

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palsonify 20 mg comprimés pelliculés  
Palsonify 30 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### Palsonify 20 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de paltusotine (sous forme de chlorhydrate de paltusotine).

### Palsonify 30 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de paltusotine (sous forme de chlorhydrate de paltusotine).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé)

### Palsonify 20 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés roses, de forme ovale, biconvexes, mesurant 16 mm de long et 8 mm de large, portant les inscriptions en creux « PAL » sur une face et « 20 » sur l'autre face.

### Palsonify 30 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés jaunes, de forme ovale, biconvexes, mesurant 18 mm de long et 9 mm de large, portant les inscriptions en creux « PAL » sur une face et « 30 » sur l'autre face.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Palsonify est indiqué pour le traitement médical des patients adultes atteints d'acromégalie.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

Chez les patients naïfs de traitement médical, la dose initiale recommandée est 20 mg de Palsonify par voie orale une fois par jour pendant deux semaines et si le traitement est bien toléré, la dose doit être augmentée à 40 mg une fois par jour. Après deux à quatre semaines de traitement par Palsonify à raison de 40 mg une fois par jour, si la dose de 40 mg est bien tolérée, la dose peut être augmentée à 60 mg en fonction du taux de facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 (IGF-1) ou des signes et symptômes cliniques.

Chez les patients non naïfs de traitement médical, la dose initiale recommandée est de 40 mg de Palsonify par voie orale une fois par jour. Après deux à quatre semaines de traitement par Palsonify à raison de 40 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à 60 mg une fois par jour en fonction du taux de facteur d'IGF-1 ou des signes et symptômes cliniques.

Si le traitement est mal toléré (voir rubrique 4.8), la dose peut être réduite temporairement de 20 mg. Après résolution des effets indésirables, le traitement par la paltusotine peut être repris à la dose précédente.

Le taux d'IGF-1 et les symptômes doivent être contrôlés à intervalles réguliers, à l'appréciation du médecin. La normalisation du taux d'IGF-1 peut être plus longue chez les patients présentant un taux d'IGF-1 initial élevé. Chez les patients présentant des taux élevés d'IGF-1 (par exemple, lorsque les taux d'IGF-1  $\geq 2,5 \times$  la limite supérieure de la normale [LSN]), notamment chez les patients naïfs de traitement médical, une réévaluation plus régulière du rapport bénéfice/risque du traitement en monothérapie doit être envisagée.

#### *Oubli d'une dose*

Le patient doit être informé qu'en cas d'oubli d'une dose quotidienne de Palsonify, il ne doit pas prendre la dose oubliée et doit poursuivre le traitement en prenant la dose suivante au moment prévu.

#### Interactions médicamenteuses

##### *Inducteurs puissants du CYP3A4/5, de l'UGT1A1 et de la P-gp*

En cas d'administration concomitante avec un inducteur puissant (carbamazépine, par exemple), la dose de paltusotine doit être augmentée jusqu'à trois fois la dose thérapeutique sans dépasser 120 mg par jour, en fonction des taux d'IGF-I et de la sécurité du patient (voir rubrique 4.5).

##### *Inducteurs modérés ou faibles du CYP3A4/P-gp*

En cas d'administration concomitante avec un inducteur modéré (éfavirenz, par exemple) ou faible (prednisone, par exemple), la dose de paltusotine peut être augmentée sans dépasser 120 mg par jour, en fonction des taux d'IGF-I et de la sécurité du patient (voir rubrique 4.5).

##### *Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)*

En cas d'administration concomitante avec un IPP (lansoprazole ou oméprazole, par exemple), la dose de paltusotine peut être augmentée jusqu'à deux fois la dose thérapeutique, en fonction des taux d'IGF-I et de la sécurité du patient (voir rubrique 4.5).

#### Populations particulières

##### *Sujets âgés ( $\geq 65$ ans)*

Aucun ajustement de la posologie en fonction de l'âge n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Palsonify chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

Voie orale.

Ce médicament doit être avalé entier avec un verre d'eau, à jeun, au moins six heures après le repas qui précède (après une nuit de jeûne, par exemple) et au moins une heure avant le repas suivant.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Augmentation du volume tumoral

Les adénomes hypophysaires somatotropes peuvent parfois augmenter de volume, entraînant des complications graves (par exemple une altération du champ visuel) ; il est donc important de surveiller étroitement tous les patients. En cas d'augmentation du volume de l'adénome, des alternatives thérapeutiques devraient être envisagées.

#### Femmes en âge de procréer

Les bénéfices thérapeutiques d'une diminution du taux d'hormone de croissance (GH) et de la normalisation du taux d'IGF-1 chez les patientes acromégales sont susceptibles de restaurer la fertilité. Il doit être conseillé aux patientes en âge de procréer d'utiliser une contraception adéquate si nécessaire pendant le traitement par la paltusotine (voir rubrique 4.6).

#### Troubles cardiovasculaires

Des troubles de la conduction cardiaque et autres modifications de l'ECG, comme un allongement de l'intervalle PR et une bradycardie, sont survenus pendant le traitement par la paltusotine dans le cadre d'études cliniques (voir rubrique 4.8). Ces modifications de l'ECG peuvent être observées chez les patients atteints d'acromégalie. Des ajustements de la posologie des médicaments ayant des effets bradycardisants (tels que les bêtabloquants) utilisés de manière concomitante peuvent s'avérer nécessaires (voir rubrique 4.5).

#### Effets sur la vésicule biliaire

Palsonify peut inhiber la contractilité de la vésicule biliaire et diminuer la sécrétion biliaire, ce qui peut conduire à la formation de calculs biliaires ou de boue biliaire. Des cas de lithiase biliaire avec complications ont été rapportés lors de l'utilisation de la paltusotine (voir rubrique 4.8). En cas de suspicion de complications d'une lithiase biliaire, un bilan doit être réalisé et un traitement approprié instauré. La décision de poursuivre ou non le traitement par la paltusotine doit tenir compte du rapport bénéfice/risque.

#### Métabolisme du glucose

La paltusotine peut altérer la glycorégulation en raison de son effet sur les taux de GH, de glucagon et d'insuline. Dans les études cliniques, des cas d'hyperglycémie ont été rapportés chez les patients traités par Palsonify (voir rubrique 4.8). La glycémie doit être surveillée à l'instauration du traitement par Palsonify ou lors d'une modification de la dose et le traitement antidiabétique doit être adapté en conséquence (voir rubrique 4.5).

#### Troubles de la fonction thyroïdienne

Les analogues de la somatostatine peuvent inhiber la sécrétion de la thyroestimuline (TSH), ce qui peut conduire à une hypothyroïdie. Il est recommandé de contrôler la fonction thyroïdienne (TSH et T4 totale et/ou libre) régulièrement pendant le traitement par la paltusotine.

## Nutrition

Chez certains patients, les analogues de la somatostatine peuvent altérer l'absorption des lipides alimentaires.

## Carence en vitamine B12

Une diminution du taux de vitamine B12 a été observée chez des patients traités par des analogues de la somatostatine. Le taux de vitamine B12 doit être contrôlé pendant le traitement par Palsonify si la situation clinique le justifie.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Agents susceptibles de diminuer la concentration plasmatique de la paltusotine

#### *Inducteurs puissants de plusieurs enzymes et transporteurs (CYP3A4/5, UGT1A1, et P-gp)*

Une étude clinique chez des volontaires sains a montré qu'après administration de paltusotine à la dose de 60 mg, la carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4/5, de l'UGT1A1 et de la P-gp, diminue la  $C_{max}$  et l'ASC de la paltusotine d'environ 40 % et 70 %, respectivement. L'administration concomitante de paltusotine et d'inducteurs puissants peut donc diminuer la réponse thérapeutique.

En cas d'administration concomitante avec des inducteurs puissants (carbamazépine, par exemple), la dose de paltusotine doit être augmentée jusqu'à trois fois la dose thérapeutique sans dépasser 120 mg par jour (voir rubrique 4.2).

