

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Palsonify 20 mg comprimidos recubiertos con película
Palsonify 30 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Palsonify 20 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de paltusotina (como clorhidrato de paltusotina).

Palsonify 30 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de paltusotina (como clorhidrato de paltusotina).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Palsonify 20 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película ovalados, biconvexos, de color rosa, de 16 mm de largo y 8 mm de ancho, con la inscripción «PAL» grabada en una cara y «20» en la otra.

Palsonify 30 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película ovalados, biconvexos, de color amarillo, de 18 mm de largo y 9 mm de ancho, con la inscripción «PAL» grabada en una cara y «30» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Palsonify está indicado para el tratamiento médico de pacientes adultos con acromegalia.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Para los pacientes sin tratamiento previo, la dosis inicial recomendada es de 20 mg de Palsonify por vía oral una vez al día durante 2 semanas y, si se tolera bien, se debe aumentar la dosis a 40 mg una vez al día. Después de 2 a 4 semanas tomando Palsonify 40 mg una vez al día, si se tolera bien la dosis de 40 mg, se puede aumentar a 60 mg en función de los niveles de del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) o de los signos y síntomas clínicos.

Para los pacientes con tratamiento previo, la dosis inicial recomendada es de 40 mg de Palsonify por vía oral una vez al día. Después de 2 a 4 semanas tomando Palsonify 40 mg una vez al día, la dosis se puede aumentar a 60 mg una vez al día en función de los niveles de IGF-1 o de los signos y síntomas clínicos.

En función de la tolerabilidad (ver sección 4.8), se puede reducir temporalmente la dosis en 20 mg. Una vez que las reacciones adversas hayan remitido, se puede reanudar el tratamiento con paltusotina a la dosis previa.

Se debe realizar un control de los niveles de IGF-1 y una evaluación de los síntomas periódicamente, según el criterio del médico. La normalización de los niveles de IGF-1 puede requerir una duración más prolongada del tratamiento en pacientes con niveles de IGF-1 basales elevados. En pacientes con niveles de IGF-1 basales elevados (p. ej., $\geq 2,5 \times$ el límite superior de la normalidad [LSN]), especialmente en pacientes sin tratamiento previo, se debe considerar una reevaluación más frecuente de la relación beneficio-riesgo del tratamiento en monoterapia.

Dosis olvidada

Si se olvida la dosis diaria de Palsonify, se debe indicar al paciente que no tome la dosis olvidada y que continúe con la siguiente dosis programada.

Interacciones farmacológicas

Inductor potente del CYP3A4/5, UGT1A1 y P-gp

En caso de administración conjunta con inductores potentes (p. ej., carbamazepina), se debe aumentar la dosis de paltusotina hasta tres veces la dosis terapéutica sin superar la dosis de 120 mg al día en función de los niveles de IGF-1 y la seguridad del paciente (ver sección 4.5).

Inductor moderado o débil del CYP3A4/P-gp

En caso de administración conjunta con inductores moderados (p. ej., efavirenz) o débiles (p. ej., prednisona), se puede aumentar la dosis de paltusotina sin superar la dosis de 120 mg al día en función de los niveles de IGF-1 y la seguridad del paciente (ver sección 4.5).

Inhibidor de la bomba de protones (IBP)

En caso de administración conjunta con IBP (p. ej., lansoprazol, omeprazol), se puede aumentar la dosis de paltusotina hasta dos veces la dosis terapéutica en función de los niveles de IGF-1 y la seguridad del paciente (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Edad avanzada (≥ 65 años de edad)

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Palsonify en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Este medicamento se debe tragar entero con un vaso de agua, con el estómago vacío, al menos 6 horas después de una comida (p. ej., después de ayunar toda la noche) y al menos 1 hora antes de una comida.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Extensión del tumor

Debido a que los tumores hipofisarios secretores de hormona de crecimiento (GH) pueden, en algunas ocasiones, extenderse produciendo graves complicaciones (p. ej., defectos del campo visual), es fundamental que todos los pacientes sean controlados cuidadosamente. Si aparece evidencia de extensión del tumor, puede ser aconsejable seguir procedimientos alternativos.

Mujeres en edad fértil

Los beneficios terapéuticos de la reducción de los niveles de GH y la normalización de la concentración del IGF-1 en las pacientes acromegálicas podrían potencialmente restituir la fertilidad. Se debe aconsejar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos adecuados si es necesario durante el tratamiento con paltusotina (ver sección 4.6).

Anomalías cardiovasculares

Se han producido anomalías en la conducción cardíaca y otros cambios en el ECG, como prolongación del intervalo PR y bradicardia, durante el tratamiento con paltusotina en los estudios clínicos (ver sección 4.8). Estos cambios en el ECG se pueden producir en los pacientes con acromegalia. Puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos utilizados concomitantemente que tienen efectos bradicárdicos (p. ej., betabloqueantes) (ver sección 4.5).

Acontecimientos relacionados con la vesícula biliar

Palsonify puede inhibir la contractilidad de la vesícula biliar y disminuir la secreción de bilis, lo que puede producir piedras o barro en la vesícula biliar. Se han notificado casos de colestiasis y sus complicaciones con el uso de paltusotina (ver sección 4.8). Si se sospechan complicaciones de colestiasis, se debe iniciar una evaluación y el tratamiento adecuado, y se debe considerar la relación beneficio-riesgo para determinar si se debe continuar o no el tratamiento con paltusotina.

Metabolismo de la glucosa

Debido a su efecto en la GH, el glucagón y la insulina, paltusotina puede afectar a la regulación de la glucosa. Se notificaron casos de hiperglucemia en pacientes tratados con Palsonify en los estudios clínicos (ver sección 4.8). Se deben controlar los niveles de glucosa en sangre cuando se inicia el tratamiento con Palsonify o se modifica la dosis, y se debe ajustar el tratamiento antidiabético en consecuencia (ver sección 4.5).

Anomalías en la función tiroidea

Los análogos de la somatostatina pueden inhibir la secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), lo que puede dar lugar a hipotiroidismo. Se recomienda realizar evaluaciones periódicas de la función tiroidea (TSH y T4 total y/o libre) durante el tratamiento con paltusotina (ver sección 4.5).

Nutrición

Los análogos de la somatostatina pueden alterar la absorción de las grasas de la dieta en algunos pacientes.

Deficiencia de vitamina B12

Se ha observado una disminución de los niveles de vitamina B12 en los pacientes tratados con análogos de la somatostatina. Se deben controlar los niveles de vitamina B12 durante el tratamiento con Palsonify si está clínicamente indicado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que pueden disminuir la concentración plasmática de paltusotina

Inductores potentes de múltiples enzimas y transportadores (CYP3A4/5, UGT1A1 y P-gp)

En un estudio clínico realizado en sujetos sanos se demostró que, tras la administración de 60 mg de paltusotina, carbamazepina, un inductor potente del CYP3A4/5, UGT1A1 y P-gp, redujo la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de paltusotina en aproximadamente un 40 % y un 70 %, respectivamente. Por lo tanto, la administración conjunta de paltusotina con inductores potentes puede disminuir la respuesta terapéutica.

En caso de administración conjunta con inductores potentes (p. ej., carbamazepina), se debe aumentar la dosis de paltusotina hasta tres veces la dosis terapéutica sin superar la dosis de 120 mg al día en función de los niveles de IGF-1 y la seguridad del paciente (ver sección 4.2).

