

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Palsonify 20 mg filmuhúðaðar töflur  
Palsonify 30 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Palsonify 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af paltusótíni (sem paltusótín hýdróklóríð).

Palsonify 30 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af paltusótíni (sem paltusótín hýdróklóríð).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Palsonify 20 mg filmuhúðaðar töflur

Bleikar, tvíkúptar sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur, 16 mm að lengd og 8 mm að breidd, ígreypar með „PAL“ á annarri hliðinni og „20“ á hinn hliðinni.

Palsonify 30 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, tvíkúptar sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur, 18 mm að lengd og 9 mm að breidd, ígreypar með „PAL“ á annarri hliðinni og „30“ á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Palsonify er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með æsavöxt.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Fyrir sjúklinga sem hafa ekki fengið meðferð áður er ráðlagður upphafsskammtur 20 mg af Palsonify með inntöku einu sinni á dag í 2 vikur og ef þeir þola þennan skammt vel skal auka hann í 40 mg einu sinni á dag. Eftir 2 til 4 vikur á Palsonify 40 mg einu sinni á dag, ef 40 mg þolast vel, má auka skammtinn í 60 mg á grundvelli þéttni insúlínlíks vaxtarþáttar-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) eða klínískra merkja og einkenna.

Fyrir sjúklinga sem hafa fengið meðferð áður er ráðlagður upphafsskammtur 40 mg af Palsonify með inntöku einu sinni á dag. Eftir 2 til 4 vikur á Palsonify 40 mg einu sinni á dag má auka skammtinn í 60 mg einu sinni á dag á grundvelli þéttni IGF-1 eða klínískra merkja og einkenna.

Á grundvelli þess hvernig lyfið þolist (sjá kafla 4.8) má minnka skammtinn tímabundið um 20 mg. Þegar aukaverkanir hafa gengið yfir er hægt að halda áfram notkun paltusótíns með fyrri skammti.

Eftirlit með þéttni insúlínlíks vaxtarþáttar 1 (IGF-1) og mat á einkennum skal fara fram reglulega samkvæmt ákvörðun læknisins. Það getur þurft lengra meðferðartímabil til að koma þéttni IGF-1 í eðlilegt horf hjá sjúklingum með mikla þéttni IGF-1 í upphafi. Hjá sjúklingum með hækkaða þéttni IGF-1 í upphafi (t.d.  $\geq 2,5 \times$  efri eðlileg mörk [ULN]), sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður, skal íhuga reglubundnara endurmat á ávinningi og áhættu meðferðarinnar sem einlyfjameðferð.

#### *Ef skammtur gleymist*

Ef daglegur skammtur Palsonify gleymist skal segja sjúklingnum að hann eigi ekki taka gleymda skammtinn heldur halda áfram með næsta áætlaða skammt.

#### Milliverkanir við önnur lyf

##### *Öflugir virkjar CYP3A4/5, UGT1A1 og P-gp*

Í tilviki gjafar samhliða öflugum virkjum (t.d. karbamazepíni) skal, á grundvelli þéttni IGF-1 og öryggis sjúklings, auka skammt paltusótíns í allt að þrefaldan meðferðarskammt án þess að fara yfir 120 mg daglega (sjá kafla 4.5).

##### *Miðlungsöflugir eða veikir virkjar CYP3A4/P-gp*

Í tilviki gjafar samhliða miðlungsöflugum (t.d. efavirensi) eða veikum (t.d. prednisóni) virkjum má, á grundvelli þéttni IGF-1 og öryggis sjúklings, auka skammt paltusótíns án þess að fara yfir 120 mg daglega (sjá kafla 4.5).

##### *Prótonpumpuhemlar*

Í tilviki gjafar samhliða prótonpumpuhemlum (t.d. lansóprazol, ómeprazol) má auka paltusótín skammt í allt að tvöfaldan meðferðarskammt á grundvelli þéttni IGF-1 og öryggis sjúklings (sjá kafla 4.5).