#### *Inducteurs modérés ou faibles du CYP3A4/P-gp*

Sur la base de la diminution de 70 % de l'exposition à la paltusotine observée avec un inducteur puissant (carbamazépine), une diminution plus faible est attendue avec un inducteur modéré ou faible. L'administration concomitante de paltusotine avec un inducteur du CYP3A4/P-gp modéré (éfavirenz, par exemple) ou faible (prednisone, par exemple) peut donc diminuer la réponse thérapeutique et un ajustement de la posologie peut être nécessaire en fonction de la réponse clinique.

En cas d'administration concomitante avec un inducteur modéré (éfavirenz, par exemple) ou faible (prednisone, par exemple), la dose de paltusotine peut être augmentée sans dépasser 120 mg par jour, sur la base du taux d'IGF-I et de la sécurité du patient (voir rubrique 4.2).

#### *Inhibiteurs de la pompe à protons*

Une étude clinique chez des volontaires sains a montré que les IPP provoquent des diminutions dose-dépendantes de l'ASC de la paltusotine d'environ 20 % et 40 % après administration de doses de 20 mg et 60 mg de paltusotine, respectivement.

L'administration concomitante de paltusotine et d'IPP a entraîné une diminution dose-dépendante de l'exposition à la paltusotine qui peut donc diminuer la réponse thérapeutique et un ajustement de la posologie peut être nécessaire en fonction de la réponse clinique.

En cas d'administration concomitante avec des IPP (lansoprazole, oméprazole, par exemple), la dose de paltusotine peut être augmentée jusqu'à deux fois la dose thérapeutique en fonction du taux d'IGF-I et de la sécurité du patient (voir rubrique 4.2).

#### *Ciclosporine*

Une étude clinique chez des volontaires sains a montré qu'après administration de ciclosporine à la dose de 200 mg, l'exposition à la paltusotine est diminuée de deux fois maximum. Aucun ajustement de la posologie de paltusotine n'est nécessaire.

## Effets de la paltusotine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

### *Ciclosporine*

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, une dose de paltusotine de 40 mg de paltusotine a provoqué des diminutions d'environ 50 % et 35 % respectivement de la  $C_{\max}$  et de l'ASC de la ciclosporine dans le sang total. L'administration concomitante de paltusotine et de ciclosporine a entraîné une diminution de la biodisponibilité de la ciclosporine.

Un ajustement de la posologie de ciclosporine pour maintenir les niveaux thérapeutiques peut s'avérer nécessaire. Le suivi thérapeutique pharmacologique recommandé pour la ciclosporine doit être respecté.

### *Substrats du CYP3A4*

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, une dose de 60 mg de paltusotine a entraîné des augmentations d'environ 30 % de l'ASC du midazolam, un substrat du CYP3A4. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose des substrats du CYP3A4, mais la prudence est de mise lorsque la paltusotine est administrée de manière concomitante avec un substrat du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite (tacrolimus, par exemple).

### *Substrats du CYP2D6*

*In vitro*, la paltusotine est un inhibiteur du CYP2D6 (voir rubrique 5.2). La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de paltusotine et d'un substrat du CYP2D6 (carvédilol, nébivolol, métoprolol, fluoxétine ou dextrométhorphan, par exemple). Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été menée. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose des substrats du CYP2D6.

### *Substrats de la P-gp*

*In vitro*, la paltusotine est un inhibiteur de la P-gp (voir rubrique 5.2). La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de paltusotine et d'un substrat de la P-gp ayant une marge thérapeutique étroite (digoxine, par exemple). Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été menée. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose des substrats de la P-gp.

### *Metformine*

Une étude clinique chez des volontaires sains a montré que l'administration concomitante de metformine et de paltusotine entraînait une diminution de l'exposition à la metformine de 22 % et une diminution de la  $C_{\max}$  de 39 %. Le résultat clinique est considéré comme pertinent car ce résultat n'est pas attendu sur la base de la découverte *in vitro* de l'inhibition de MATE par la paltusotine. Néanmoins, la modification de l'exposition à la metformine n'est pas considérée comme cliniquement significative. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

## Interactions pharmacodynamiques

### *Médicaments antidiabétiques*

Des ajustements de la posologie de l'insuline et des médicaments antidiabétiques peuvent être nécessaires en cas d'administration concomitante de paltusotine (voir rubrique 4.4).

### *Médicaments cardiovasculaires*

Des ajustements de la posologie des médicaments ayant des effets bradycardisants, tels que les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques ou les agents contrôlant l'équilibre hydrique et électrolytique, peut être nécessaire (voir rubrique 4.4).

### *Traitement substitutif par hormones thyroïdiennes*

Les analogues de la somatostatine peuvent affecter la fonction thyroïdienne (voir rubrique 4.4). Par conséquent, une surveillance de la fonction thyroïdienne et une surveillance clinique sont recommandées pendant le traitement concomitant par hormones thyroïdiennes, car cela peut entraîner un déséquilibre thyroïdien.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la paltusotine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des niveaux d'exposition équivalents à l'exposition humaine (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Palsonify pendant la grossesse.

### Allaitement

On ne sait pas si la paltusotine/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la paltusotine/ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Palsonify.

### Fertilité

Aucune donnée sur l'effet de la paltusotine sur la fertilité humaine n'est disponible. Bien qu'aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'ait été mis en évidence dans les études effectuées chez l'animal, des modifications des paramètres de reproduction ont été rapportées chez des rats femelles (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Palsonify n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Des symptômes gastro-intestinaux de diarrhée (18 %), douleur abdominale (7 %), nausées (5 %) et gêne abdominale (3 %) ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la paltusotine.

### Liste tabulée des effets indésirables

La sécurité de la paltusotine a été évaluée chez 169 adultes acromégales dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo.

Au total, 233 patients ont été exposés à la paltusotine dans les études de phase II et III et d'extension en ouvert (OLE, de l'anglais « *open-label extension* ») sur l'acromégalie. La durée médiane du traitement par la paltusotine chez les patients acromégales était de 65,4 semaines (de 0,7 à 244,3 semaines).

Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes (SOC) et fréquence MedDRA, selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 : Effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Fréquent
	Diminution de l'appétit	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
	Etourdissement	Peu fréquent
Affections cardiaques	Bradycardie sinusale <sup>a</sup>	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent
	Nausée	Fréquent
	Gêne abdominale	Fréquent
	Distension abdominale	Fréquent
	Vomissement	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Lithiase biliaire	Fréquent
	Calcul des voies biliaires	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Fréquent

<sup>a</sup> Bradycardie sinusale inclut les termes préférentiels : bradycardie sinusale et bradycardie.

#### Description de certains effets indésirables

##### *Bradycardie*

Des cas de bradycardie sont survenus chez 6 % des patients traités par la paltusotine ; ces bradycardies étaient asymptomatiques et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Ces cas sont survenus au cours des trois premiers mois de traitement chez des patients ayant ou non des antécédents de bradycardie ; aucune association avec la dose n'a été clairement établie. La diminution moyenne de la fréquence cardiaque était de six battements par minute (bpm) (voir rubrique 4.4).

##### *Effets indésirables sur la vésicule biliaire*

Dans les études randomisées, des cas de lithiase biliaire sont survenus dans un délai de 6 à 9 mois après le début du traitement par la paltusotine. Dans le cadre du programme de développement clinique, 4,7 % de l'ensemble des patients exposés à la paltusotine ont présenté une lithiase biliaire et 0,4 % des calculs biliaires. Une lithiase biliaire a été rapportée chez 8,3 % des patients (2/24) qui n'avaient pas été traités par un analogue de la somatostatine précédemment. Aucun patient n'a arrêté son traitement par la paltusotine en raison d'une lithiase biliaire (voir rubrique 4.4).