Inductores moderados o débiles del CYP3A4/P-gp

Según la disminución observada del 70 % en la exposición a paltusotina tras la administración de un inductor potente (carbamazepina), se espera una disminución menor de la exposición tras la administración de un inductor moderado o débil. Por lo tanto, la administración conjunta de paltusotina con un inductor moderado (p. ej., efavirenz) o débil (p. ej., prednisona) del CYP3A4/P-gp puede disminuir la respuesta terapéutica y puede ser necesario ajustar la dosis en función de la respuesta clínica.

En caso de administración conjunta con inductores moderados (p. ej., efavirenz) o débiles (p. ej., prednisona) del CYP3A4/P-gp, se puede aumentar la dosis de paltusotina sin superar la dosis de 120 mg al día en función de los niveles de IGF-1 y la seguridad del paciente (ver sección 4.2).

Inhibidores de la bomba de protones

En un estudio clínico realizado en sujetos sanos se demostró que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) produjeron una disminución dependiente de la dosis en el AUC de paltusotina de aproximadamente un 20 % y un 40 % tras las dosis de 20 mg y 60 mg de paltusotina, respectivamente.

La administración conjunta de paltusotina con IBP demostró una disminución dependiente de la dosis en la exposición de paltusotina, lo que podría reducir la respuesta terapéutica y requerir un ajuste de la dosis según la respuesta clínica.

En caso de administración conjunta con IBP (p. ej., lansoprazol, omeprazol), se puede aumentar la dosis de paltusotina a dos veces la dosis terapéutica en función de los niveles de IGF-1 y la seguridad del paciente (ver sección 4.2).

Ciclosporina

En un estudio clínico realizado en sujetos sanos se demostró que, tras la administración de 200 mg de ciclosporina, la exposición de paltusotina aumentó en ≤ 2 veces. No es necesario ajustar la dosis de paltusotina.

Efectos de paltusotina en la farmacocinética de otros medicamentos

Ciclosporina

En un estudio clínico realizado en sujetos sanos, 40 mg de paltusotina produjeron una disminución de aproximadamente el 50 % y el 35 % en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de ciclosporina en sangre total, respectivamente. La administración conjunta de paltusotina con ciclosporina dio lugar a una disminución de la biodisponibilidad de ciclosporina.

Puede ser necesario ajustar la dosis de ciclosporina para mantener los niveles terapéuticos. Se debe seguir el control terapéutico recomendado para ciclosporina.

Sustratos del CYP3A4

En un estudio clínico realizado en sujetos sanos, 60 mg de paltusotina produjeron un aumento de aproximadamente el 30 % en el AUC de midazolam, un sustrato del CYP3A4. No es necesario ajustar la dosis de los sustratos del CYP3A4 que no tienen un margen terapéutico estrecho. Se recomienda precaución y un control adecuado si se administra paltusotina junto con un sustrato del CYP3A4 con un margen terapéutico estrecho (p. ej., tacrólimus).

Sustratos del CYP2D6

In vitro, paltusotina es un inhibidor del CYP2D6 (ver sección 5.2). Se recomienda precaución si se administra paltusotina junto con un sustrato del CYP2D6 (p. ej., carvedilol, nebivolol, metoprolol, fluoxetina o dextrometorfano). No se realizó ningún estudio clínico de interacciones farmacológicas. No es necesario ajustar la dosis para los sustratos del CYP2D6.

Sustratos de la P-gp

In vitro, paltusotina es un inhibidor de la P-gp (ver sección 5.2). Se recomienda precaución si se administra paltusotina junto con un sustrato de la P-gp con un margen terapéutico estrecho (p. ej., digoxina). No se realizó ningún estudio clínico de interacciones farmacológicas. No es necesario ajustar la dosis de los sustratos de la P-gp.

Metformina

En un estudio clínico realizado en voluntarios sanos se demostró que la administración concomitante de metformina y paltusotina producía una disminución de la exposición de metformina del 22 % y de la $C_{\text{máx}}$ del 39 %. El resultado clínico se considera relevante, ya que no era previsible según los resultados *in vitro* de la inhibición de MATE por parte de paltusotina. No obstante, el cambio en la exposición a la metformina no se considera clínicamente significativo. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis.

Interacciones farmacodinámicas

Antidiabéticos

Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y de los antidiabéticos cuando se administra paltusotina de forma concomitante (ver sección 4.4).

Medicamentos cardiovasculares

Puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos que tienen efectos bradicárdicos, como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los medicamentos para controlar el equilibrio hidroelectrolítico (ver sección 4.4).

Terapia de sustitución de hormonas tiroideas

Los análogos de la somatostatina pueden afectar a la función tiroidea (ver sección 4.4). Por lo tanto, se recomienda controlar la función tiroidea y realizar un seguimiento clínico durante el tratamiento concomitante con terapia de sustitución de hormonas tiroideas, ya que puede provocar un desequilibrio tiroideo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de paltusotina en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos a la exposición en humanos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Palsonify durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si paltusotina/metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales muestran que paltusotina/metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Palsonify.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de paltusotina en la fertilidad. Aunque no se identificaron efectos sobre el apareamiento o la fertilidad en los estudios en animales, se notificaron cambios en los parámetros de reproducción en las ratas hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Palsonify sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los síntomas gastrointestinales de diarrea (18 %), dolor abdominal (7 %), náuseas (5 %) y molestia abdominal (3 %) fueron las reacciones adversas de paltusotina notificadas con mayor frecuencia.

Tabla de reacciones adversas

Se evaluó la seguridad de paltusotina en 169 adultos con acromegalia en dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

Un total de 233 pacientes fueron expuestos a paltusotina en todos los estudios de fase 2 y 3 y en los estudios de extensión abiertos sobre acromegalia. La mediana de duración del tratamiento con paltusotina en los pacientes con acromegalia fue de 65,4 semanas (intervalo: 0,7 a 244,3 semanas).

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA y la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia	Frecuentes
	Apetito disminuido	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
	Mareo	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Bradicardia sinusal ^a	Frecuentes

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia	Frecuentes
	Apetito disminuido	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Frecuentes
	Náuseas	Frecuentes
	Molestia abdominal	Frecuentes
	Distensión abdominal	Frecuentes
	Vómitos	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Colelitiasis	Frecuentes
	Piedra en el conducto biliar	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Frecuentes

^a Bradicardia sinusal incluye los términos preferentes: bradicardia sinusal y bradicardia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Bradicardia

Se produjeron casos de bradicardia en el 6 % de los pacientes tratados con paltusotina, fueron asintomáticos y no dieron lugar a la interrupción del medicamento. Los casos se produjeron en pacientes con y sin antecedentes de bradicardia, ocurrieron en los tres primeros meses de tratamiento y no se observó una asociación clara con la dosis. La reducción media de la frecuencia cardiaca fue de 6 latidos por minuto (LPM) (ver sección 4.4).

Reacciones adversas relacionadas con la vesícula biliar

En los estudios aleatorizados, se produjeron casos de colelitiasis entre 6 y 9 meses después del inicio del tratamiento con paltusotina. En todos los pacientes expuestos a paltusotina en el programa de desarrollo clínico, se produjo colelitiasis en el 4,7 % y piedra en el conducto biliar en el 0,4 %. En los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con ligandos del receptor de somatostatina, se notificó colelitiasis en el 8,3 % (2/24) de los pacientes. Ningún paciente interrumpió el tratamiento con paltusotina debido a la colelitiasis (ver sección 4.4).