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir ( $\geq 65$ ára)*

Ekki er þörf fyrir skammtaaðlögun á grundvelli aldurs (sjá kafla 5.2).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf fyrir skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða mikla skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf fyrir skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

##### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Palsonify hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Lyfið á að gleypa í heilu lagi með glasi af vatni á fastandi maga a.m.k. 6 klukkustundum eftir máltíð (t.d. eftir að hafa fastað yfir nótt) og a.m.k. 1 klukkustund fyrir máltíð.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Stækkun æxla

Þar sem vaxtarhormónseytandi heiladingulsæxli geta stundum stækkað og valdið alvarlegum fylgikvillum (t.d. skerðingu sjónsviðs) þarf að fylgjast vel með öllum sjúklingum. Ef vísbendingar um stækkun æxlis koma fram gæti verið ráðlegt að grípa til annarra aðgerða.

#### Konur sem geta orðið þungaðar

Ávinningur af því að minnka magn vaxtarhormóns og koma þéttni IGF-1 í eðlilegt horf hjá konum með æsavöxt getur hugsanlega valdið því að frjósemi komist í samt lag á ný. Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að nota fullnægjandi getnaðarvörn ef nauðsyn krefur meðan á meðferð með paltusótíni stendur (sjá kafla 4.6).

#### Hjarta- og æðafrábrigði

Frábrigði í leiðslukerfi hjarta og aðrar breytingar á hjartalínuriti eins og lenging PR-bils og hægláttur hafa átt sér stað við meðferð með paltusótíni í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Þessar breytingar í hjartalínuriti geta átt sér stað hjá sjúklingum með æsavöxt. Nauðsynlegt gæti verið að grípa til skammtaáðlögunar lyfja sem notuð eru samhliða sem hafa hægláttaráhrif (t.d. betablokka) (sjá kafla 4.5).

#### Tilvik tengd gallblöðru

Sýnt hefur verið fram á að Palsonify getur hamlað samdráttarhæfni gallblöðru og dregið úr seyti galls, sem getur leitt til gallblöðrusteina eða gallblöðruleðju. Greint hefur verið frá gallsteinum og fylgikvillum þeirra við notkun paltusótíns (sjá kafla 4.8). Ef grunur leikur á fylgikvillum gallsteina skal hefja viðeigandi mat og meðferð og íhuga skal ávinning og áhættu við ákvörðun um hvort halda eigi áfram meðferð með paltusótíni.

#### Glúkósaefnaskipti

Vegna áhrifa á vaxtarhormón, glúkagon og insúlín getur paltusótín haft áhrif á blóðsykursstjórnun. Greint var frá blóðsykurshækkun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Palsonify í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með blóðsykursgildum þegar Palsonify meðferð er hafin eða skammtinum er breytt og aðlaga skal meðferð við sykursýki samkvæmt því (sjá kafla 4.5).

#### Frábrigði í starfsemi skjaldkirtils

Hliðstæður sómatóstatíns geta bælt seytingu skjaldkirtilsörvandi hormóns (TSH), sem getur leitt til skjaldvakabrests. Mælt er með reglubundnu mati á virkni skjaldkirtils (TSH og heildar og/eða fríu T4) meðan á meðferð með paltusótíni stendur (sjá kafla 4.5).

#### Næring

Hliðstæður sómatóstatíns geta haft áhrif á frásog fitu úr fæðu hjá sumum sjúklingum.

## B12-vítamínskortur

Orðið hefur vart við minnkun í gildum B12-vítamíns hjá sjúklingsum meðhöndluðum með hliðstæðum sómatóstatíns. Fylgjast skal með gildum B12-vítamíns meðan á meðferð með Palsonify stendur ef klínísk ástæða er til.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Efni sem geta dregið úr þéttni paltusótíns í blóðvökva

##### *Öflugir virkjar margra ensíma og ferja (CYP3A4/5, UGT1A1 og P-gp)*

Klínísk rannsókn á heilbrigðum þátttakendum sýndi að í kjölfar gjafar á 60 mg af paltusótíni, minnkaði karbamazepín, öflugur virkir CYP3A4/5, UGT1A1 og P-gp,  $C_{max}$  paltusótíns um u.þ.b. 40% og AUC um u.þ.b. 70%. Notkun paltusótíns samhliða öflugum virkjum getur því dregið úr svörun við meðferð.

Við notkun samhliða öflugum virkjum (t.d. karbamazepíni) skal, á grundvelli þéttni IGF-1 og öryggis sjúklings, auka skammtinn af paltusótíni í allt að þrefaldan meðferðarskammt án þess að fara yfir 120 mg daglega (sjá kafla 4.2.).