##### *Affections gastro-intestinales*

Les effets indésirables gastro-intestinaux se sont produits principalement au cours des deux mois suivant l'instauration du traitement par la paltusotine. Tous étaient non graves et leur durée médiane était comprise entre 4 et 12 jours. La majorité des effets indésirables étaient légers, aucun n'était grave et régressaient avec la poursuite du traitement. Il n'y a pas eu d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas de données cliniques disponibles sur les effets associés à un surdosage et aucun incident de surdosage n'a été observé avec la paltusotine. Les études chez l'animal montrent qu'un surdosage pourrait provoquer une bradycardie ou une hypertension. En cas de suspicion de surdosage, un traitement de soutien adapté pour la prise en charge du surdosage par un médicament potentiellement bradycardisant doit être mis en place.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues,  
Code ATC : H01CB06

#### Mécanisme d'action

Comme la somatostatine (SST), qui est l'hormone naturelle, la paltusotine exerce un effet inhibiteur puissant sur la sécrétion de GH et d'IGF-1. La paltusotine exerce son action pharmacologique grâce à une liaison très sélective (> 4 000 fois) au récepteur de la somatostatine de type 2 (SST2), son affinité pour les autres sous-types de récepteurs de la SST étant faible ou nulle. La paltusotine inhibe l'accumulation d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) par activation du récepteur SST2 humain ; la concentration moyenne du composé (agoniste) entraînant 50 % de l'effet maximal (CE<sub>50</sub>) est de 0,25 nM.

#### Effets pharmacodynamiques

La paltusotine induit une diminution significative et, dans de nombreux cas, une normalisation des taux d'IGF-1 et de GH chez les patients atteints d'acromégalie.

#### *Électrophysiologie cardiaque*

À une exposition correspondant à 4,6 fois celle de la dose thérapeutique de 60 mg de paltusotine, aucun allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc n'a été observé.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de la paltusotine pour le traitement médical des adultes atteints d'acromégalie ont été établies dans deux études cliniques de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, menées en groupes parallèles (PATHFNDR-2 et PATHFNDR-1).

#### *Étude PATHFNDR-2*

Cette étude (PATHFNDR-2) de 24 semaines a inclus 111 patients adultes atteints d'acromégalie qui ne recevaient pas de traitement médical et dont les paramètres biochimiques n'étaient pas contrôlés au moment de la randomisation. Les patients soit n'avaient jamais reçu de traitement médical ou n'avaient pas reçu un tel traitement au cours des quatre mois précédant la sélection (patients non traités médicalement), soit recevaient un traitement par un analogue de la somatostatine en monothérapie, l'octréotide ou le lanréotide, auquel cas ce traitement était interrompu pendant la période de sélection (patients soumis au sevrage). Le taux d'IGF-1 devait être  $\geq 1,3 \times$  LSN chez les patients non traités médicalement et  $\geq 1,1 \times$  LSN avec une augmentation d'au moins 30 % du taux d'IGF-1 pendant la période de sélection chez les patients soumis au sevrage. Les patients étaient randomisés pour recevoir la paltusotine (N = 54) ou le placebo (N = 57) pendant la période de traitement de 24 semaines. La dose initiale était de 20 mg/j pendant deux semaines et pouvait être augmentée à 40 mg/j lors de la visite de la semaine 2 après confirmation que le traitement était bien toléré. À la semaine 6, la dose pouvait être augmentée à 60 mg une fois par jour, si la dose de 40 mg était tolérée de manière acceptable et en fonction de la réponse biochimique, si le taux d'IGF-1 était  $> 0,9 \times$  LSN à la semaine 4. Une diminution de la dose était autorisée à tout moment au cours de la partie contrôlée et randomisée de l'étude, si la dose n'était pas tolérée.. Après la semaine 12, la dose était maintenue jusqu'à la fin de la partie contrôlée et randomisée de l'étude (semaine 24).

Cinquante-trois pour cent (53 %) des patients étaient des femmes ; 52 % étaient blancs, 31 % asiatiques, 3 % noirs ou afro-américains, 9 % d'autre origine ethnique et 5 % d'origine ethnique inconnue. L'âge moyen au moment du recrutement était de 47 ans (9 % des patients étaient âgés de  $\geq 65$  ans). Le temps moyen depuis le diagnostic d'acromégalie était de 87 mois, une chirurgie hypophysaire ayant été réalisée chez 89 % des patients, en moyenne 75 mois avant la participation à

l'étude. Le taux d'IGF-1 moyen global à l'inclusion était de  $2,3 \times \text{LSN}$  chez les patients non traités médicalement et de  $1,5 \times \text{LSN}$  chez les patients soumis au sevrage.

Le critère principal a été atteint, une réponse biochimique (taux d'IGF-1  $\leq 1,0 \times \text{LSN}$ ) à la semaine 24 étant obtenue chez 55,6 % des patients traités par la paltusotine contre 5,3 % des patients recevant le placebo ( $p < 0,0001$ ).

Par ailleurs, la paltusotine a entraîné des diminutions statistiquement significatives ( $p < 0,0001$ ) des taux d'IGF-1 avec normalisation de ces taux chez les patients non traités médicalement (42,5 %) et ceux soumis au sevrage (92,9 %) comparativement aux patients recevant le placebo, indépendamment de l'historique de traitement (Tableau 2).

Une analyse des variations des taux d'IGF-1 entre l'inclusion et la semaine 24 a montré que, bien que les moyennes des taux d'IGF-1  $\times \text{LSN}$  à l'inclusion étaient comparables entre les groupes paltusotine et placebo (respectivement 2,0 et 2,2), la paltusotine a entraîné une différence statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) par rapport au placebo pour l'ensemble des patients, mais aussi pour les patients non traités médicalement et pour ceux soumis au sevrage (Tableau 2).

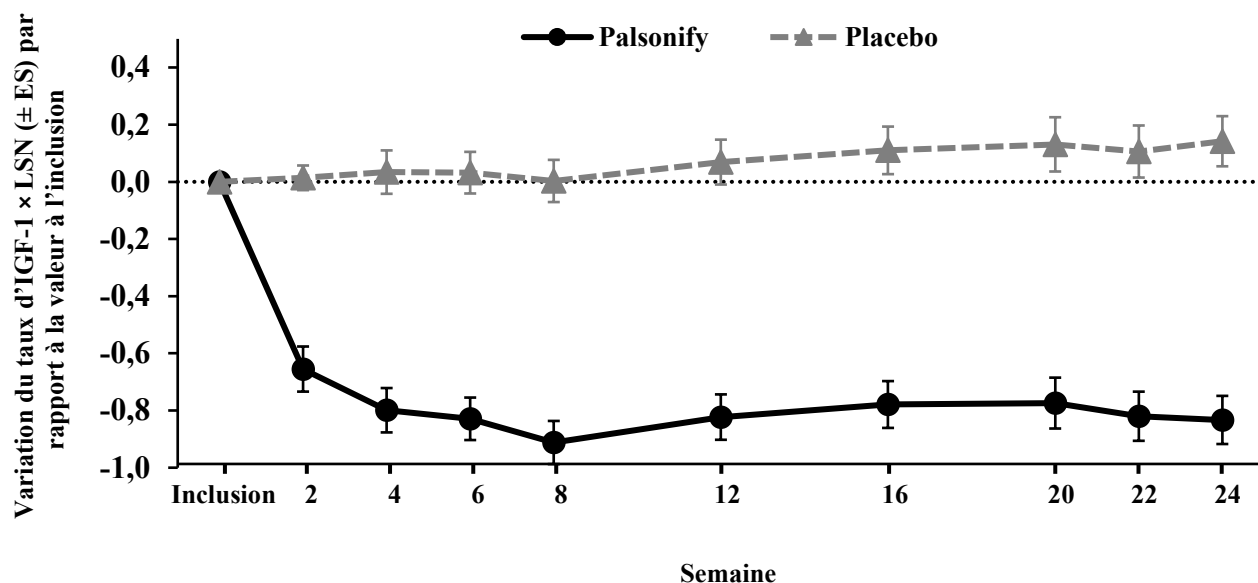
**Tableau 2 : Résultats d'efficacité globaux de l'étude PATHFNR-2 sur la base du taux d'IGF-1**