Trastornos gastrointestinales

La mayoría de las reacciones adversas gastrointestinales se produjeron durante los dos primeros meses tras el inicio del tratamiento con paltusotina, ninguna fue grave y tuvieron una mediana de duración de entre 4 y 12 días. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves, ninguna fue intensa y mejoraron con el tratamiento continuado. No hubo interrupciones del tratamiento debido a las reacciones adversas gastrointestinales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay datos clínicos disponibles sobre los efectos asociados con la sobredosis y no se han observado incidentes de sobredosis con paltusotina. Los estudios en animales indican que la bradicardia o la hipertensión pueden ser consecuencia de una sobredosis. Si se sospecha una sobredosis, se debe emplear un tratamiento de apoyo en el manejo de la sobredosis debida a un medicamento con potencial de producir bradicardia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas hipofisarias e hipotalámicas y análogos, código ATC: H01CB06

Mecanismo de acción

Al igual que la hormona natural somatostatina (SST), paltusotina demuestra una potente supresión de la secreción de GH e IGF-1. Paltusotina ejerce su actividad farmacológica por medio de una unión altamente selectiva (>4000 veces) al receptor 2 de somatostatina (SST2) y muestra poca o ninguna afinidad por otros subtipos de receptores de SST. Paltusotina inhibe la acumulación de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) a través de la activación de la SST2 humana con una concentración media del fármaco (agonista) que da lugar a una respuesta máxima media (CE₅₀) de 0,25 nM.

Efectos farmacodinámicos

Paltusotina reduce sustancialmente y, en muchos casos, normaliza los niveles de IGF-1 y GH en pacientes con acromegalia.

Electrofisiología cardiaca

A una exposición 4,6 veces superior a la dosis terapéutica de 60 mg de paltusotina, no se observó una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc.

Eficacia clínica y seguridad

Se estableció la eficacia y seguridad de paltusotina para el tratamiento médico de adultos con acromegalia en dos estudios clínicos de fase 3, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y controlados con placebo (PATHFNDR-2 y PATHFNDR-1).

Estudio PATHFNDR-2

Este estudio de 24 semanas (PATHFNDR-2) incluyó a 111 pacientes adultos con acromegalia que no recibían tratamiento médico y no estaban controlados bioquímicamente en el momento de la aleatorización. Los pacientes no habían recibido tratamiento médico previamente o no habían recibido tratamiento en los 4 meses anteriores a la selección (no tratados médicamente) o estaban recibiendo, y estaban en periodo de reposo farmacológico, monoterapia con ligandos del receptor de somatostatina con octreotida o lanreotida durante la selección (periodo de reposo farmacológico). Los niveles de IGF-1 debían ser $\geq 1,3 \times$ LSN para los no tratados médicamente y $\geq 1,1 \times$ LSN con un aumento de al menos el 30 % en el IGF-1 durante el periodo de selección para los pacientes en periodo de reposo farmacológico. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir paltusotina (N = 54) o placebo (N = 57) durante el periodo de tratamiento de 24 semanas. La dosis inicial fue de 20 mg/día durante 2 semanas y se podía aumentar a 40 mg/día en la visita de la semana 2 tras confirmar la tolerabilidad. En la semana 6, la dosis se podía aumentar a 60 mg una vez al día si la dosis de 40 mg se toleraba de forma aceptable y en función del control bioquímico y si el IGF-1 de la semana 4 era $>0,9 \times$ LSN. Estaba permitido reducir la dosis en cualquier momento durante la fase aleatorizada y controlada del estudio si la dosis no se toleraba. Después de la semana 12, la dosis se mantuvo hasta el final del periodo aleatorizado y controlado del estudio (semana 24).

El 53 % de los pacientes eran mujeres; el 52 % era de raza blanca, el 31 % asiáticos, el 3 % de raza negra o afroamericanos, el 9 % de otras razas y el 5 % de raza desconocida. La media de edad en el momento de la inclusión era de 47 años (el 9 % tenía ≥ 65 años). La duración media desde el diagnóstico de acromegalia fue de 87 meses, y el 89 % de los pacientes se sometió a cirugía hipofisaria en un plazo medio de 75 meses antes de participar en el estudio. La media global basal de

IGF-1 fue de $2,3 \times \text{LSN}$ en los pacientes no tratados médicamente y de $1,5 \times \text{LSN}$ en los pacientes en periodo de reposo farmacológico.

Se alcanzó la variable primaria, ya que el 55,6 % de los pacientes tratados con paltusotina lograron el control bioquímico (nivel de IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{LSN}$) en la semana 24, en comparación con el 5,3 % de los pacientes tratados con placebo (valor $p < 0,0001$).

Además de alcanzar la variable primaria, paltusotina produjo reducciones estadísticamente significativas (valor $p < 0,0001$) de IGF-1 a niveles normales tanto en los pacientes no tratados médicamente (42,5 %) como en los pacientes en periodo de reposo farmacológico (92,9 %), en comparación con los pacientes tratados con placebo, independientemente del historial de tratamientos previos (Tabla 2).

Un análisis del cambio respecto al valor basal en el IGF-1 hasta la semana 24 mostró que, mientras que los niveles medios basales de IGF-1 $\times \text{LSN}$ fueron coherentes entre los grupos de paltusotina y placebo (2,0 y 2,2, respectivamente), paltusotina dio lugar a una diferencia estadísticamente significativa (valor $p < 0,0001$) en comparación con los pacientes tratados con placebo entre todos los pacientes, así como en los grupos no tratados médicamente y en periodo de reposo farmacológico (Tabla 2).

Tabla 2: Resultados globales de eficacia del estudio PATHFND-2 basados en los niveles de IGF-1

Normalización del IGF-1	paltusotina (N = 54)	placebo (N = 57)	Valor p
Proporción de pacientes que alcanzaron un nivel de IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{LSN}$ en la semana 24, n (%)	30 (55,6 %)	3 (5,3 %)	<0,0001
No tratados médicamente ni tratados previamente, n/N (%)	17/40 (42,5 %)	1/42 (2 %)	<0,0001
Sin tratamiento médico previo, n/N (%)	5/22 (22,7 %)	1/24 (4,2 %)	0,1509
Tratados previamente, n/N (%)	12/18 (66,7 %)	0/18 (0)	<0,0001
Periodo de reposo farmacológico, n/N (%)	13/14 (92,9 %)	2/15 (13,3 %)	<0,0001
Cambio con respecto al valor basal en el IGF-1	paltusotina (N = 54)	placebo (N = 57)	Valor p
Cambio con respecto al valor basal en el IGF-1 en la semana 24 ($\times \text{LSN}$), media de MC (EE)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	<0,0001
No tratados médicamente ni tratados previamente, media de MC (EE)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	<0,0001
Sin tratamiento médico previo, media de MC (EE)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	<0,0001
Tratados previamente, media de MC (EE)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	<0,0001
Periodo de reposo farmacológico, media de MC (EE)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	<0,0001

El IGF-1 en la semana 24 se basa en la media de las 2 últimas determinaciones del IGF-1 recogidas en las semanas 22 y 24. Cuando faltaba una de las dos últimas determinaciones del IGF-1, se utilizó un

único valor. La semana 24 es el final de la parte aleatorizada y controlada del estudio; si un paciente recibió terapia de rescate, se utiliza la última evaluación previa al rescate.

IGF-1 = factor de crecimiento insulínico tipo 1, MC = mínimos cuadrados, EE = error estándar, LSN = límite superior de la normalidad.

