στους υπό έκπλυση ασθενείς, εκείνοι που λάμβαναν παλτουσοτίνη παρουσίασαν

βελτίωση -1,610 σε σύγκριση με επιδείνωση 5,777 σε εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (Πίνακας 5).

**Πίνακας 5: Μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 στη συνολική βαθμολογία ASD στη μελέτη PATHFND-2**

	παλτουσοτίνη (N = 54)	εικονικό φάρμακο (N = 57)	διαφορά θεραπείας (ΔΕ 95%)	τιμή p
<b>Μεταβολή από την έναρξη στη συνολική βαθμολογία ASD έως την εβδομάδα 24</b>				
Μέση τιμή LS (SE)	-2,669 (±1,422)	2,754 (±1,364)	-5,423 (-9,070, -1,776)	0,0039
Χωρίς φαρμακευτική θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία	-4,187 (±1,605)	0,163 (±1,565)	-4,349 (-8,831, 0,132)	0,0570
Φαρμακευτικά πρωτοθεραπευόμενοι	-3,189 (±1,976)	2,669 ± 1,848	-5,868 (-11,336, -0,380)	0,0367
Με προηγούμενη θεραπεία	-5,344 (±2,547)	-3,381 (±2,621)	-1,963 (-9,44, 5,518)	0,5967
Έκπλυση	-1,610 (±2,209)	5,777 (±2,054)	-7,387 (-13,638, -1,137)	0,0224

Η εβδομάδα 24 είναι το τέλος του τυχαιοποιημένου ελεγχόμενου τμήματος της μελέτης. Στις περιπτώσεις που κάποιος ασθενής έλαβε θεραπεία διάσωσης, έχει χρησιμοποιηθεί η τελευταία αξιολόγηση πριν από τη διάσωση. Η συνολική ASD κατά την έναρξη είναι το άθροισμα των εβδομαδιαίων μέσων όρων κατά ή πριν από την ημέρα 1, και η συνολική ASD μετά την έναρξη είναι το άθροισμα των εβδομαδιαίων μέσων όρων κατά ή πριν από την προγραμματισμένη ημερομηνία επίσκεψης, συμπεριλαμβανομένης της ημερομηνίας της επίσκεψης, για 7 στοιχεία (κεφαλαλγία, άλγος στις αρθρώσεις, εφίδρωση, κόπωση, αδυναμία στα πόδια, διόγκωση και μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηγκιάσματος). Κατά την έναρξη, η μέση συνολική βαθμολογία ASD ήταν 17,48 στην ομάδα της παλτουσοτίνης και 15,54 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

ASD = ημερολόγιο συμπτωμάτων ακρομεγαλίας, ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, LS = μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων, SE = τυπικό σφάλμα.

Τα αποτελέσματα με βάση τη μεταβολή της βαθμολογίας των επιμέρους στοιχείων του ASD από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 για όλους τους ασθενείς έδειξαν και για τα 7 στοιχεία μια τάση υπέρ της παλτουσοτίνης, και 5 από αυτά ήταν στατιστικά σημαντικά (άλγος κεφαλαλγίας, εφίδρωση, κόπωση, αδυναμία στα πόδια, διόγκωση,  $p < 0,05$ ).

Η μέση μεταβολή LS ( $\pm$ SE) από την έναρξη έως το τέλος της θεραπείας στα πιο ενοχλητικά συμπτώματα ήταν -0,553 ( $\pm$ 0,4219) στην ομάδα της παλτουσοτίνης και 0,357 ( $\pm$ 0,3770) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με διαφορά θεραπείας -0,910 (ΔΕ 95%: -1,976, 0,157) υπέρ της παλτουσοτίνης (ονομαστική  $p = 0,0935$ ).

Το παρατηρούμενο προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας παρέμεινε αμετάβλητο (βλ. παράγραφο 4.8) και η ανθεκτικότητα των κλινικών οφελών της θεραπείας διατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν δόση για 120 εβδομάδες στην εν εξελίξει μελέτη OLE PATHFND-2.

#### Μελέτη PATHFND-1

Σε αυτήν τη μελέτη 36 εβδομάδων (PATHFND-1) εντάχθηκαν 58 ασθενείς που ήταν βιοχημικά ελεγχόμενοι με παρατεταμένης αποδέσμευσης ενέσιμη θεραπεία με τον συνδέτη υποδοχέων σωματοστατίνης οκτρεοτρίδη ή λανρεοτρίδη. Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να είναι βιοχημικά ελεγχόμενοι (που ορίζονταν ως επίπεδα  $IGF-1 \leq 1,0 \times ULN$ ) κατά τη διάρκεια της διαλογής και στην τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε παλτουσοτίνη (N = 30) είτε εικονικό φάρμακο (N = 28) για την περίοδο θεραπείας των 36 εβδομάδων. Η δόση μπορούσε να τιτλοποιηθεί από τα 40 mg έως κατά μέγιστο τα 60 mg με βάση την τιμή του IGF-1 ή να μειωθεί με βάση την ανεκτικότητα. Μετά την εβδομάδα 24, η δόση παλτουσοτίνης διατηρούνταν μέχρι το τέλος της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης περιόδου (εβδομάδα 36).