<b>Normalisation du taux d'IGF-1</b>	<b>paltusotine (N = 54)</b>	<b>placebo (N = 57)</b>	<b>Valeur p</b>
Proportion de patients ayant atteint un taux d'IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{LSN}$ à la semaine 24, n (%)	30 (55,6 %)	3 (5,3 %)	< 0,0001
Non traités médicalement ou précédemment traités, n/N (%)	17/40 (42,5 %)	1/42 (2 %)	< 0,0001
Naïfs de traitement médical, n/N (%)	5/22 (22,7 %)	1/24 (4,2 %)	0,1509
Précédemment traités, n/N (%)	12/18 (66,7 %)	0/18 (0)	< 0,0001
Sevrés, n/N (%)	13/14 (92,9 %)	2/15 (13,3 %)	< 0,0001
<b>Variation du taux d'IGF-1 par rapport à la valeur à l'inclusion</b>	<b>paltusotine (N = 54)</b>	<b>placebo (N = 57)</b>	<b>Valeur p</b>
Variation du taux d'IGF-1 ( $\times \text{LSN}$ ) entre l'inclusion et la semaine 24, moyenne des MC (ES)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	< 0,0001
Non traités médicalement ou précédemment traités, moyenne des MC (ES)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	< 0,0001
Naïfs de traitement médical, moyenne des MC (ES)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	< 0,0001
Précédemment traités, moyenne des MC (ES)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	< 0,0001
Sevrés, moyenne des MC (ES)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	< 0,0001

Le taux d'IGF-1 à la semaine 24 correspond à la moyenne des deux dernières mesures du taux d'IGF-1, effectuées aux semaines 22 et 24. Lorsqu'une des deux dernières mesures du taux d'IGF-1 était manquante, une seule valeur était utilisée. La semaine 24 correspond à la fin de la partie randomisée et contrôlée de l'étude ; si un patient recevait un traitement de secours, la dernière mesure avant ce traitement était utilisée.

ES = erreur standard ; IGF-1 = facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 ; LSN = limite supérieure de la normale ; MC = moindres carrés.

Après quatre semaines de traitement, la paltusotine a entraîné une diminution d'environ 37 % des taux d'IGF-1, maintenue jusqu'à la fin de la période de traitement (Figure 1).



**Figure 11 : Variation des moyennes des MC (±ES) du taux d'IGF-1 (× LSN) entre l'inclusion et chaque visite pour l'ensemble des patients de l'étude PATHFNDR-2**

La population inclut tous les patients randomisés ; une méthode d'imputation multiple a été utilisée. ES = erreur standard ; IGF-1 = facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 ; LSN = limite supérieure de la normale ; MC = moindres carrés.

Une analyse du délai de réponse à partir de la randomisation a montré que 59 % des patients traités par la paltusotine avaient obtenu une normalisation du taux d'IGF-1 au cours de l'étude, contre 9 % des patients recevant le placebo. Dans la majorité des cas, la normalisation du taux d'IGF-1 est survenue au cours des quatre premières semaines de traitement. Ces résultats sont cohérents avec l'analyse du critère de jugement principal, qui a montré un maintien de la réponse chez la majorité des patients traités par la paltusotine jusqu'à la fin de la semaine 24.

**Tableau 3 : Pourcentage de patients ayant un taux d'IGF-1 < 1,3 × LSN dans l'étude PATHFNDR-2**

Taux d'IGF-1 < 1,3 × LSN	paltusotine (N = 54)	placebo (N = 57)	Valeur <i>p</i>
Pourcentage de patients ayant atteint un taux d'IGF-1 ≤ 1,3 × LSN à la semaine 24, n (%)	36 (66,7 %)	8 (14 %)	< 0,0001
Non traités médicalement ou précédemment traités, n/N (%)	22/40 (55 %)	4/42 (9,5 %)	< 0,0001
Naïfs de traitement médical, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	2/24 (8,3 %)	0,0495
Précédemment traités, n/N (%)	14/18 (77,8 %)	2/18 (11,1 %)	0,0001
Sevrés, n/N (%)	14/14 (100 %)	4/15 (26,7 %)	< 0,0001

Le taux d'IGF-1 à la semaine 24 correspond à la moyenne des deux dernières mesures du taux d'IGF-1, effectuées aux semaines 22 et 24. Lorsqu'une des deux dernières mesures du taux d'IGF-1 était manquante, une seule valeur était utilisée. La semaine 24 correspond à la fin de la partie randomisée et contrôlée de l'étude ; si un patient recevait un traitement de secours, la dernière mesure avant ce traitement était utilisée.

IGF-1 = facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 ; LSN = limite supérieure de la normale.

En conformité avec le mécanisme d'action de la paltusotine, le taux de GH cible < 1,0 ng/mL a été atteint chez 57,4 % des patients traités par la paltusotine comparé à 17,5 % des patients recevant le placebo ( $p < 0,0001$ ) à la semaine 24 (Tableau 4).

**Tableau 4 : Pourcentage de patients ayant un taux de GH < 1,0 × LSN dans l'étude PATHFNDR-2**

Taux de GH < 1,0 × LSN	paltusotine (N = 54)	placebo (N = 57)	Valeur <i>p</i>
Pourcentage de patients ayant atteint un taux de GH < 1,0 × LSN à la semaine 22, n (%)	31 (57,4 %)	10 (17,5 %)	< 0,0001
Non traités médicalement ou précédemment traités, n/N (%)	21/40 (52,5 %)	3/42 (7,1 %)	< 0,0001
Naïfs de traitement médical, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	1/24 (4,2 %)	0,0148
Précédemment traités, n/N (%)	13/18 (72,2 %)	2/18 (11,1 %)	0,0005
Sevrés, n/N (%)	10/14 (71,4 %)	7/15 (46,7 %)	0,3297

GH = hormone de croissance ; LSN = limite supérieure de la normale.

Dans l'étude PATHFNDR-2, la sévérité des symptômes cliniques a été mesurée pour sept items associés à l'acromégalie (céphalées, douleurs articulaires, sueur, fatigue, faiblesse dans les jambes, œdème et engourdissement ou picotements) à l'aide du questionnaire de suivi journalier des symptômes d'acromégalie (ASD, *acromegaly symptoms diary*), avec un score compris entre 0 (absence de symptômes) et 10 (symptômes de sévérité maximale) pour chaque item. Un intervalle seuil préliminaire d'une variation de -4 à -6 points sur un score total de 70 indiquant une amélioration ou une aggravation, était défini comme une variation intra-patient significative du score ASD total. i. À l'inclusion, les patients présentaient des symptômes légers à modérés. La variation du score ASD total entre l'inclusion et la semaine 24 montre une amélioration statistiquement significative de -2,669 chez les patients traités par la paltusotine comparé à une aggravation de 2,754 chez les patients recevant le placebo ( $p = 0,0039$ ). Chez les patients non traités médicalement ou précédemment traités ayant reçu la paltusotine, le score ASD a été amélioré de -4,187, alors qu'il s'est aggravé de 0,163 chez les patients qui recevaient le placebo. Chez les patients soumis au sevrage, le score ASD a été amélioré de -1,610 chez les patients qui recevaient la paltusotine et aggravé de 5,777 chez les patients qui recevaient le placebo (Tableau 5).