##### Miðlungsöflugir eða veikir virkjar CYP3A4/P-gp

Byggt á greindri 70% minnkun á útsetningu fyrir paltusótíni í kjölfar öflugs virkja (karbamazepín) má búast við minni minnkun á útsetningu í kjölfar miðlungsöflugs eða veiks virkja. Gjöf paltusótíns samhliða miðlungsöflugum (t.d. efavirenz) eða veikum (t.d. prednisón) CYP3A4/P-gp virkja getur því dregið úr svörun við meðferð og skammtaaðlögun gæti verið nauðsynleg samkvæmt klínísku svöruninni.

Í tilviki gjafar samhliða miðlungsöflugum (t.d. efavirenz) eða veikum (t.d. prednisón) CYP3A4/P-gp virkja má, á grundvelli þéttni IGF-1 og öryggis sjúklings, auka skammt paltusótíns án þess að fara yfir 120 mg daglega (sjá kafla 4.2.).

##### Prótónpumpuheimlar

Klínísk rannsókn á heilbrigðum þátttakendum sýndi að prótónpumpuheimlar ollu skammtaháðri minnkun á AUC paltusótíns sem nemur u.þ.b. 20% kjölfar 20 mg skammta af paltusótíni og 40% í kjölfar 60 mg skammta. Samhliða notkun paltusótíns með prótónpumpuheimlum sýndi skammtaháða minnkun á útsetningu fyrir paltusótíni sem getur því dregið úr svörun við meðferð og skammtaaðlögun gæti verið nauðsynleg samkvæmt klínísku svöruninni.

Í tilviki notkunar samhliða prótónpumpuheimlum (t.d. lansóprazóls, ómeprazóls) má auka skammtinn af paltusótíni í tvöfaldan meðferðarskammt á grundvelli þéttni IGF-1 og öryggis sjúklings (sjá kafla 4.2.).

##### Cíklósporín

Klínísk rannsókn á heilbrigðum þátttakendum sýndi, í kjölfar gjafar á 200 mg af cíklósporíni, að útsetning fyrir paltusótíni jókst  $\leq$  tvöfalt. Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg.

#### Áhrif paltusótíns á lyfjahvörf annarra lyfja

##### Cíklósporín

Í klínískri rannsókn á heilbrigðum þátttakendum olli notkun 40 mg af paltusótíni u.þ.b. 50% minnkun í  $C_{max}$  og 35% minnkun á AUC cíklósporíns í heilblóði. Samhliða notkun paltusótíns með cíklósporíni leiddi til minnkunar á aðgengi cíklósporíns.

Nauðsynlegt gæti verið að aðlaga skammta cíklósporíns til að viðhalda lækningagildi. Fylgja skal ráðlögðu lyfjameðferðareftirliti fyrir cíklósporín.

### *Hvarfefni CYP3A4*

Í klínískri rannsókn á heilbrigðum þátttakendum olli notkun á 60 mg af paltusótíni u.þ.b. 30% aukningu á AUC midazolams, hvarfefnis CYP3A4. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta fyrir hvarfefni CYP3A4 án þröngs lækningabils. Varúð og og viðeigandi eftirliti er ráðlagt ef paltusótín er notað samhliða CYP3A4-hvarfefni með þröngum lækningalegum stuðli (t.d. tacrolimus).

### *CYP2D6 hvarfefni*

*In vitro* er paltusótín CYP2D6-hemill (sjá kafla 5.2). Ráðlagt er að gæta varúðar ef paltusótín er notað samhliða hvarfefni CYP2D6 (t.d. carvediloli, nebivololi, metóprólóli, flúoxetíni eða dextrómetorfani). Engin klínísk rannsókn á milliverkunum við önnur lyf var framkvæmd. Skammtaaðlögun fyrir CYP2D6-hvarfefni er ekki nauðsynleg.

### *P-gp-hvarfefni*

*In vitro* er paltusótín hemill P-gp (sjá kafla 5.2). Ráðlagt er að gæta varúðar ef paltusótín er notað samhliða P-gp-hvarfefni með þröngum lækningalegum stuðli (t.d. digoxin). Engin klínísk rannsókn á milliverkunum við önnur lyf var framkvæmd. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta fyrir P-gp-hvarfefni.