Το πενήντα πέντε τοις εκατό (55%) των ασθενών ήταν γυναίκες, το 72% ήταν λευκοί, το 3% Ασιάτες, το 5% μαύροι ή Αφροαμερικανοί, το 12% άλλης φυλής και το 7% άγνωστης φυλής. Η μέση ηλικία κατά τη στιγμή της ένταξης ήταν 55 έτη (το 28% ήταν  $\geq 65$  ετών). Η μέση διάρκεια από τη διάγνωση της ακρομεγαλίας ήταν 155 μήνες, με το 86% των ασθενών να υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση στην υπόφυση εντός μέσης διάρκειας 138 μηνών πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη. Ο μέσος IGF-1 κατά την έναρξη ήταν  $0,83 \times \text{ULN}$ , με μέσο επίπεδο GH κατά την έναρξη  $0,90 \text{ ng/ml}$ . Από τους ασθενείς που εντάχθηκαν, το 59% είχε προηγουμένως λάβει οκτρεοτίδη και το 41% είχε προηγουμένως λάβει λανρεοτίδη. Η πλειονότητα των ασθενών που εντάχθηκαν λάμβανε μεσαίες ή υψηλές δόσεις εγκεκριμένης θεραπείας με συνδέτη υποδοχέων σωματοστατίνης πριν από τη διαλογή.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο επιτεύχθηκε, με το 83,3% των ασθενών που λάμβαναν παλτουσοτίνη να διατηρούν βιοχημικό έλεγχο (επίπεδο IGF-1  $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ ) την εβδομάδα 36 σε σύγκριση με το 3,6% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (Πίνακας 6).

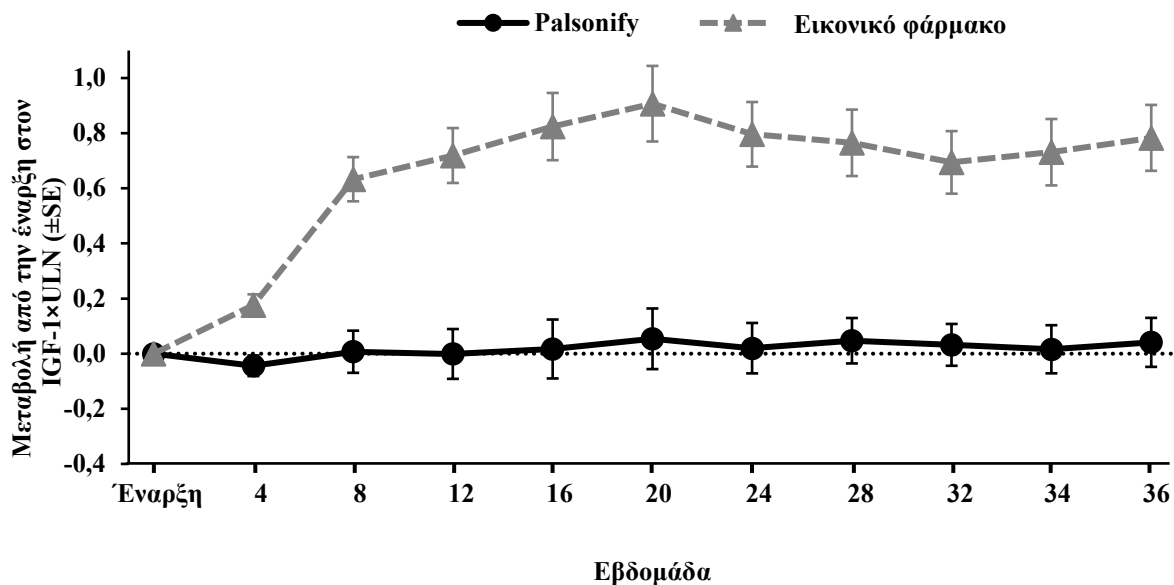
**Πίνακας 6: Συνολικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας με βάση τα επίπεδα του IGF-1 για τη μελέτη PATHFINDER-1**

<b>Κανονικοποίηση του IGF-1</b>	<b>παλτουσοτίνη (N = 30)</b>	<b>εικονικό φάρμακο (N = 28)</b>	<b>τιμή p</b>
Ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν την ανταπόκριση ως προς τον IGF-1 την εβδομάδα 36 ( $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ ), n (%)	25 (83,3%)	1 (3,6%)	< 0,0001
<b>Μεταβολή από την έναρξη στον IGF-1</b>	<b>παλτουσοτίνη (N = 30)</b>	<b>εικονικό φάρμακο (N = 28)</b>	<b>τιμή p</b>
Μεταβολή από την έναρξη στον IGF-1 την εβδομάδα 36 ( $\times \text{ULN}$ ), μέση τιμή LS (SE)	0,042 ( $\pm 0,093$ )	0,833 ( $\pm 0,096$ )	< 0,0001

Η εβδομάδα 36 είναι το τέλος του τυχαιοποιημένου ελεγχόμενου τμήματος της μελέτης. Στις περιπτώσεις που κάποιος ασθενής έλαβε θεραπεία διάσωσης, έχει χρησιμοποιηθεί η τελευταία αξιολόγηση πριν από τη διάσωση.