**Tableau 5 : Variation du score ASD total entre l'inclusion et la semaine 24 dans l'étude PATHFNDR-2**

	paltusotine (N = 54)	placebo (N = 57)	Différence entre traitements (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i>
<b>Variation du score ASD total entre l'inclusion et la semaine 24</b>				
Moyenne des MC (ES)	-2,669 (± 1,422)	2,754 (± 1,364)	-5,423 (-9,070 ; -1,776)	0,0039
Non traités médicalement ou précédemment traités, n/N (%)	-4,187 (± 1,605)	0,163 (± 1,565)	-4,349 (-8,831 ; 0,132)	0,0570
Naïfs de traitement médical	-3,189 (± 1,976)	2,669 (± 1,848)	-5,868 (-11,336 ; -0,380)	0,0367
Précédemment traités	-5,344 (± 2,547)	-3,381 (± 2,621)	-1,963 (-9,44 ; 5,518)	0,5967
Sevrage	-1,610 (± 2,209)	5,777 (± 2,054)	-7,387 (-13,638 ; -1,137)	0,0224

La semaine 24 correspond à la fin de la partie randomisée et contrôlée de l'étude ; si un patient recevait un traitement de secours, la dernière mesure avant ce traitement était utilisée. Le score ASD total à l'inclusion est la somme des scores hebdomadaires moyens au jour 1 ou avant le jour 1 et le

score ASD total post-inclusion est la somme des scores hebdomadaires moyens à la date de la visite planifiée ou avant cette date, incluant la date de la visite, pour les sept items (céphalées, douleurs articulaires, sueur, fatigue, faiblesse dans les jambes, œdème et engourdissement ou picotements). À l'inclusion, le score ASD total moyen était de 17,48 dans le groupe paltusotine et de 15,54 dans le groupe placebo.

ASD = *Acromegaly symptoms diary* (questionnaire de suivi journalier des symptômes d'acromégalie) ; ES = erreur standard ; IC = intervalle de confiance ; MC = moindres carrés.

La variation du score de chaque item de l'ASD entre l'inclusion et la semaine 24 pour tous les patients montrait une tendance en faveur de la paltusotine pour les sept items, avec une différence statistiquement significative pour 5 d'entre eux (céphalées, sueur, fatigue, faiblesse dans les jambes, œdème ;  $p < 0,05$ ).

Les variations des moyennes des MC ( $\pm$  ES) entre l'inclusion et la fin du traitement pour la plupart des symptômes gênants étaient de  $-0,553 (\pm 0,4219)$  dans le groupe paltusotine et de  $0,357 (\pm 0,3770)$  dans le groupe placebo, avec une différence entre traitements de  $-0,910$  (IC à 95 % :  $-1,976 ; 0,157$ ) en faveur de la paltusotine ( $p$  nominal =  $0,0935$ ).

Chez les patients traités, le profil de sécurité observé et la tolérance des patients sont restés inchangés (voir rubrique 4.8) et les bénéfices cliniques du traitement ont été maintenus chez les patients traités pendant 120 semaines dans l'étude OLE PATHFNDR-2 en cours.

#### *Étude PATHFNDR-1*

Cette étude (PATHFNDR-1) de 36 semaines a inclus 58 patients dont les paramètres biochimiques étaient contrôlés au moyen d'un traitement par un analogue de la somatostatine, le lanréotide ou l'octréotide injectable à libération prolongée. Tous les patients devaient être biochimiquement contrôlés (c'est-à-dire avoir un taux d'IGF-1  $\leq 1,0 \times$  LSN) pendant la sélection et lors de la randomisation. Les patients ont été randomisés pour recevoir la paltusotine (N = 30) ou un placebo (N = 28) pendant la période de traitement de 36 semaines. La dose pouvait être augmentée de 40 mg à une dose maximale de 60 mg en fonction du taux d'IGF-1, ou diminuée si la dose était mal tolérée. Après la semaine 24, la dose de paltusotine a été maintenue jusqu'à la fin de la partie contrôlée et randomisée de l'étude (semaine 36).

Cinquante-cinq pour cent (55 %) des patients étaient des femmes ; 72 % étaient blancs, 3 % asiatiques, 5 % noirs ou afro-américains, 12 % d'autre origine ethnique et 7 % d'origine ethnique inconnue. L'âge moyen à l'inclusion était de 55 ans (28 % des patients étaient âgés de  $\geq 65$  ans). Le temps moyen depuis le diagnostic d'acromégalie était de 155 mois, une chirurgie hypophysaire ayant été réalisée chez 86 % des patients, en moyenne 138 mois avant la participation à l'étude. À l'inclusion, le taux d'IGF-1 moyen était de  $0,83 \times$  LSN et le taux de GH moyen de 0,90 ng/mL. Parmi les patients recrutés, 59 % avaient précédemment été traités par l'octréotide et 41 % par le lanréotide. Avant la sélection, la majorité des patients recrutés étaient traités par un analogue de la somatostatine autorisé à doses moyennes ou élevées.

Le critère principal a été atteint, le contrôle biochimique (taux d'IGF-1  $\leq 1,0 \times$  LSN) ayant été maintenu jusqu'à la semaine 36 chez 83,3 % des patients traités par la paltusotine, comparé à 3,6 % des patients recevant le placebo (Tableau 6).

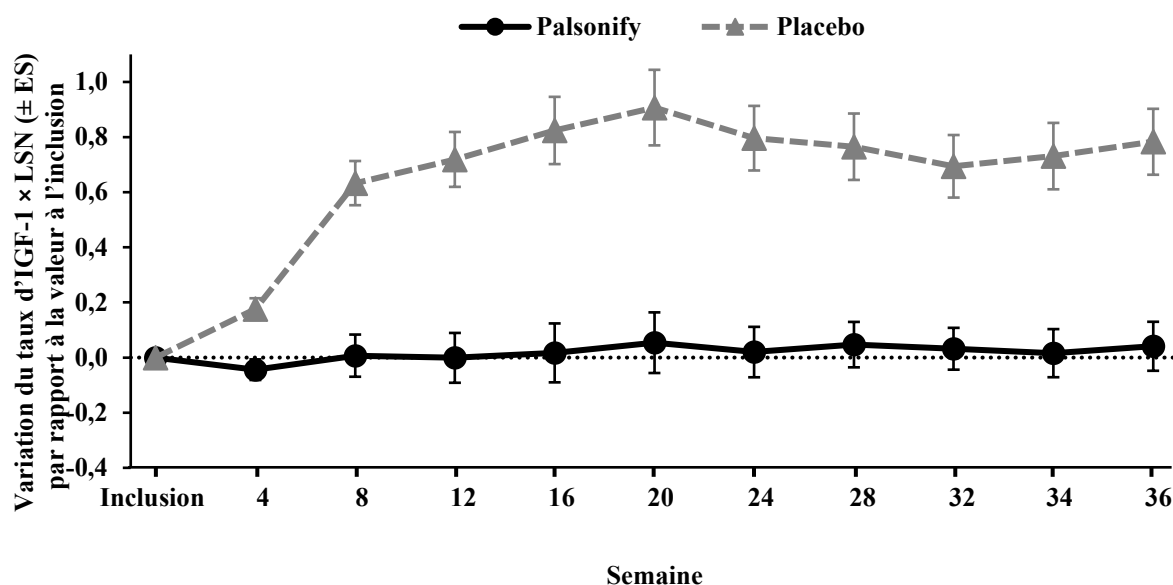
**Tableau 6 : Résultats d'efficacité globaux de l'étude PATHFNR-1 sur la base du taux d'IGF-1**

<b>Normalisation du taux d'IGF-1</b>	<b>paltusotine (N = 30)</b>	<b>placebo (N = 28)</b>	<b>Valeur <i>p</i></b>
Proportion de patients ayant maintenu une réponse en termes de taux d'IGF-1 ( $\leq 1,0 \times \text{LSN}$ ) jusqu'à la semaine 36, n (%)	25 (83,3 %)	1 (3,6 %)	< 0,0001
<b>Variation du taux d'IGF-1 par rapport à l'inclusion</b>	<b>paltusotine (N = 30)</b>	<b>placebo (N = 28)</b>	<b>Valeur <i>p</i></b>
Variation du taux d'IGF-1 entre l'inclusion et la semaine 36 ( $\times \text{LSN}$ ), moyenne des MC (ES)	0,042 ( $\pm 0,093$ )	0,833 ( $\pm 0,096$ )	< 0,0001

La semaine 36 correspondait à la fin de la partie randomisée et contrôlée de l'étude ; si un patient recevait un traitement de secours, la dernière mesure avant ce traitement était utilisée.