### *Metformín*

Klínísk rannsókn á heilbrigðum þátttakendum sýndi að samhliða notkun metformíns og paltusótíns leiddi til minnkunar á útsetningu fyrir metformíni sem nam 22% og á  $C_{max}$  sem nam 39%. Klíníska niðurstaðan er talin skipta máli þar sem þessi niðurstaða er ekki í samræmi við væntingar á grundvelli *in vitro* niðurstaðna um MATE-hömlun af völdum paltusótíns. Samt sem áður er breytingin á útsetningu fyrir metformíni ekki talin klínískt marktæk. Því þarf ekki að aðlaga skammta.

## Lyfhrif og milliverkanir

### *Sykursýkislyf*

Skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg fyrir insúlín og sykursýkislyf þegar paltusótín er gefið samhliða (sjá kafla 4.4).

### *Hjarta- og æðalyf*

Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum lyfja sem hafa hægláttaráhrif, svo sem beta-blokka, kalsíumgangaloka eða lyfja til að stjórna vökva- og blóðsaltjafnvægi (sjá kafla 4.4).

### *Uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormónum*

Hliðstæður sómatóstatíns geta haft áhrif á starfsemi skjaldkirtils (sjá kafla 4.4 og 4.5). Því er mælt með eftirliti með starfsemi skjaldkirtils og klínísku eftirliti meðan á samhliða uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormónum stendur, þar sem þetta getur leitt til ójafnvægis á skjaldkirtilshormónum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun paltusótíns hjá þunguðum konum. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun við útsetningu manna (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Palsonify á meðgöngu.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort paltusótín/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um eitrefnafræði hjá dýrum sýna að paltusótín/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk dýra (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn á brjósti. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með Palsonify stendur.

## Frjósemi

Ekki liggja fyrir nein gögn um áhrif paltusótins á frjósemi manna. Þótt að engin áhrif á mökun eða frjósemi hafi sést í rannsóknum á dýrum hefur verið greint frá breytingum í frjósemisbreytum fyrir kvendýrsrottur (sjá kafla 5.3).

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Palsonify hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### 4.8 Aukaverkanir

#### Samantekt á öryggi

Einkenni í meltingarvegi eins og niðurgangur (18%), kviðverkur (7%), ógleði (5%) og óþægindi í kvið (3%) voru algengustu tilkynntu aukaverkanirnar með paltusótíni.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi paltusótín var metið hjá 169 fullorðnum einstaklingum með æsavöxt í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

Alls 233 sjúklingar fengu paltusótín í öllum 2. stigs og 3. stigs og opnum viðbótarrannsóknum á æsavexti. Miðgildi meðferðartíma með paltusótíni hjá sjúklingum með æsavöxt var 65,4 vikur (bil: 0,7 til 244,3 vikur).

Aukaverkanir eru tilgreindar samkvæmt líffæraflokki MedDRA og tíðni, skilgreindri samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1: Aukaverkanir**

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Efnaskipti og næring	Blóðsykurshækkun	Algengar
	Minnkuð lyst	Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Algengar
	Sundl	Sjaldgæfar
Hjarta	Skútahægsláttur <sup>a</sup>	Algengar
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar
	Kviðverkur	Algengar
	Ógleði	Algengar
	Óþægindi í kvið	Algengar
	Kviðarþensla	Algengar
Lifur og gall	Uppköst	Algengar
	Gallsteinar	Algengar
	Gallrásarsteinn	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Hárleysi	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Algengar

<sup>a</sup> Skútahægsláttur innifelur kjörhugtökin: Gúlshægsláttur og hægsláttur.

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

##### *Hægsláttur*

Tilvik hægsláttar áttu sér stað hjá 6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með paltusótíni, voru án einkenna og leiddu ekki til þess að notkun lyfsins væri hætt. Tilvikin áttu sér stað hjá sjúklingum með

og án sögu um hægslátt, áttu sér stað á fyrstu þremur mánuðum meðferðar og engin skýr tengsl voru við skammta. Meðalminnkun hjartsláttarhraða var 6 slög á mínútu (sjá kafla 4.4).