IGF-1 = ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1, LS = μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων, SE = τυπικό σφάλμα, ULN = ανώτατο όριο του φυσιολογικού.

Η παλτουσοτίνη κατέδειξε σταθερά επίπεδα IGF-1 σε ασθενείς που έκαναν μετάβαση από προηγούμενη θεραπεία με συνδέτη υποδοχέων σωματοστατίνης, τα οποία διατηρήθηκαν μέχρι το τέλος της περιόδου θεραπείας 36 εβδομάδων (IGF-1 $\times$ ULN:  $0,04 \pm 0,093$ ). Αντίθετα, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο παρουσίασαν αύξηση των επιπέδων του IGF (IGF-1 $\times$ ULN:  $0,83 \pm 0,096$ ) την εβδομάδα 36 και η διαφορά μεταξύ των ομάδων στο τέλος της περιόδου θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική (τιμή p < 0,0001) (σχήμα 2).



**Σχήμα 2: Μέση μεταβολή LS (±SE) του IGF-1 (×ULN) από την έναρξη ανά επίσκεψη για όλους τους ασθενείς στη μελέτη PATHFNDR-1**

Ο πληθυσμός περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς βάσει μεθόδων πολλαπλού καταλογισμού.

IGF-1 = ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1, LS = μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων, SE = τυπικό σφάλμα, ULN = ανώτατο όριο του φυσιολογικού.

Μεταξύ των ασθενών που ήταν ελεγχόμενοι κατά την έναρξη, τα επίπεδα-στόχοι της GH < 1,0 ng/ml διατηρήθηκαν στο 87% των ασθενών που λάμβαναν παλτουσοτίνη σε σύγκριση με το 28% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (τιμή  $p < 0,0003$ ) την εβδομάδα 34.

Η μελέτη PATHFNDR-1 μέτρησε τη βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων ακρομεγαλίας σε 7 στοιχεία (άλγος κεφαλαλγίας, άλγος στις αρθρώσεις, εφίδρωση, κόπωση, αδυναμία στα πόδια, διόγκωση και μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηγκιάσματος) χρησιμοποιώντας το ASD. Ένα προκαταρκτικό εύρος ορίων για τον χαρακτηρισμό μιας σημαντικής μεταβολής στον ίδιο ασθενή για τη συνολική βαθμολογία ASD είναι μια μεταβολή από -4 έως -6 μονάδες για βελτίωση ή επιδείνωση από μια συνολική βαθμολογία 70 μονάδων. Κατά την έναρξη, οι ασθενείς παρουσίαζαν ήπια έως μέτρια συμπτώματα. Η μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 36 στη συνολική βαθμολογία ASD έδειξε μια βελτίωση -0,606 για τους ασθενείς που λάμβαναν παλτουσοτίνη σε σύγκριση με επιδείνωση 4,558 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (τιμή  $p = 0,0216$ ) (Πίνακας 7).

**Πίνακας 7: Μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 36 στη συνολική βαθμολογία ASD στη μελέτη PATHFNDR-1**

	παλτουσοτίνη (N = 30)	εικονικό φάρμακο (N = 28)	διαφορά θεραπείας (ΔΕ 95%)	τιμή p
<b>Μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 36 στη συνολική βαθμολογία ASD</b>				
Μέση τιμή LS (SE)	-0,606 (±1,504)	4,558 (±1,593)	-5,164 (-9,536, -0,792)	0,0216

Η εβδομάδα 36 είναι το τέλος του τυχαιοποιημένου ελεγχόμενου τμήματος της μελέτης. Στις περιπτώσεις που κάποιος ασθενής έλαβε θεραπεία διάσωσης, έχει χρησιμοποιηθεί η τελευταία αξιολόγηση πριν από τη διάσωση. Η συνολική ASD κατά την έναρξη είναι το άθροισμα των εβδομαδιαίων μέσων όρων κατά ή πριν από την ημέρα 1, και η συνολική ASD μετά την έναρξη είναι το άθροισμα των εβδομαδιαίων μέσων όρων κατά ή πριν από την προγραμματισμένη ημερομηνία επίσκεψης, συμπεριλαμβανομένης της ημερομηνίας της επίσκεψης, για 7 στοιχεία (κεφαλαλγία, άλγος στις αρθρώσεις, εφίδρωση, κόπωση, αδυναμία στα πόδια, διόγκωση και μούδιασμα ή αίσθημα

μυρμηγκιάσματος). Κατά την έναρξη, η μέση συνολική βαθμολογία ASD ήταν 13,21 στην ομάδα της παλτουσοτίνης και 10,86 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

ASD = ημερολόγιο συμπτωμάτων ακρομεγαλίας, ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, LS = μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων, SE = τυπικό σφάλμα.