ES = erreur standard ; IGF-1 = facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 ; LSN = limite supérieure de la normale ; MC = moindres carrés.

Le taux d'IGF-1 est resté stable après le passage du traitement antérieur par un analogue de la somatostatine à la paltusotine et la réponse a été maintenue jusqu'à la fin de la période de traitement de 36 semaines (taux d'IGF-1  $\times \text{LSN}$  :  $0,04 \pm 0,093$ ). Par contre, chez les patients randomisés dans le groupe placebo, les taux d'IGF-1 avaient augmenté (taux d'IGF-1  $\times \text{LSN}$  :  $0,83 \pm 0,096$ ) à la semaine 36 ; la différence entre les groupes à la fin de la période de traitement était statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) (Figure 2).



**Figure 2 : Variation des moyennes des MC ( $\pm \text{ES}$ ) du taux d'IGF-1 ( $\times \text{LSN}$ ) par rapport à l'inclusion pour l'ensemble des patients à chaque visite de l'étude PATHFNR-1**

La population inclut tous les patients randomisés ; une méthode d'imputation multiple a été utilisée. ES = erreur standard ; IGF-1 = facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 ; LSN = limite supérieure de la normale ; MC = moindres carrés.

À la semaine 34, le taux cible de GH  $< 1,0 \text{ ng/mL}$  a été maintenu chez 87 % des patients contrôlés à l'inclusion traités par la paltusotine comparé à 28 % des patients recevant le placebo ( $p < 0,0003$ ).

).

Dans l'étude PATHFND-1, la sévérité des symptômes cliniques a été mesurée pour sept items associés à l'acromégalie (céphalées, douleurs articulaires, sueur, fatigue, faiblesse dans les jambes, œdème et engourdissement ou picotements) à l'aide du score ASD. Un intervalle seuil préliminaire de variation de -4 à -6 points sur un score total de 70 indiquant une amélioration ou une aggravation, était défini comme une variation intra-patient significative du score ASD total. À l'inclusion, les patients présentaient des symptômes légers à modérés. La variation du score ASD total entre l'inclusion et la semaine 36 a montré une amélioration de -0,606 chez les patients traités par la paltusotine, comparé à une aggravation de 4,558 chez les patients recevant le placebo ( $p = 0,0216$ ) (Tableau 7).

**Tableau 7 : Variation du score ASD total entre l'inclusion et la semaine 36 dans l'étude PATHFND-1**

	<b>paltusotine (N = 30)</b>	<b>placebo (N = 28)</b>	<b>Différence entre traitements (IC à 95 %)</b>	<b>Valeur <i>p</i></b>
<b>Variation du score ASD total entre l'inclusion et la semaine 36</b>				
Moyenne des MC (ES)	-0,606 (± 1,504)	4,558 (± 1,593)	-5,164 (-9,536 ; - 0,792)	0,0216

La semaine 36 correspondait à la fin de la partie randomisée et contrôlée de l'étude ; si un patient recevait un traitement de secours, la dernière mesure avant ce traitement était utilisée. Le score ASD total à l'inclusion est la somme des scores hebdomadaires moyens au jour 1 ou avant le jour 1 et le score ASD total post-inclusion est la somme des scores hebdomadaires moyens à la date de la visite planifiée ou avant cette date, incluant la date de la visite, pour les sept items (céphalées, douleurs articulaires, sueur, fatigue, faiblesse dans les jambes, œdème et engourdissement ou picotements). À l'inclusion, le score ASD total moyen était de 13,21 dans le groupe paltusotine et de 10,86 dans le groupe placebo.

ASD = *Acromegaly symptoms diary* (questionnaire de suivi journalier des symptômes d'acromégalie) ; ES = erreur standard ; IC = intervalle de confiance ; MC = moindres carrés.

La variation du score de chaque item de l'ASD entre l'inclusion et la semaine 36 montrait une tendance en faveur de la paltusotine pour les sept items, avec une différence statistiquement significative pour deux d'entre eux (douleurs articulaires et engourdissement ou picotements ;  $p < 0,05$ ). Aucun item du score ASD n'a eu un effet prédominant sur le score ASD total global, ce qui indique une amélioration et une stabilisation de l'ensemble des symptômes d'acromégalie évalués chez les patients traités par la paltusotine comparativement aux patients recevant le placebo.

Les variations des moyennes des MC ( $\pm$  ES) entre l'inclusion et la fin du traitement pour la plupart des symptômes gênants étaient de -0,530 ( $\pm$  0,360) dans le groupe paltusotine et de 0,617 ( $\pm$  0,381) dans le groupe placebo, avec une différence entre traitements de -1,147 (IC à 95 % : -2,199 ; -0,094) en faveur de la paltusotine ( $p$  nominal = 0,0335).

Chez les patients traités, le profil de sécurité observé et la tolérance des patients sont restés inchangés (voir rubrique 4.8) et les bénéfices cliniques du traitement ont été maintenus chez les patients traités pendant 120 semaines dans l'étude OLE PATHFND-1 en cours.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Palsonify dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'acromégalie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Chez des volontaires sains, après une dose orale unique, le  $T_{max}$  médian était compris entre 1,4 et 2,0 h (Tableau 8). À l'état d'équilibre, après une dose de 60 mg, la moyenne géométrique (coefficient de variation [CV] géométrique en %) de la  $C_{max}$  de paltusotine était de 290 (67,5) ng/mL et la moyenne géométrique (CV géométrique en %) de l' $ASC_{0-24}$  était de 2 890 (63,5) ng\*h/mL. Dans l'analyse pharmacocinétique (PK) de population, les ratios d'accumulation étaient de 1,31 pour la  $C_{max}$  et de 1,55 pour l' $ASC_{0-24}$ . L'état d'équilibre est atteint en une semaine. La PK chez les volontaires sains est comparable à celle des patients atteints d'acromégalie.

**Tableau 8 : Paramètres d'exposition à une dose unique de paltusotine administrée avec un jeûne d'une heure post-dose**

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

Les données présentées sont des moyennes géométriques (CV géométrique en %), à l'exception du  $T_{max}$ , qui est présenté sous forme de médiane (plage).

$ASC_{0-24}$  = aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps entre les temps 0 et 24 heures ;  $C_{max}$  = concentration plasmatique maximale (pic) du médicament ;  $T_{max}$  = temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (pic) après administration du médicament.

La biodisponibilité absolue de la paltusotine administrée sous forme de comprimés pelliculés est de 51 %.

### *Effets des aliments sur l'absorption orale*

Comparativement à l'administration à jeun, l'administration de paltusotine au cours d'un repas riche en lipides a diminué l' $ASC$  de 85 % et la  $C_{max}$  de 81 %. L'administration de paltusotine au cours d'un repas pauvre en lipides a diminué l' $ASC$  de 72 % et la  $C_{max}$  de 68 % (voir rubrique 4.2).

### Distribution

Le volume de distribution apparent ( $V_z/F$ ) de la paltusotine administrée sous forme de comprimés pelliculés est de 406 L. La paltusotine est fortement liée aux protéines plasmatiques, aussi bien à l'albumine (> 99 %) qu'à l' $\alpha$ -1-glycoprotéine acide (> 98 %). Le ratio sang/plasma est proche de 1.

### Biotransformation

La paltusotine est principalement métabolisée dans le foie par glucuroconjugaison et oxydation. *In vitro*, la glucuroconjugaison constituait la principale voie de métabolisme et est essentiellement médiée par l'UGT1A1 et l'UGT1A9. L'oxydation constituait une voie secondaire et était principalement catalysée par le CYP3A4/5, avec une contribution minoritaire du CYP2D6. La paltusotine est un substrat de la P-gp. Les études *in vitro* semblent indiquer que l'inhibition de l'UGT1A1 ne devrait pas entraîner d'augmentation cliniquement significative de l'exposition à la paltusotine.