El tratamiento con paltusotina dio lugar a una reducción de aproximadamente el 37 % en el IGF-1 a las 4 semanas tras el inicio del tratamiento, que se mantuvo hasta el final del periodo de tratamiento (Figura 1).

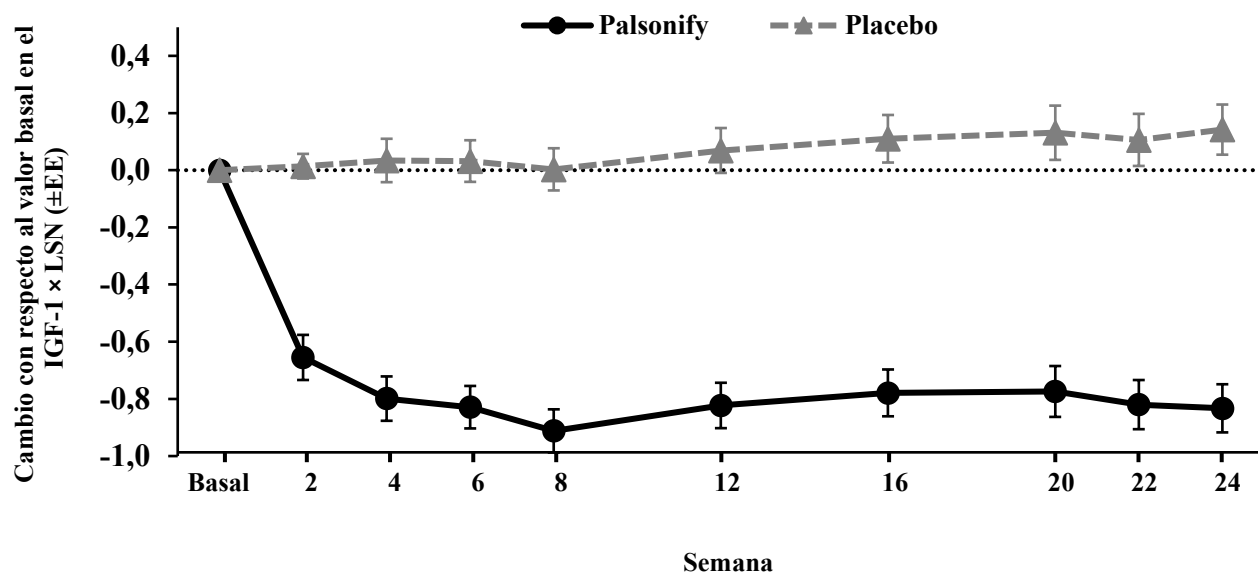


Figura 11: Cambio con respecto al valor basal en la media de MC (±EE) del IGF-1 (× LSN) por visita para todos los pacientes en el estudio PATHFNRD-2

La población incluye a todos los pacientes aleatorizados en función de métodos de imputación múltiple.

IGF-1 = factor de crecimiento insulínico tipo 1, MC = mínimos cuadrados, EE = error estándar, LSN = límite superior de la normalidad.

Un análisis del tiempo desde la aleatorización hasta la respuesta demostró que el 59 % de los pacientes tratados con paltusotina alcanzaron la normalización del IGF-1, en comparación con el 9 % del grupo tratado con placebo durante el estudio. La mayoría de los casos de normalización del IGF-1 se produjo durante las primeras 4 semanas de tratamiento. Estos resultados son coherentes con el análisis de la variable primaria, que demostró una respuesta continuada en la mayoría de los pacientes tratados con paltusotina hasta el final de la semana 24.

Tabla 3: Proporción de pacientes con IGF-1 <1,3 × LSN en el estudio PATHFNRD-2

IGF-1 <1,3 × LSN	paltusotina (N = 54)	placebo (N = 57)	Valor p
Proporción de pacientes que alcanzaron un nivel de IGF-1 <1,3 × LSN en la semana 24, n (%)	36 (66,7 %)	8 (14 %)	<0,0001
No tratados médicamente ni tratados previamente, n/N (%)	22/40 (55 %)	4/42 (9,5 %)	<0,0001
Sin tratamiento médico previo, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	2/24 (8,3 %)	0,0495
Tratados previamente, n/N (%)	14/18 (77,8 %)	2/18 (11,1 %)	0,0001
Periodo de reposo farmacológico, n/N (%)	14/14 (100 %)	4/15 (26,7 %)	<0,0001

El IGF-1 en la semana 24 se basa en la media de las 2 últimas determinaciones del IGF-1 recogidas en las semanas 22 y 24. Cuando faltaba una de las dos últimas determinaciones del IGF-1, se utilizó un

único valor. La semana 24 es el final de la parte aleatorizada y controlada del estudio; si un paciente recibió terapia de rescate, se utiliza la última evaluación previa al rescate.

IGF-1 = factor de crecimiento insulínico tipo 1, LSN = límite superior de la normalidad.

En consonancia con el mecanismo de acción de paltusotina, se alcanzaron los niveles objetivo de <1,0 ng/ml de la GH en el 57 % de los pacientes tratados con paltusotina, en comparación con el 17,5 % de los pacientes tratados con placebo (valor p <0,0001) en la semana 24 (Tabla 4).

Tabla 4: Proporción de pacientes con un nivel de GH <1,0 × LSN en el estudio PATHFNDR-2

GH <1,0 × LSN	paltusotina (N = 54)	placebo (N = 57)	Valor p
Proporción de pacientes que alcanzaron un nivel de GH <1,0 × LSN en la semana 22, n (%)	31 (57,4 %)	10 (17,5 %)	<0,0001
No tratados médicamente ni tratados previamente, n/N (%)	21/40 (52,5 %)	3/42 (7,1 %)	<0,0001
Sin tratamiento médico previo, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	1/24 (4,2 %)	0,0148
Tratados previamente, n/N (%)	13/18 (72,2 %)	2/18 (11,1 %)	0,0005
Periodo de reposo farmacológico, n/N (%)	10/14 (71,4 %)	7/15 (46,7 %)	0,3297

GH = hormona de crecimiento, LSN = límite superior de la normalidad.

En el estudio PATHFNDR-2 se evaluó la gravedad de los síntomas clínicos de siete ítems relacionados con la acromegalia (cefalea, dolor articular, sudoración, fatiga, debilidad en las piernas, hinchazón y entumecimiento o sensación de hormigueo) utilizando el diario de síntomas de la acromegalia (ASD), con una puntuación para cada ítem que iba de 0 (sin síntomas) a 10 (síntomas más graves). Un intervalo de umbral preliminar para caracterizar un cambio significativo en un mismo paciente en la puntuación total de ASD es un cambio de -4 a -6 puntos para la mejoría o el empeoramiento de una puntuación total de 70. En el valor basal, los pacientes presentaban síntomas de leves a moderados. El cambio desde el valor basal hasta la semana 24 en la puntuación total de ASD muestra una mejoría estadísticamente significativa de -2,669 para los pacientes tratados con paltusotina, en comparación con un empeoramiento de 2,754 para los pacientes tratados con placebo (valor p = 0,0039). En los pacientes no tratados médicamente o tratados previamente que recibieron paltusotina, la puntuación de ASD mostró una mejoría de -4,187 en comparación con un empeoramiento de 0,163 en los pacientes tratados con placebo. En los pacientes en periodo de reposo farmacológico, los que recibieron paltusotina mostraron una mejoría de -1,610 en comparación con un empeoramiento de 5,777 en los que recibieron placebo (Tabla 5).