Τα αποτελέσματα με βάση τη μεταβολή της βαθμολογίας των επιμέρους στοιχείων του ASD από την έναρξη έως την εβδομάδα 36 έδειξαν και για τα 7 στοιχεία μια τάση υπέρ της παλτουσοτίνης, και 2 από αυτά ήταν στατιστικά σημαντικά (άλγος στις αρθρώσεις και μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηγκιάσματος, τιμή  $p < 0,05$ ). Κανένα επιμέρους στοιχείο του ASD δεν επηρέασε κατά κύριο λόγο τη συνολική βαθμολογία ASD, πράγμα που υποδεικνύει ότι υπήρξε βελτίωση και σταθεροποίηση σε όλα τα συμπτώματα ακρομεγαλίας που αξιολογήθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν παλτουσοτίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Η μέση μεταβολή LS ( $\pm$ SE) από την έναρξη έως το τέλος της θεραπείας στα πιο ενοχλητικά συμπτώματα ήταν  $-0,530 (\pm 0,360)$  στην ομάδα της παλτουσοτίνης και  $0,617 (\pm 0,381)$  στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με διαφορά θεραπείας  $-1,147$  ( $\Delta$ Ε 95%:  $-2,199, -0,094$ ) υπέρ της παλτουσοτίνης (ονομαστική  $p = 0,0335$ ).

Το παρατηρούμενο προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας παρέμεινε αμετάβλητο (βλ. παράγραφο 4.8) και η ανθεκτικότητα των κλινικών οφελών της θεραπείας διατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν δόση για 120 εβδομάδες στην εν εξελίξει μελέτη OLE PATHFND-1.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Palsonify σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της ακρομεγαλίας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Σε υγιείς εθελοντές, μετά από μια εφάπαξ δόση από στόματος, ο διάμεσος  $T_{max}$  κυμάνθηκε από 1,4 έως 2,0 ώρες (Πίνακας 8). Σε σταθερή κατάσταση, μετά από δόση 60 mg, η γεωμετρική μέση (γεωμετρικός %CV)  $C_{max}$  της παλτουσοτίνης ήταν 290 (67,5) ng/ml και η γεωμετρική μέση (γεωμετρικός %CV)  $AUC_{0-24}$  ήταν 2.890 (63,5) ng\*h/ml. Στην ανάλυση φαρμακοκινητικής (ΦΚ) πληθυσμού, ο λόγος συσσώρευσης ήταν 1,31 για τη  $C_{max}$  και 1,55 για την  $AUC_{0-24}$ . Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μέσα σε 1 εβδομάδα. Η ΦΚ σε υγιείς εθελοντές είναι παρόμοια με εκείνη των ασθενών με ακρομεγαλία.

### **Πίνακας 8: Παράμετροι έκθεσης για εφάπαξ δόση παλτουσοτίνης όταν χορηγείται με νηστεία 1 ώρα μετά τη δόση**

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

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως γεωμετρικές μέσες τιμές (γεωμετρικός %CV) εκτός από τον  $T_{max}$ , ο οποίος παρουσιάζεται ως διάμεση τιμή (εύρος).

$AUC_{0-24}$  = περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα σε σχέση με τον χρόνο, από τον χρόνο 0 έως τις 24 ώρες,  $C_{max}$  = μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα,  $T_{max}$  = χρόνος έως την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων παλτουσοτίνης είναι 51%.

### Επίδραση της τροφής στην απορρόφηση μετά την από στόματος χορήγηση

Συγκριτικά με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας, η χορήγηση της παλτουσοτίνης με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μείωσε την AUC κατά 85% και τη  $C_{max}$  κατά 81%. Η χορήγηση της παλτουσοτίνης με γεύμα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μείωσε την AUC κατά 72% και τη  $C_{max}$  κατά 68% (βλ. παράγραφο 4.2).

### Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής (Vz/F) των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων παλτουσοτίνης είναι 406 l. Η παλτουσοτίνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από πρωτεΐνες του πλάσματος, τόσο από τη λευκωματίνη (> 99%) όσο και από την α-1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη (> 98%). Ο λόγος αίματος προς πλάσμα ήταν σχεδόν 1.