### Élimination

Une fois la concentration maximale atteinte, la concentration de la paltusotine a diminué avec une demi-vie ( $t_{1/2}$ ) terminale apparente de 25,5 heures, ce qui justifie l'administration en une prise par jour. La clairance apparente de la paltusotine administrée sous forme de comprimés pelliculés est de 11,0 L/h.

Après administration orale de paltusotine radiomarquée, l'excrétion fécale s'est avérée être la voie d'élimination prédominante, avec une récupération moyenne observée de la radioactivité totale administrée de 90 % et 3,9 % respectivement dans les fèces et dans les urines. La paltusotine inchangée était un composant majeur dans les excréta.

### Linéarité

Des augmentations de l'exposition à la paltusotine proportionnelles à la dose ont été observées pour des doses comprises entre 20 mg et 120 mg chez des volontaires sains. Des augmentations apparentes des concentrations moyennes à l'état d'équilibre proportionnelles à la dose ont été observées pour des concentrations correspondant à des doses allant jusqu'à 60 mg une fois par jour chez les patients atteints d'acromégalie.

### Populations particulières

#### *Âge, poids, sexe, origine ethnique et polymorphisme de l'UGT1A1*

Le sexe et le polymorphisme de l'UGT1A1 n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la paltusotine. Aucun ajustement de la posologie de paltusotine en fonction de ces facteurs n'est nécessaire.

Sur la base de l'analyse PK de population, l'âge (290 participants [92 %] âgés de 18 à 65 ans et 25 participants [8 %] âgés de plus de 65 ans, dont 20 âgés de 65 à 74 ans, 5 âgés de 75 à 84 ans et aucun âgé de 85 ans ou plus) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la paltusotine.

Sur la base de l'analyse PK de population, le poids (moyenne : 76 kg ; médiane : 73 kg ; écart interquartile : 65-85 kg ; min. : 45 kg ; max. : 138 kg) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à la paltusotine.

Sur la base de l'analyse PK de population (196 Blancs, 12 Noirs ou Afro-Américains, 17 Chinois, 35 Japonais, 48 d'autre origine ethnique et 7 d'origine ethnique inconnue), l'origine ethnique n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à la paltusotine.

#### *Insuffisance hépatique*

Une étude comparant des participants présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère à des participants dont la fonction hépatique était normale n'a pas mis en évidence de modification de l'exposition à la paltusotine. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 4.2).

#### *Insuffisance rénale*

Dans la mesure où la clairance rénale est une voie d'élimination mineure de la paltusotine chez l'homme, aucune étude de PK spécifique n'a été réalisée chez les patients insuffisants rénaux. Selon une analyse PK de population portant sur 279 participants ayant une fonction rénale normale (DFGe  $\geq 90$  mL/min), 32 une insuffisance rénale légère (DFGe compris entre 60 et  $< 90$  mL/min) et 4 une insuffisance rénale modérée (DFGe compris entre 30 et  $< 60$  mL/min), la fonction rénale n'a pas eu d'effet significatif sur les expositions à la paltusotine. Aucune donnée n'est disponible pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale terminale (DFGe  $< 30$  mL/min).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie aiguë et en administration répétée, pharmacologie de sécurité, génotoxicité et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## Toxicité pour la reproduction et le développement

Des études sur la fertilité et les premiers stades de développement embryonnaire chez le rat à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/j (18 fois la dose clinique de 60 mg sur la base de l'ASC) n'ont pas mis en évidence d'effet de la paltusotine sur l'accouplement ou la fertilité. Cependant, à ces doses, les femelles présentaient un nombre diminué de corps jaunes et de sites d'implantation ainsi qu'un nombre augmenté de pertes préimplantatoires ayant comme conséquence une diminution du nombre d'embryons vivants ; ces résultats n'ont pas été observés à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/j (5 fois la dose clinique de 60 mg sur la base de l'ASC).

Des études sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/j (rat) et 75 mg/kg/j (lapin) n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes (jusqu'à 11 fois et 5,2 fois la dose clinique de 60 mg chez le rat et le lapin, respectivement, sur la base de l'ASC). Chez le lapin, la dose la plus élevée a entraîné une incidence accrue des avortements associés à une toxicité maternelle (diminution de la prise alimentaire et perte de poids) et à une diminution du poids moyen des fœtus. Cela n'a pas été observé à la dose de 25 mg/kg/j (2,9 fois la dose clinique de 60 mg sur la base de l'ASC).

Dans une étude sur le développement pré- et post-natal chez le rat, une diminution du poids a été observée pendant les périodes de développement précédant et suivant le sevrage à la dose de 500 mg/kg/j, la dose testée la plus élevée. Il n'y a pas eu d'effets liés au traitement sur la maturation sexuelle, le neurocomportement ou la fonction de reproduction des ratons de première génération (F1), quelle que soit la dose. Une excrétion de la paltusotine dans le lait maternel a été mise en évidence ; au 20<sup>e</sup> jour de lactation, des ratios lait/plasma compris entre 2,4 et 3,8 ont été observés 4 heures après l'administration.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Copovidone  
Cellulose microcristalline  
Crospovidone  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium  
Mannitol (E 421)

#### Pelliculage

##### *Palsonify 20 mg comprimés pelliculés*

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E 171)  
Triacétine (E 1518)  
Oxyde de fer jaune (E 172)  
Oxyde de fer rouge (E 172)

##### *Palsonify 30 mg comprimés pelliculés*

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E 171)  
Triacétine (E 1518)  
Oxyde de fer jaune (E 172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

30 mois

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) doté d'un bouchon blanc en polypropylène (PP) avec sécurité enfant, scellé par induction à la chaleur.

Chaque flacon contient 60 comprimés pelliculés et un dessiccant (gel de silice).  
Chaque boîte contient un flacon.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozziilaan 201  
1083HN Amsterdam  
Pays-Bas

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/26/2021

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE – comprimés pelliculés de 20 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palsonify 20 mg comprimés pelliculés  
paltusotine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de paltusotine (sous forme de chlorhydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale. Avaler les comprimés entiers.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozzi laan 201  
1083HN Amsterdam  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/26/2021 60 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Palsonify 20 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON – comprimés pelliculés de 20 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palsonify 20 mg comprimés  
paltusotine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque comprimé contient 20 mg de paltusotine (sous forme de chlorhydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés  
60 comprimés

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/26/2021 60 comprimés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE – comprimés pelliculés de 30 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palsonify 30 mg comprimés pelliculés  
paltusotine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de paltusotine (sous forme de chlorhydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozzi laan 201  
1083HN Amsterdam  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/26/2021 60 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Palsonify 30 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON – comprimés pelliculés de 30 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palsonify 30 mg comprimés  
paltusotine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque comprimé contient 30 mg de paltusotine (sous forme de chlorhydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés  
60 comprimés

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/26/2021 60 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Palsonify 20 mg comprimés pelliculés Palsonify 30 mg comprimés pelliculés paltusotine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Palsonify et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Palsonify
3. Comment prendre Palsonify
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Palsonify
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Palsonify et dans quels cas est-il utilisé

Palsonify contient une substance active appelée paltusotine. Il agit en ciblant un récepteur d'une hormone naturellement présente dans l'organisme, la somatostatine, ce qui diminue la production d'hormone de croissance par l'adénome hypophysaire.

Palsonify est utilisé chez les adultes dans le traitement de l'acromégalie.

L'acromégalie est une maladie rare. Le plus souvent, elle est causée par une tumeur non cancéreuse d'une petite glande du cerveau (appelée l'hypophyse). Cette tumeur est à l'origine d'une production excessive d'hormone de croissance par l'hypophyse. L'excès d'hormone de croissance entraîne des symptômes tels qu'une augmentation de la taille des mains et des pieds, des maux de tête, une transpiration excessive, des sensations d'engourdissement dans les mains et les pieds, une fatigue et des douleurs articulaires.