Tabla 5: Cambio desde el valor basal hasta la semana 24 en la puntuación total de ASD en el estudio PATHFNDR-2

	paltusotina (N = 54)	placebo (N = 57)	Diferencia entre los tratamientos (IC del 95 %)	Valor p
Cambio desde el valor basal hasta la semana 24 en la puntuación total de ASD				
Media de MC (EE)	-2,669 (±1,422)	2,754 (±1,364)	-5,423 (-9,070; -1,776)	0,0039
No tratados médicamente ni tratados previamente	-4,187 (±1,605)	0,163 (±1,565)	-4,349 (-8,831; 0,132)	0,0570
Sin tratamiento médico previo	-3,189 (±1,976)	2,669 (±1,848)	-5,868 (-11,336; -0,380)	0,0367
Tratados previamente	-5,344 (±2,547)	-3,381 (±2,621)	-1,963 (-9,44; 5,518)	0,5967
Periodo de reposo farmacológico	-1,610 (±2,209)	5,777 (±2,054)	-7,387 (-13,638; -1,137)	0,0224

La semana 24 es el final de la parte aleatorizada y controlada del estudio; si un paciente recibió terapia de rescate, se utiliza la última evaluación previa al rescate. La puntuación total de ASD basal es la suma del promedio semanal en el día 1 o antes, y la puntuación total de ASD posbasal es la suma del promedio semanal en la fecha de la visita programada o antes, incluida la fecha de la visita, para 7 ítems (cefalea, dolor articular, sudoración, fatiga, debilidad en las piernas, hinchazón y entumecimiento o sensación de hormigueo). En el valor basal, la puntuación media total de ASD fue de 17,48 en el grupo tratado con paltusotina y de 15,54 en el grupo tratado con placebo.

ASD = diario de síntomas de la acromegalia, IC = intervalo de confianza, MC = mínimos cuadrados, EE = error estándar.

Los resultados del cambio en la puntuación de cada ítem del ASD desde el valor basal hasta la semana 24 para todos los pacientes mostraron una tendencia a favor de paltusotina en todos los 7 ítems, 5 de los cuales fueron estadísticamente significativos (cefalea, sudoración, fatiga, debilidad en las piernas, hinchazón; valor $p < 0,05$).

El cambio en la media de MC (\pm EE) desde el valor basal hasta el final del tratamiento en los síntomas más molestos fue de $-0,553 (\pm 0,4219)$ en el grupo de paltusotina y de $0,357 (\pm 0,3770)$ en el grupo de placebo, con una diferencia entre los tratamientos de $-0,910$ (IC del 95 %: $-1,976; 0,157$) a favor de paltusotina (p nominal = $0,0935$).

El perfil de seguridad y tolerabilidad observado se mantuvo sin cambios (ver sección 4.8) y la durabilidad de los beneficios del tratamiento clínico se mantuvo en los pacientes que recibieron el tratamiento durante 120 semanas en el estudio PATHFNDR-2 de extensión abierta en curso.

Estudio PATHFNDR-1

Este estudio de 36 semanas (PATHFNDR-1) incluyó a 58 pacientes que estaban controlados bioquímicamente con un tratamiento con ligandos del receptor de somatostatina, octreotida o lanreotida, inyectable de liberación prolongada. Se requirió que todos los pacientes estuvieran controlados bioquímicamente (definido como niveles de IGF-1 $\leq 1,0 \times$ LSN) durante la selección y la aleatorización. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir paltusotina ($N = 30$) o placebo ($N = 28$) durante el periodo de tratamiento de 36 semanas. Se podía ajustar la dosis desde 40 mg hasta un máximo de 60 mg en función del valor del IGF-1 o reducirse en función de la tolerabilidad. Después de la semana 24, la dosis de paltusotina se mantuvo hasta el final del periodo controlado y aleatorizado (semana 36).

El 55 % de los pacientes eran mujeres; el 72 % era de raza blanca, el 3 % asiáticos, el 5 % de raza negra o afroamericanos, el 12 % de otras razas y el 7 % de raza desconocida. La media de edad en el momento de la inclusión era de 55 años (el 28 % tenía ≥ 65 años). La duración media desde el diagnóstico de acromegalia fue de 155 meses, y el 86 % de los pacientes se sometió a cirugía hipofisaria en un plazo medio de 138 meses antes de participar en el estudio. La media basal del IGF-1 era de $0,83 \times$ LSN, con una media basal del nivel de GH de 0,90 ng/ml. De los pacientes incluidos, el 59 % había sido tratado previamente con octreotida y el 41 % con lanreotida. La mayoría de los pacientes incluidos recibía dosis medias o altas del tratamiento aprobado con ligandos del receptor de somatostatina antes de la selección.

Se alcanzó la variable primaria, ya que el 83,3 % de los pacientes tratados con paltusotina mantuvo el control bioquímico (nivel de IGF-1 $\leq 1,0 \times$ LSN) en la semana 36, en comparación con el 3,6 % de los pacientes tratados con placebo (Tabla 6).

Tabla 6: Resultados globales de eficacia del estudio PATHFNR-1 basados en los niveles de IGF-1

Normalización del IGF-1	paltusotina (N = 30)	placebo (N = 28)	Valor p
Proporción de pacientes que mantuvieron la respuesta en IGF-1 en la semana 36 ($\leq 1,0 \times \text{LSN}$), n (%)	25 (83,3 %)	1 (3,6 %)	<0,0001
Cambio con respecto al valor basal en IGF-1	paltusotina (N = 30)	placebo (N = 28)	Valor p
Cambio con respecto al valor basal en IGF-1 en la semana 36 ($\times \text{LSN}$), media de MC (EE)	0,042 ($\pm 0,093$)	0,833 ($\pm 0,096$)	<0,0001

La semana 36 es el final de la parte aleatorizada y controlada del estudio; si un paciente recibió terapia de rescate, se utiliza la última evaluación previa al rescate.

IGF-1 = factor de crecimiento insulínico tipo 1, MC = mínimos cuadrados, EE = error estándar, LSN = límite superior de la normalidad.

Paltusotina demostró niveles estables de IGF-1 en los pacientes que cambiaron de un tratamiento previo con ligandos del receptor de somatostatina, lo que se mantuvo hasta el final del periodo de tratamiento de 36 semanas (IGF-1 $\times \text{LSN}$: $0,04 \pm 0,093$). Por el contrario, los pacientes aleatorizados al placebo mostraron un aumento en los niveles de IGF (IGF-1 $\times \text{LSN}$: $0,83 \pm 0,096$) en la semana 36 y la diferencia entre los grupos al final del periodo de tratamiento fue estadísticamente significativa (valor p <0,0001) (Figura 2).