### Μεταβολισμός

Η παλτουσοτίνη μεταβολίζεται κυρίως ηπατικά μέσω γλυκουρονιδίωσης και οξείδωσης. *In vitro*, η γλυκουρονιδίωση ήταν η κύρια οδός του μεταβολισμού και μεσολαβείται κυρίως από τις UGT1A1 και UGT1A9. Η οξείδωση ήταν μια δευτερεύουσα οδός και καταλύθηκε κυρίως από τα CYP3A4/5 με μικρή συμβολή του CYP2D6. Η παλτουσοτίνη είναι υπόστρωμα της P-gp. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η αναστολή της UGT1A1 δεν αναμένεται να έχει κλινικά σημαντική αύξηση της έκθεσης στην παλτουσοτίνη.

### Αποβολή

Μετά την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων, η συγκέντρωση της παλτουσοτίνης μειώθηκε με φαινόμενη ημίσεια ζωή τελικής φάσης ( $t_{1/2}$ ) 25,5 ωρών, πράγμα που υποστηρίζει τη χορήγηση δόσης μία φορά ημερησίως. Η φαινόμενη κάθαρση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων παλτουσοτίνης είναι 11,0 l/ώρα.

Μετά την από στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης παλτουσοτίνης, η απέκκριση στα κόπρανα ήταν η κύρια οδός αποβολής, με την παρατηρούμενη μέση ανάκτηση της συνολικής χορηγούμενης ραδιενέργειας να είναι 90% και 3,9% στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Η αμετάβλητη παλτουσοτίνη ήταν κύριο συστατικό των περιττωμάτων.

### Γραμμικότητα

Η παλτουσοτίνη επέδειξε ανάλογες της δόσης αυξήσεις στην έκθεση για δόσεις που κυμαίνονταν από 20 mg έως 120 mg σε υγιείς συμμετέχοντες. Παρατηρήθηκαν φαινόμενες ανάλογες της δόσης αυξήσεις για τις μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση σε χορήγηση έως 60 mg μία φορά ημερησίως σε ασθενείς με ακρομεγαλία.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηλικία, σωματικό βάρος, φύλο, φυλή και πολυμορφισμός UGT1A1

Το φύλο και ο πολυμορφισμός UGT1A1 δεν έχουν κλινικά συναφή επίδραση στη φαρμακοκινητική της παλτουσοτίνης. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης της παλτουσοτίνης με βάση αυτούς τους παράγοντες.

Με βάση την ανάλυση ΦΚ πληθυσμού, η ηλικία (290 συμμετέχοντες [92%] ηλικίας 18-65 ετών και 25 ηλικιωμένοι συμμετέχοντες [8%], συμπεριλαμβανομένων 20 ηλικίας 65-74 ετών, 5 ηλικίας 75-84 ετών, κανενός ηλικίας 85 ετών και άνω) δεν είχε κλινικά συναφή επίδραση στη φαρμακοκινητική της παλτουσοτίνης.

Με βάση την ανάλυση ΦΚ πληθυσμού, το σωματικό βάρος (μέση τιμή: 76 kg, διάμεση τιμή: 73 kg, ενδοτεταρτημοριακό εύρος: 65-85 kg, ελάχ.: 45 kg, μέγ.: 138 kg) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην παλτουσοτίνη.

Με βάση την ανάλυση ΦΚ πληθυσμού (196 λευκοί συμμετέχοντες, 12 μαύροι ή Αφροαμερικανοί συμμετέχοντες, 17 Κινέζοι συμμετέχοντες, 35 Ιάπωνες συμμετέχοντες, 48 άλλης φυλής και 7 άγνωστης φυλής), η φυλή δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην παλτουσοτίνη.

#### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Σε μια μελέτη που συνέκρινε συμμετέχοντες με ήπια, μέτρια ή βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας με συμμετέχοντες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η έκθεση στην παλτουσοτίνη δεν μεταβλήθηκε. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Καθώς η νεφρική κάθαρση έχει μικρή συμβολή στην αποβολή της παλτουσοτίνης στον άνθρωπο, δεν πραγματοποιήθηκε ειδική μελέτη ΦΚ σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια ανάλυση ΦΚ πληθυσμού που περιλάμβανε 279 συμμετέχοντες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR  $\geq$  90 ml/λεπτό), 32 με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 60 έως < 90 ml/λεπτό) και 4 με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30 έως < 60 ml/λεπτό), η νεφρική λειτουργία δεν είχε σημαντική επίδραση στην έκθεση στην παλτουσοτίνη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική δυσλειτουργία τελικού σταδίου (eGFR < 30 ml/λεπτό).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες οξείας τοξικότητας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

#### Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Σε μελέτες γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους σε δόσεις έως και 500 mg/kg/ημέρα (18 φορές την κλινική δόση των 60 mg με βάση την AUC), δεν παρατηρήθηκε επίδραση της παλτουσοτίνης στο ζευγάρι ή τη γονιμότητα. Ωστόσο, τα θηλυκά σε αυτό το επίπεδο δόσης παρουσίασαν μειωμένο αριθμό ωχρών σωματίων και θέσεων εμφύτευσης, καθώς και αυξημένη προεμφυτευτική απώλεια με αποτέλεσμα μικρότερο αριθμό ζωντανών εμβρύων. Αυτά τα ευρήματα δεν αναφέρθηκαν σε δόσεις έως και 75 mg/kg/ημέρα (5 φορές την κλινική δόση των 60 mg με βάση την AUC).

Μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια με δόσεις έως 500 mg/kg/ημέρα (αρουραίοι) και 75 mg/kg/ημέρα (κουνέλια) δεν έδειξαν στοιχεία τερατογόνων επιδράσεων (έως 11 φορές και 5,2 φορές την κλινική δόση των 60 mg με βάση την AUC στους αρουραίους και στα κουνέλια, αντίστοιχα). Στα κουνέλια, η υψηλότερη δόση εμφάνισε αυξημένη συχνότητα αποβολών που σχετίζονταν με τοξικότητα των μητέρων (μειωμένη πρόσληψη τροφής και απώλεια σωματικού βάρους) και μείωση του μέσου σωματικού βάρους των εμβρύων. Αυτό δεν παρατηρήθηκε στη δόση των 25 mg/kg/ημέρα (2,9 φορές την κλινική δόση των 60 mg με βάση την AUC).

Σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένο σωματικό βάρος κατά τη διάρκεια των περιόδων ανάπτυξης πριν και μετά τον απογαλακτισμό σε δόση 500 mg/kg/ημέρα, την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε. Δεν υπήρξαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία επιδράσεις στη σεξουαλική ωρίμανση, τη νευροσυμπεριφορική λειτουργία ή την αναπαραγωγική λειτουργία των αρουραίων πρώτης θυγατρικής (F1) γενιάς σε κανένα επίπεδο δόσης. Η απέκκριση της παλτουσοτίνης στο μητρικό γάλα καταδείχθηκε με λόγους συγκέντρωσης στο γάλα προς συγκέντρωση στο πλάσμα στις 4 ώρες μετά τη χορήγηση την ημέρα γαλουχίας (LD) 20 που κυμαίνονταν από 2,4 έως 3,8 φορές.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Κοποβιδόνη  
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική  
Κροσποβιδόνη  
Πυρίτιο, κολλοειδές άνυδρο  
Μαγνήσιο στεατικό  
Μαννιτόλη (E 421)

#### Επικάλυψη λεπτού υμενίου

*Ralsonify 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*  
Υπρομελλόζη  
Διοξείδιο τιτανίου (E 171)  
Τριακετίνη (E 1518)  
Οξείδιο σιδήρου, κίτρινο (E 172)  
Οξείδιο σιδήρου, ερυθρό (E 172)

*Ralsonify 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*  
Υπρομελλόζη  
Διοξείδιο τιτανίου (E 171)  
Τριακετίνη (E 1518)  
Οξείδιο σιδήρου, κίτρινο (E 172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Μια λευκή φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), σφραγισμένη με θερμική επαγωγή, με λευκό πώμα ασφαλείας για παιδιά, από πολυπροπυλένιο (PP).

Κάθε φιάλη περιέχει 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και ξηραντικό γέλης πυριτίου.  
Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

Barbara Strozilan 201  
1083HN Amsterdam  
Ολλανδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/26/2021

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/en>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ - 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Palsonify 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
παλτουσοτίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg παλτουσοτίνης (ως υδροχλωρικής).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση. Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozilan 201  
1083HN Amsterdam  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/26/2021 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Palsonify 20 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ – 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Palsonify 20 mg δισκία  
παλτουσοτίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg παλτουσοτίνης (ως υδροχλωρικής).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Δισκία  
60 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/26/2021 60 δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ - 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Palsonify 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
παλτουσοτίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg παλτουσοτίνης (ως υδροχλωρικής).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozzi 201  
1083HN Amsterdam  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/26/2021 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Palsonify 30 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ – 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Palsonify 30 mg δισκία  
παλτουσοτίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg παλτουσοτίνης (ως υδροχλωρικής).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Δισκία  
60 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/26/2021 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Palsonify 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Palsonify 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
παλτουσοτίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Palsonify και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Palsonify
3. Πώς να πάρετε το Palsonify
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Palsonify
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Palsonify και ποια είναι η χρήση του

Το Palsonify περιέχει την δραστική ουσία παλτουσοτίνη. Λειτουργεί στοχεύοντας έναν υποδοχέα για μια φυσική ορμόνη στον οργανισμό σας που ονομάζεται σωματοστατίνη, η οποία δρα μειώνοντας την παραγωγή αυξητικής ορμόνης από τον όγκο της υπόφυσης.