La substance active de Palsonify, la paltusotine, bloque la libération d'hormone de croissance par l'hypophyse en se fixant sur les récepteurs (cibles) de la somatostatine. Cela devrait entraîner une amélioration des symptômes d'acromégalie.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Palsonify

### Ne prenez jamais Palsonify

- si vous êtes allergique à la paltusotine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Palsonify ou pendant le traitement si vous présentez :

- des problèmes cardiaques : Palsonify peut modifier la fréquence des battements de votre cœur (voir rubrique 2 Autres médicaments et Palsonify) ;
- des problèmes de vésicule biliaire : Palsonify peut entraîner la formation de calculs biliaires (avec une douleur soudaine dans la partie supérieure droite du ventre [abdomen], une douleur soudaine dans l'épaule droite ou entre les omoplates, un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, ou une décoloration des selles) ;
- un diabète : Palsonify peut avoir un effet sur votre taux de sucre dans le sang (glycémie). Une hyperglycémie peut survenir. Par conséquent, votre médecin pourra recommander une surveillance de la glycémie et de votre traitement antidiabétique (voir rubrique 2 Autres médicaments et Palsonify) ;
- des antécédents de carence en vitamine B12 : les médicaments qui ciblent le récepteur de la somatostatine peuvent provoquer une diminution du taux sanguin de vitamine B12 ; votre médecin pourra décider de contrôler votre taux de vitamine B12 à intervalles réguliers pendant le traitement par Palsonify.

### Surveillance pendant le traitement

Les tumeurs de l'hypophyse qui produisent de l'hormone de croissance en quantité excessive et entraînent une acromégalie augmentent parfois de volume, en causant des complications graves telles que des troubles de la vision. Votre médecin surveillera l'apparition de signes et symptômes de croissance tumorale pendant votre traitement par Palsonify. En cas d'augmentation du volume de la tumeur, votre médecin pourra vous prescrire un traitement différent.

Votre médecin contrôlera régulièrement votre fonction thyroïdienne pendant le traitement.

### Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et des adolescents de moins de 18 ans. On ne sait pas s'il est sûr ou efficace dans cette tranche d'âge.

### Autres médicaments et Palsonify

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous, dont l'activité ou les effets indésirables peuvent être modifiés lorsqu'ils sont utilisés avec Palsonify. Si vous prenez certains de ces médicaments, votre médecin devra peut-être ajuster la dose :

- bêta-bloquants (par exemple aténolol, métoprolol, carvedilol, nébivolol) et glucosides cardiotoniques (par exemple digoxine), utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou les maladies cardiaques ;
- fluoxétine (un antidépresseur) ;
- dextrométhorphan (un médicament contre la toux) ;
- tacrolimus (un médicament utilisé pour prévenir le rejet après une greffe)
- insuline et autres médicaments utilisés pour traiter le diabète.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous, car ils peuvent diminuer l'efficacité de Palsonify en diminuant sa quantité dans le sang :

- carbamazépine et phénytoïne (utilisées pour traiter les convulsions et l'épilepsie) ;
- apalutamide (utilisé pour traiter le cancer de la prostate) ;

- éfavirenz (utilisé pour traiter l'infection par le VIH) ;
- prednisone (utilisée pour aider à supprimer le système immunitaire de l'organisme) ;
- lansoprazole et médicaments similaires (utilisés pour contrôler ou diminuer l'acidité gastrique).

Informez votre médecin si vous prenez le médicament ci-dessous, car Palsonify peut diminuer son efficacité. Si vous prenez ce médicament, votre médecin pourrait devoir en ajuster la dose :

- ciclosporine (un médicament utilisé pour prévenir le rejet après une greffe et traiter les maladies cutanées sévères, l'inflammation oculaire sévère et les maladies inflammatoires articulaires sévères)

Si vous n'êtes pas sûr(e) que ce qui précède s'applique à votre cas, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas prendre Palsonify si vous êtes enceinte.

On ne sait pas si Palsonify passe dans le lait maternel. N'allaitiez pas pendant votre traitement par Palsonify.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Palsonify.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Palsonify n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **3. Comment prendre Palsonify**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Palsonify se présente sous la forme de comprimés pelliculés à avaler. S'il s'agit de votre premier traitement contre l'acromégalie, la dose initiale recommandée est de 20 mg une fois par jour. Si vous avez déjà pris un médicament contre l'acromégalie, la dose initiale recommandée est de 40 mg une fois par jour.

Votre médecin surveillera vos symptômes et contrôlera le taux d'une substance appelée facteur de croissance insulino-mimétique après au moins 2 à 4 semaines de traitement pour vérifier votre réponse au traitement. Si nécessaire, votre médecin pourra augmenter la dose jusqu'à 60 mg une fois par jour.

Votre médecin pourra temporairement réduire la dose de 20 mg si vous tolérez mal le traitement.

Votre médecin pourra temporairement augmenter la dose de paltusotine en raison de l'administration d'autres médicaments (voir rubrique 2 Autres médicaments et Palsonify).

Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau, à jeun, au moins six heures après le repas précédent (après une nuit de jeûne, par exemple) et au moins une heure avant le repas suivant.

### **Si vous avez pris plus de Palsonify que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Palsonify que vous n'auriez dû, arrêtez de prendre le médicament et contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

### **Si vous oubliez de prendre Palsonify**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante le lendemain à l'heure habituelle.

## **Si vous arrêtez de prendre Palsonify**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler préalablement avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En cas d'effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Votre médecin pourrait interrompre le traitement par Palsonify jusqu'à l'amélioration des symptômes ou réduire la dose que vous recevez.

**Très fréquents** (peuvent affecter plus de 1 patient sur 10)

- Diarrhée

**Fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- Diminution de l'appétit
- Maux de tête
- Rythme cardiaque lent (bradycardie sinusale)
- Maux de ventre (douleurs abdominales)
- Nausées
- Gêne abdominale
- Ballonnement (distension abdominale)
- Vomissement
- Calculs biliaires (lithiase biliaire)
- Chute de cheveux
- Fatigue

**Peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Calculs des voies biliaires
- Etourdissements

## **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Palsonify**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Palsonify

- La substance active est la paltusotine (sous forme de chlorhydrate de paltusotine).  
Palsonify 20 mg comprimés pelliculés contient 20 mg de paltusotine.  
Palsonify 30 mg comprimés pelliculés contient 30 mg de paltusotine.
- Les autres composants sont :
  - Noyau du comprimé : copovidone, cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, mannitol (E 421).
  - Pelliculage :
    - Palsonify 20 mg comprimés pelliculés* : hypromellose, dioxyde de titane (E 171), triacétine (E 1518), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172).
    - Palsonify 30 mg comprimés pelliculés* : hypromellose, dioxyde de titane (E 171), triacétine (E 1518), oxyde de fer jaune (E 172).

### Comment se présente Palsonify et contenu de l'emballage extérieur

Palsonify 20 mg comprimés pelliculés se présente sous forme de comprimés pelliculés roses, de forme ovale, biconvexes, mesurant 16 mm de long et 8 mm de large, portant les inscriptions en creux « PAL » sur une face et « 20 » sur l'autre face.

Palsonify 30 mg comprimés pelliculés se présente sous forme de comprimés pelliculés jaunes de forme ovale biconvexe, mesurant 18 mm de long et 9 mm de large, portant les inscriptions en creux « PAL » sur une face et « 30 » sur l'autre face.

Palsonify 20 mg et Palsonify 30 mg comprimés pelliculés sont présentés dans des flacons en plastique dotés d'un bouchon de sécurité enfant et scellés par induction à la chaleur.

Chaque flacon contient 60 comprimés pelliculés et un absorbeur d'humidité (gel de silice).  
Chaque boîte contient un flacon.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozilaan 201  
1083HN Amsterdam  
Pays-Bas

### Fabricant

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

### La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

### Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.