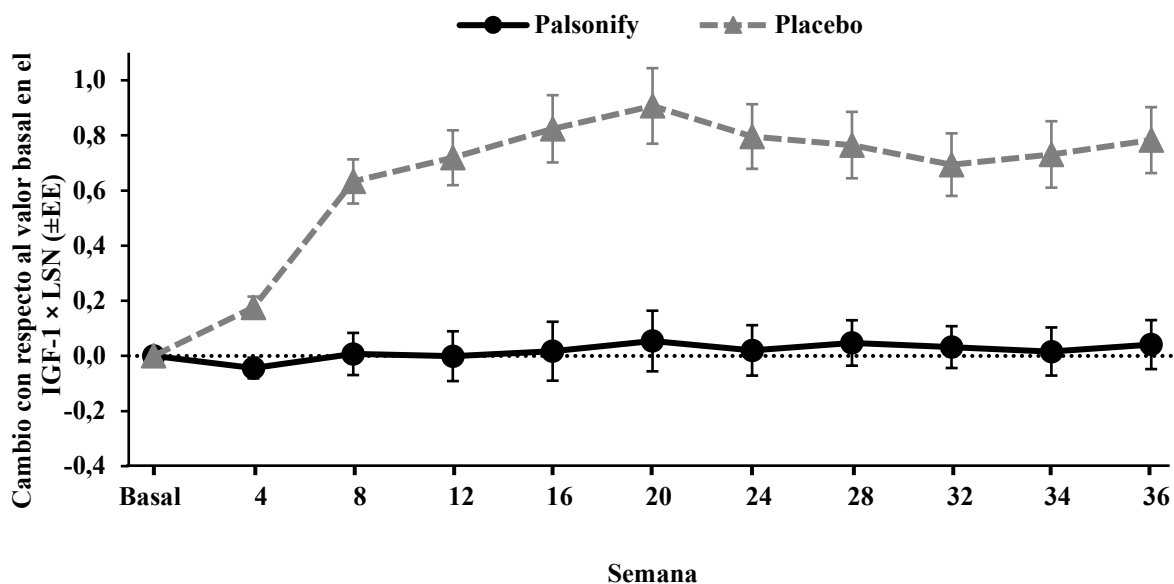


Figura 2: Cambio con respecto al valor basal en la media de MC ($\pm \text{EE}$) del IGF-1 ($\times \text{LSN}$) por visita para todos los pacientes en el estudio PATHFNR-1

La población incluye a todos los pacientes aleatorizados en función de métodos de imputación múltiple.

IGF-1 = factor de crecimiento insulínico tipo 1, MC = mínimos cuadrados, EE = error estándar, LSN = límite superior de la normalidad.

Se mantuvieron los niveles objetivo de <1,0 ng/ml de la GH en el 87 % de los pacientes controlados en el valor basal en los pacientes tratados con paltusotina, en comparación con el 28 % en los pacientes tratados con placebo (valor p <0,0003) en la semana 34.

En el estudio PATHFNDR-1 se evaluó la gravedad de los síntomas clínicos de la acromegalia en 7 ítems (cefalea, dolor articular, sudoración, fatiga, debilidad en las piernas, hinchazón y entumecimiento o sensación de hormigueo) utilizando el diario de síntomas de la acromegalia (ASD). Un intervalo de umbral preliminar para caracterizar un cambio significativo en un mismo paciente para la puntuación total de ASD es un cambio de -4 a -6 puntos para la mejoría o el empeoramiento de una puntuación total de 70. En el valor basal, los pacientes presentaban síntomas de leves a moderados. El cambio desde el valor basal hasta la semana 36 en la puntuación total de ASD mostró una mejoría de -0,606 para los pacientes tratados con paltusotina, en comparación con un empeoramiento de 4,558 para los pacientes tratados con placebo (valor p = 0,0216) (Tabla 7).

Tabla 7: Cambio desde el valor basal hasta la semana 36 en la puntuación total de ASD en el estudio PATHFNDR-1

	paltusotina (N = 30)	placebo (N = 28)	Diferencia entre los tratamientos (IC del 95 %)	Valor p
Cambio desde el valor basal hasta la semana 36 en la puntuación total de ASD				
Media de MC (EE)	-0,606 (±1,504)	4,558 (±1,593)	-5,164 (-9,536; - 0,792)	0,0216

La semana 36 es el final de la parte aleatorizada y controlada del estudio; si un paciente recibió terapia de rescate, se utiliza la última evaluación previa al rescate. La puntuación total de ASD basal es la suma del promedio semanal en el día 1 o antes, y la puntuación total de ASD posbasal es la suma del promedio semanal en la fecha de la visita programada o antes, incluida la fecha de la visita, para 7 ítems (cefalea, dolor articular, sudoración, fatiga, debilidad en las piernas, hinchazón y entumecimiento o sensación de hormigueo). En el valor basal, la puntuación media total de ASD fue de 13,21 en el grupo tratado con paltusotina y de 10,86 en el grupo tratado con placebo. ASD = diario de síntomas de la acromegalia, IC = intervalo de confianza, MC = mínimos cuadrados, EE = error estándar.

Los resultados del cambio en la puntuación de cada ítem del ASD desde el valor basal hasta la semana 36 para todos los pacientes mostraron una tendencia a favor de paltusotina en todos los 7 ítems, 2 de los cuales fueron estadísticamente significativos (dolor articular y entumecimiento o sensación de hormigueo; valor p <0,05). Ningún ítem del ASD afectó de manera destacada a la puntuación total global del ASD, lo que indica que se produjo una mejoría y estabilización de los síntomas de la acromegalia evaluados en los pacientes tratados con paltusotina en comparación con los pacientes tratados con placebo.

El cambio en la media de MC (±EE) desde el valor basal hasta el final del tratamiento en los síntomas más molestos fue de -0,530 (±0,360) en el grupo de paltusotina y de 0,617 (±0,381) en el grupo de placebo, con una diferencia entre los tratamientos de -1,147 (IC del 95 %: -2,199; -0,094) a favor de paltusotina (p nominal = 0,0335).

El perfil de seguridad y tolerabilidad observado se mantuvo sin cambios (ver sección 4.8) y la durabilidad de los beneficios del tratamiento clínico se mantuvo en los pacientes que recibieron el tratamiento durante 120 semanas en el estudio PATHFNDR-1 de extensión abierta en curso.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Palsonify en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la acromegalia (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una dosis oral única en voluntarios sanos, la mediana del $T_{\text{máx}}$ osciló entre 1,4 y 2,0 h (Tabla 8). En estado estacionario, tras una dosis de 60 mg, la media geométrica (CV % geométrica) de la $C_{\text{máx}}$ de paltusotina fue de 290 (67,5) ng/ml y la media geométrica (CV % geométrica) del AUC_{0-24} fue de 2890 (63,5) ng*h/ml. En el análisis farmacocinético (FC) poblacional, los índices de acumulación fueron de 1,31 para la $C_{\text{máx}}$ y de 1,55 para el AUC_{0-24} . El estado estacionario se alcanza en 1 semana. La FC en voluntarios sanos es similar a la de los pacientes con acromegalia.

Tabla 8: Parámetros de exposición de una dosis única de paltusotina cuando se administra con un ayuno de 1 hora después de la dosis

	20 mg	40 mg	60 mg
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	80,7 (54)	153 (36)	258 (51)
AUC_{0-24} (ng*h/ml)	651 (53)	1310 (41)	2370 (45)
$T_{\text{máx}}$ (h)	1,4 (0,8-4,0)	1,5 (1,5-4,0)	2,0 (1,0-4,0)

Los datos se muestran como medias geométricas (CV % geométrica), excepto el $T_{\text{máx}}$, que se muestra como mediana (intervalo).

AUC_{0-24} = área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo desde el momento 0 hasta las 24 horas, $C_{\text{máx}}$ = concentración plasmática máxima (pico) del fármaco, $T_{\text{máx}}$ = tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (pico) tras la administración del fármaco.

La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos recubiertos con película de paltusotina es del 51 %.

Efecto de los alimentos en la absorción oral

En comparación con la administración en ayunas, la administración de paltusotina con una comida rica en grasas redujo el AUC en un 85 % y la $C_{\text{máx}}$ en un 81 %. La administración de paltusotina con una comida baja en grasas redujo el AUC en un 72 % y la $C_{\text{máx}}$ en un 68 % (ver sección 4.2).