Το Palsonify χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία της ακρομεγαλίας.

Η ακρομεγαλία είναι μια σπάνια πάθηση. Τις περισσότερες φορές προκαλείται από έναν μη καρκινικό όγκο σε έναν μικρό αδένά του εγκεφάλου (που ονομάζεται υπόφυση). Αυτός ο όγκος κάνει τον αδένά να απελευθερώνει υπερβολική ποσότητα αυξητικής ορμόνης (GH). Αυτή η επιπλέον GH οδηγεί σε συμπτώματα όπως μεγέθυνση των χεριών ή των ποδιών, πονοκέφαλο, υπερβολική εφίδρωση, μούδιασμα στα χέρια και τα πόδια, κόπωση και πόνο στις αρθρώσεις.

Η δραστική ουσία στο Palsonify, η παλτουσοτίνη, εμποδίζει την απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης από την υπόφυση με το να προσκολλάται στους υποδοχείς της σωματοστατίνης (στόχοι). Αυτό αναμένεται να βελτιώσει τα συμπτώματα της ακρομεγαλίας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Palsonify

### Μην πάρετε το Palsonify

- σε περίπτωση αλλεργίας στην παλτουσοτίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Palsonify ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, εάν έχετε:

- Καρδιακά προβλήματα: Το Palsonify μπορεί να επηρεάσει τον ρυθμό του καρδιακού παλμού σας (βλέπε παράγραφο 2 «Άλλα φάρμακα και Palsonify»).
- Προβλήματα με τη χοληδόχο κύστη: Το Palsonify μπορεί να προκαλέσει τον σχηματισμό χολόλιθων (με ξαφνικό πόνο στην επάνω δεξιά περιοχή της κοιλιάς σας, ξαφνικό πόνο στον δεξιό σας ώμο ή ανάμεσα στις ωμοπλάτες σας, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών σας ή ανοιχτόχρωμα κόπρανα).
- Διαβήτης: Το Palsonify μπορεί να επηρεάσει το σάκχαρο του αίματός σας. Μπορεί να παρουσιαστούν αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Συνεπώς, ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει την παρακολούθηση των επιπέδων σακχάρου του αίματος και θεραπεία για τον διαβήτη (βλέπε παράγραφο 2 «Άλλα φάρμακα και Palsonify»).
- Εάν είχατε ποτέ έλλειψη της βιταμίνης B12: Τα φάρμακα που στοχεύουν τον υποδοχέα της σωματοστατίνης μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα της βιταμίνης B12 στο αίμα. Ο γιατρός σας ίσως θελήσει να ελέγχει περιοδικά το επίπεδο της βιταμίνης B12 στον οργανισμό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Palsonify.

### Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Οι όγκοι της υπόφυσης, που παράγουν πάρα πολλή αυξητική ορμόνη και οδηγούν σε ακρομεγαλία, μερικές φορές επεκτείνονται προκαλώντας σοβαρές επιλοκές, όπως προβλήματα όρασης. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για σημεία και συμπτώματα ανάπτυξης του όγκου για όσο καιρό λαμβάνετε θεραπεία με το Palsonify. Εάν παρουσιαστούν ενδείξεις επέκτασης του όγκου, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μια άλλη θεραπεία.

Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά τη λειτουργία του θυρεοειδούς σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

### Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Δεν είναι γνωστό εάν είναι ασφαλές ή αποτελεσματικό σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

### Άλλα φάρμακα και Palsonify

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα, καθώς η δράση τους ή οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους μπορεί να αλλάξουν όταν αυτά χρησιμοποιούνται μαζί με το Palsonify. Εάν παίρνετε αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τις δόσεις αυτών των φαρμάκων:

- φάρμακα που ονομάζονται βήτα αποκλειστές (π.χ. ατενολόλη, μετοπρολόλη, καρβεδιλόλη, νεπιτιβολόλη) και καρδιακές γλυκοσίδες (π.χ. διγοξίνη), τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή καρδιοπαθειών
- φλουοξετίνη (αντικαταθλιπτικό)
- δεξτρομεθορφάνη (κατασταλτικό του βήχα)
- τακρόλιμους (φάρμακο που καταστέλλει την απόρριψη μοσχευμάτων)
- ινσουλίνη ή άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε τα ακόλουθα φάρμακα, καθώς αυτά μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Palsonify μειώνοντας την ποσότητα του Palsonify στο αίμα:

- καρβαμαζεπίνη και φαινυτοΐνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων και της επιληψίας)
- απαλουταμίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη)
- εφαιβιρένζη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HIV)
- πρεδνιζόνη (χρησιμοποιείται για να βοηθάει στην καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού)
- λανσοπραζόλη και παρόμοια φάρμακα (χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο ή τη μείωση των στομαχικών οξέων)

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε το ακόλουθο φάρμακο, καθώς το Palsonify μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμάκου. Εάν παίρνετε αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τις δόσεις αυτού του φαρμάκου:

- κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που καταστέλλει την απόρριψη μοσχευμάτων, και αντιμετωπίζει τις δερματικές παθήσεις βαριάς μορφής, καθώς και τη βαριάς μορφής φλεγμονή των ματιών και των αρθρώσεων).