Distribución

El volumen aparente de distribución (V_z/F) de los comprimidos recubiertos con película de paltusotina es de 406 l. Paltusotina se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, tanto a la albúmina (>99 %) como a la α -1-glicoproteína ácida (>98 %). La relación entre sangre y plasma fue prácticamente de 1.

Metabolismo

Paltusotina se metaboliza principalmente en el hígado mediante glucuronidación y oxidación. *In vitro*, la glucuronidación fue la vía principal de metabolismo y está mediada principalmente por UGT1A1 y UGT1A9. La oxidación fue una vía secundaria y fue catalizada principalmente por CYP3A4/5, con una contribución menor del CYP2D6. Paltusotina es un sustrato de P-gp. Los estudios *in vitro* sugieren que no se espera que la inhibición de UGT1A1 tenga un aumento clínicamente significativo en la exposición a paltusotina.

Eliminación

Una vez alcanzadas las concentraciones máximas, la concentración de paltusotina disminuyó con una semivida terminal aparente ($t_{1/2}$) de 25,5 horas, lo que respalda la administración de una dosis diaria. El aclaramiento aparente de los comprimidos recubiertos con película de paltusotina es de 11,0 l/h.

Tras la administración oral de paltusotina radiomarcada, la excreción fecal fue la vía de eliminación predominante, con una recuperación media observada de la radiactividad total administrada del 90 % y

del 3,9 % en las heces y la orina, respectivamente. Paltusotina inalterada fue un componente importante en las excreciones.

Linealidad

Paltusotina mostró aumentos proporcionales a la dosis en las exposiciones para dosis que oscilaban entre 20 mg y 120 mg en participantes sanos. Se observaron aumentos aparentes proporcionales a la dosis para las concentraciones medias mínimas en estado estacionario de hasta 60 mg una vez al día en pacientes con acromegalia.

Poblaciones especiales

Edad, peso corporal, sexo, raza y polimorfismo en UGT1A1

El sexo y el polimorfismo en UGT1A1 no tienen un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de paltusotina. No es necesario ajustar la dosis de paltusotina en función de estos factores.

En función del análisis farmacocinético poblacional, la edad (290 participantes [92 %] de entre 18 y 65 años y 25 participantes de edad avanzada [8 %], incluidos 20 de entre 65 y 74 años, 5 de entre 75 y 84 años y ninguno de 85 años o más) no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de paltusotina.

En función del análisis farmacocinético poblacional, el peso corporal (media: 76 kg; mediana: 73 kg; rango intercuartílico: 65-85 kg; mínimo: 45 kg; máximo: 138 kg) no tuvo un efecto clínicamente significativo en la exposición a paltusotina.

En función del análisis farmacocinético poblacional (196 participantes de raza blanca, 12 participantes de raza negra o afroamericanos, 17 participantes chinos, 35 participantes japoneses, 48 de otra raza y 7 de raza desconocida), la raza no tuvo un efecto clínicamente significativo en la exposición a paltusotina.

Insuficiencia hepática

En un estudio en el que se comparó a participantes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave con participantes con una función hepática normal, la exposición a paltusotina no se vio alterada. No es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Dado que el aclaramiento renal contribuye en menor medida a la eliminación de paltusotina en humanos, no se realizó ningún estudio farmacocinético específico en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 279 participantes con una función renal normal (TFGe ≥ 90 ml/min), 32 con insuficiencia renal leve (TFGe de 60 a < 90 ml/min) y 4 con insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a < 60 ml/min), la función renal no tuvo un efecto significativo en la exposición a paltusotina. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal (TFGe < 30 ml/min).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad aguda y a dosis repetidas, farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

En estudios de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas a dosis de hasta 500 mg/kg/día (18 veces la dosis clínica de 60 mg basada en el AUC), no se observaron efectos de paltusotina en el apareamiento o la fertilidad. Sin embargo, las hembras a este nivel de dosis presentaron una disminución del número de cuerpos lúteos y de sitios de implantación, así como un aumento de las

pérdidas preimplantacionales, lo que dio lugar a un menor número de embriones vivos; estos hallazgos no se observaron a dosis de hasta 75 mg/kg/día (5 veces la dosis clínica de 60 mg basada en el AUC).

Los estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos a dosis de hasta 500 mg/kg/día (rata) y 75 mg/kg/día (conejo) no mostraron evidencia de efectos teratogénicos (hasta 11 veces y 5,2 veces la dosis clínica de 60 mg basada en el AUC en ratas y conejos, respectivamente). En conejos, la dosis más alta mostró una mayor incidencia de abortos asociados con toxicidad materna (disminución de la ingesta de alimentos y pérdida de peso corporal) y una disminución del peso corporal medio de los fetos. Esto no se observó a la dosis de 25 mg/kg/día (2,9 veces la dosis clínica de 60 mg basada en el AUC).

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se observó una disminución del peso corporal durante los periodos de desarrollo previos y posteriores al destete a dosis de 500 mg/kg/día, la dosis más alta probada. No se observaron efectos relacionados con el tratamiento en la maduración sexual, la función neuroconductual o reproductiva de las ratas de la primera generación filial (F1) a ningún nivel de dosis. Se demostró la excreción de paltusotina en la leche materna con una tasa de concentración de leche/plasma a las 4 horas después de la administración en el día 20 de lactancia que oscilaba entre 2,4 y 3,8 veces.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Copovidona
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Manitol (E 421)

Recubrimiento con película

Palsonify 20 mg comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E 171)
Triacetina (E 1518)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172)

Palsonify 30 mg comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E 171)
Triacetina (E 1518)
Óxido de hierro amarillo (E 172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) de color blanco, sellado por inducción térmica y con cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno (PP) de color blanco.

Cada frasco contiene 60 comprimidos recubiertos con película y un desecante de gel de sílice.
Cada caja contiene un frasco.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozzi laan 201
1083HN Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2021

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA - 20 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Palsonify 20 mg comprimidos recubiertos con película
paltusotina

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de paltusotina (como clorhidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozzi laan 201
1083HN Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2021 60 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Palsonify 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO - 20 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Palsonify 20 mg comprimidos
paltusotina

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido contiene 20 mg de paltusotina (como clorhidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos
60 comprimidos

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2021 60 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA - 30 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Palsonify 30 mg comprimidos recubiertos con película
paltusotina

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de paltusotina (como clorhidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozilaan 201
1083HN Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2021 60 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Palsonify 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO - 30 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Palsonify 30 mg comprimidos
paltusotina

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido contiene 30 mg de paltusotina (como clorhidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos
60 comprimidos

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2021 60 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Palsonify 20 mg comprimidos recubiertos con película **Palsonify 30 mg comprimidos recubiertos con película** paltusotina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Palsonify y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Palsonify
3. Cómo tomar Palsonify
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Palsonify
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Palsonify y para qué se utiliza

Palsonify contiene el principio activo paltusotina. Actúa dirigiéndose a un receptor de una hormona natural del organismo llamada somatostatina, que ejerce su efecto reduciendo la producción de la hormona del crecimiento por parte del tumor hipofisario.

Palsonify se utiliza en adultos para el tratamiento de la acromegalia.

La acromegalia es una afección rara. En la mayoría de los casos, se debe a un tumor no canceroso en una pequeña glándula del cerebro (llamada glándula hipofisaria). Este tumor hace que la glándula libere demasiada hormona del crecimiento (GH). El exceso de GH da lugar a síntomas como manos o pies agrandados, dolor de cabeza, sudoración excesiva, entumecimiento en las manos y los pies, cansancio y dolor en las articulaciones.