Εάν δεν είστε βέβαιοι για το εάν ισχύουν τα παραπάνω για εσάς, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το Palsonify εάν είστε έγκυος.

Δεν είναι γνωστό εάν το Palsonify περνά στο μητρικό γάλα. Μη θηλάζετε για όσο καιρό χρησιμοποιείτε το Palsonify.

Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Palsonify.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Palsonify δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## **3. Πώς να πάρετε το Palsonify**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Palsonify διατίθεται ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που λαμβάνονται από το στόμα. Εάν είναι η πρώτη φορά που λαμβάνετε φάρμακο για την ακρομεγαλία, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι τα 20 mg λαμβανόμενα μία φορά την ημέρα. Εάν δεν είναι η πρώτη φορά που λαμβάνετε φάρμακο για την ακρομεγαλία, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι τα 40 mg λαμβανόμενα μία φορά την ημέρα. Μετά από τουλάχιστον 2 έως 4 εβδομάδες θεραπείας, ο γιατρός σας θα ελέγξει τα συμπτώματά σας και το επίπεδο μιας ουσίας που ονομάζεται ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας, για να διαπιστώσει πώς ανταποκρίνεστε. Εάν χρειαστεί, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σας έως και τα 60 mg που λαμβάνονται μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει προσωρινά τη δόση κατά 20 mg ανάλογα με το πόσο καλά ανέχεστε τη θεραπεία.

Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει προσωρινά τη δόση της παλτουσοτίνης λόγω χορήγησης της μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 2 «Άλλα φάρμακα και Palsonify»).

Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό, με άδειο στομάχι, τουλάχιστον 6 ώρες μετά από γεύμα (π.χ. μετά από ολονύχτια νηστεία) και τουλάχιστον 1 ώρα πριν από το επόμενο γεύμα σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Palsonify από την κανονική**

Εάν έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση Palsonify από την κανονική, σταματήστε να παίρνετε το φάρμακο και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Palsonify**

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Παραλείψτε εντελώς τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση όπως συνήθως την επόμενη ημέρα.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Palsonify**

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια. Ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία με το Palsonify μέχρι να βελτιωθούν τα συμπτώματά σας ή/και μπορεί να μειώσει τη δόση που λαμβάνετε.

### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- Διάρροια

### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

- υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία)
- Μειωμένη όρεξη
- Κεφαλαλγία
- αργός καρδιακός ρυθμός (φλεβοκομβική βραδυκαρδία)
- κοιλιακός πόνος
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Κοιλιακή δυσφορία
- πρήξιμο της κοιλιάς σας (διάταση κοιλιάς)
- Έμετος
- χολόλιθοι (χολολιθίαση)
- απώλεια μαλλιών (αλωπεκία)
- Κόπωση

### **Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)**

- χολόλιθοι στο χοληδόχο πόρο (λίθος χοληδόχου πόρου)
- Ζάλη

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του [εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Palsonify**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και τη φιάλη μετά την λέξη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Palsonify

- Η δραστική ουσία είναι η παλτουσοτίνη (ως παλτουσοτίνη υδροχλωρική).  
Τα Palsonify 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχουν 20 mg παλτουσοτίνης.  
Τα Palsonify 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχουν 30 mg παλτουσοτίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
Πυρήνας δισκίου: κοποβιδόνη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κροσποβιδόνη, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο, μαννιτόλη (E 421).  
Επικάλυψη λεπτού υμενίου:  
*Palsonify 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:* υπομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171), τριακετίνη (E 1518), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172).  
*Palsonify 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:* υπομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171), τριακετίνη (E 1518), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172).

### Εμφάνιση του Palsonify και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Palsonify 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ροζ, αμφίκυρτα ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, μήκους 16 mm και πλάτους 8 mm, με χαραγμένο το «PAL» στη μία πλευρά και το «20» στην άλλη πλευρά.

Τα Palsonify 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι κίτρινα, αμφίκυρτα ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, μήκους 18 mm και πλάτους 9 mm, με χαραγμένο το «PAL» στη μία πλευρά και το «30» στην άλλη πλευρά.

Τα Palsonify 20 mg και 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε πλαστικές φιάλες, κλεισμένες με κλείσιμο ασφαλείας για παιδιά και σφραγισμένες με θερμική επαγωγή.

Κάθε φιάλη περιέχει 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και ξηραντικό γέλης πυριτίου.

Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozilan 201  
1083HN Amsterdam  
Ολλανδία

### Παρασκευαστής

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu> Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.