El principio activo de Palsonify, paltusotina, bloquea la liberación de la hormona del crecimiento por parte de la glándula hipofisaria al unirse a los receptores de somatostatina (objetivos). Se espera que esto mejore los síntomas de la acromegalia.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Palsonify

No tome Palsonify

- si es alérgico a paltusotina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Palsonify o durante el tratamiento si tiene:

- Problemas de corazón: Palsonify puede afectar a la frecuencia de su latido cardíaco (ver sección 2 Otros medicamentos y Palsonify).
- Problemas de vesícula biliar: Palsonify puede producir piedras en la vesícula biliar (con dolor repentino en la parte superior derecha del estómago [abdomen] y dolor repentino en el hombro derecho o entre los omoplatos, coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos, o heces pálidas).
- Diabetes: Palsonify puede afectar a su nivel de azúcar en sangre. Se puede producir un aumento de los niveles de azúcar en sangre. Por lo tanto, su médico puede recomendar un control de los niveles de azúcar en sangre y el tratamiento de la diabetes (ver sección 2 Otros medicamentos y Palsonify).
- Alguna vez ha tenido falta de vitamina B12: los medicamentos que se dirigen al receptor de somatostatina pueden disminuir los niveles de vitamina B12 en sangre, por lo que es posible que su médico quiera comprobar periódicamente su nivel de vitamina B12 durante el tratamiento con Palsonify.

Control durante el tratamiento

Los tumores de la glándula hipofisaria que producen un exceso de hormona del crecimiento y dan lugar a acromegalia, a veces, se extienden, causando complicaciones graves como problemas de visión. Su médico le realizará controles para detectar signos y síntomas del crecimiento tumoral mientras reciba el tratamiento con Palsonify. Si aparece evidencia de extensión tumoral, su médico puede prescribirle un tratamiento diferente.

Su médico comprobará periódicamente su función tiroidea durante el tratamiento.

Niños y adolescentes

No dé este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Se desconoce si es seguro o eficaz en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Palsonify

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que su actividad o efectos adversos pueden cambiar cuando se utilizan junto con Palsonify. Si toma estos medicamentos, es posible que su médico necesite ajustar las dosis de los mismos:

- medicamentos llamados betabloqueantes (p. ej., atenolol, metoprolol, carvedilol, nebivolol), y glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina) utilizados para tratar la hipertensión arterial o las enfermedades cardíacas;
- fluoxetina (un antidepresivo);
- dextrometorfano (un antitusivo);
- tacrólimus (un medicamento utilizado para prevenir el rechazo de trasplantes);
- insulina u otros medicamentos para tratar la diabetes.

Informe a su médico si está tomando los siguientes medicamentos, ya que pueden reducir la eficacia de Palsonify al disminuir la cantidad de Palsonify en la sangre:

- carbamazepina y fenitoína (utilizadas para tratar las convulsiones y la epilepsia);
- apalutamida (utilizada para tratar el cáncer de próstata);
- efavirenz (utilizado para tratar el VIH);
- prednisona (utilizada para ayudar a suprimir el sistema inmunitario del organismo);
- lansoprazol y medicamentos similares (utilizados para controlar o reducir la acidez estomacal).

Informe a su médico si está tomando el siguiente medicamento, ya que Palsonify puede reducir su eficacia. Si toma este medicamento, es posible que su médico tenga que ajustar las dosis:

- ciclosporina (un medicamento utilizado para prevenir el rechazo de trasplantes y tratar enfermedades cutáneas graves e inflamaciones oculares y articulares graves).

Si no está seguro de si lo anterior se aplica a su caso, consulte a su médico o farmacéutico.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No debe utilizar Palsonify si está embarazada.

Se desconoce si Palsonify se excreta en la leche materna. No dé el pecho mientras utilice Palsonify.

Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Palsonify.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Palsonify sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

3. Cómo tomar Palsonify

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Palsonify se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película que se toman por vía oral. Si es la primera vez que toma un medicamento para la acromegalia, la dosis inicial recomendada es de 20 mg una vez al día. Si no es la primera vez que toma un medicamento para la acromegalia, la dosis inicial recomendada es de 40 mg una vez al día.

Su médico comprobará sus síntomas y el nivel de una sustancia llamada factor de crecimiento insulínico al cabo de al menos 2 a 4 semanas de tratamiento para comprobar cómo está respondiendo. Si es necesario, su médico puede aumentarle la dosis hasta 60 mg una vez al día.

Su médico puede reducir temporalmente la dosis en 20 mg en función de cómo tolere el tratamiento.

Su médico puede aumentar temporalmente la dosis de paltusotina debido a la administración con otros medicamentos (ver sección 2 Otros medicamentos y Palsonify).

Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua, con el estómago vacío, al menos 6 horas después de una comida (p. ej., después de ayunar toda la noche) y al menos 1 hora antes de la siguiente comida.

Si toma más Palsonify del que debe

Si ha tomado más Palsonify del que debe, deje de tomar el medicamento y póngase en contacto inmediatamente con su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Palsonify

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Sáltese la dosis olvidada y tome la siguiente dosis como de costumbre al día siguiente.

Si interrumpe el tratamiento con Palsonify

No deje de tomar este medicamento sin consultarlo antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico. Su médico puede interrumpir temporalmente el tratamiento con Palsonify hasta que sus síntomas mejoren y/o puede reducir la dosis que recibe.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Diarrea

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia)
- Apetito disminuido
- Dolor de cabeza
- Latido cardiaco lento (bradicardia sinusal)
- Dolor de estómago (abdominal)
- Náuseas
- Molestia abdominal
- Hinchazón de estómago (distensión abdominal)
- Vómitos
- Piedras en la vesícula biliar (colelitiasis)
- Pérdida del pelo (alopecia)
- Fatiga

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Piedras en el conducto biliar (piedra en el conducto biliar)
- Mareo

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Palsonify

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Palsonify

- El principio activo es paltusotina (como clorhidrato de paltusotina). Palsonify 20 mg comprimidos recubiertos con película contienen 20 mg de paltusotina.

Palsonify 30 mg comprimidos recubiertos con película contienen 30 mg de paltusotina.

- Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: copovidona, celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, manitol (E 421).

Recubrimiento con película:

Palsonify 20 mg comprimidos recubiertos con película: Hipromelosa, dióxido de titanio (E 171), triacetina (E 1518), óxido de hierro amarillo (E 172), óxido de hierro rojo (E 172).

Palsonify 30 mg comprimidos recubiertos con película: Hipromelosa, dióxido de titanio (E 171), triacetina (E 1518), óxido de hierro amarillo (E 172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Palsonify 20 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película ovalados, biconvexos, de color rosa, de 16 mm de largo y 8 mm de ancho, con la inscripción «PAL» grabada en una cara y «20» en la otra.

Palsonify 30 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película ovalados, biconvexos, de color amarillo, de 18 mm de largo y 9 mm de ancho, con la inscripción «PAL» grabada en una cara y «30» en la otra.

Palsonify 20 mg y 30 mg comprimidos recubiertos con película se presentan en frascos de plástico, con cierre de seguridad a prueba de niños y sellados por inducción térmica.

Cada frasco contiene 60 comprimidos recubiertos con película y un desecante de gel de sílice.
Cada caja contiene un frasco.

Titular de la autorización de comercialización

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozzi laan 201
1083HN Amsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.