#### *Aukaverkanir tengdar gallblöðru*

Í slembiröðuðum rannsóknum komu tilvik gallsteina upp milli mánaðar 6 og 9 eftir að byrjað var á paltusótíni. Hjá öllum sjúklingum sem fengu paltusótín í klínísku þróunaráætluninni komu tilvik gallsteina upp hjá 4,7% og gallrásarsteins hjá 0,4%. Greint var frá gallsteinum hjá 8,3% (2/24) sjúklinga sem ekki höfðu áður fengið meðferð með sómatóstatínviðtakabindli. Engir sjúklingar hættu að taka paltusótín vegna gallsteina (sjá kafla 4.4).

#### *Meltingarfæri*

Flestar aukaverkanir í meltingarfærum komu fram innan fyrstu tveggja mánaða við upphaf meðferðar með paltusótíni, engar þeirra voru alvarlegar og allar þeirra voru með miðgildi tímalengdar á bilinu 4 til 12 dagar. Meirihluti aukaverkananna voru vægar, engar þeirra voru alvarlegar og þær böttnuðu með áframhaldandi meðferð. Engir sjúklingar hættu að taka lyfið vegna aukaverkana í meltingarfærum.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Engin klínísk gögn eru tiltæk um áhrif sem tengjast ofskömmun og engin tilvik ofskömmunar hafa greinst fyrir paltusótín. Rannsóknir á dýrum benda til þess að ofskömmun geti leitt til hægsláttar eða háþrýstings. Ef grunur leikur á um ofskömmun skal beita stuðningsmeðferð fyrir stjórnun ofskömmunar á lyfi sem hugsanlega veldur hægslætti.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Hormón heiladinguls og undirstúku og hliðstæður þeirra, ATC-flokkur: H01CB06

#### Verkunarháttur

Svipað náttúrulega hormóninu sómatóstatín (SST) sýnir paltusótín öfluga bælingu á seytingu vaxtarhormóns og IGF-1. Paltusótín beitir lyfjafræðilegri virkni sinni með mjög sértækri bindingu (> 4.000 föld) við sómatóstatínviðtaka 2 (SST2) og sýnir litla eða enga sækni fyrir aðrar undirgerðir SST-viðtaka. Paltusótín hamlar uppsöfnun hringtengds adenosíneinfosfats (cAMP) með virkjun SST2 í mönnum við meðalstyrk lyfs (viðtakaörvi) sem leiðir til hálftrar hámarkssvörunar (EC<sub>50</sub>) upp á 0,25 nM.

#### Lyfhrif

Paltusótín dregur verulega úr þéttni IGF-1 og vaxtarhormóns og gerir hana í mörgum tilvikum eðlilega hjá sjúklingum með æsavöxt.

#### *Raflífeðlisfræði hjartans*

Ekki greindist klínískt mikilvæg lenging QTc-bils við 4,6 falda útsetningu fyrir 60 mg meðferðarskammtinum af paltusótíni.

## Klínísk verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun og öryggi paltusótins til meðferðar fullorðinna með æsavöxt í tveimur 3. stigs slembiröðum, tvíblindum, samhliða hópa, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (PATHFNDR-2 og PATHFNDR-1).

### PATHFNDR-2 rannsókn

Í þessa 24 vikna rannsókn (PATHFNDR-2) voru skráðir 111 fullorðnir sjúklingar með æsavöxt sem voru ekki að fá meðferð og voru með hækkuð lífefnafræðileg gildi (e. biochemically uncontrolled) við slembiröðun. Sjúklingar höfðu annaðhvort ekki fengið neina meðferð áður eða ekki fengið meðferð á undangengnum 4 mánuðum fyrir skimun (ekki fengið meðferð) eða voru að fá, og útskolaðir af, einlyfjameðferð með oktreótíð eða lanreótíð sómatóstátínviðtakabindli á skimunartímabilinu (útskolun). Krafist var að þéttni IGF-1 væri  $\geq 1,3 \times \text{ULN}$  fyrir þá sem ekki höfðu fengið meðferð og  $\geq 1,1 \times \text{ULN}$  með a.m.k. 30% hækkun í IGF-1 á skimunartímabilinu fyrir útskolunarsjúklingana. Sjúklingum var slembiraðað til að fá annaðhvort paltusótín (N=54) eða lyfleysu (N=57) á 24 vikna meðferðartímabilinu. Upphafsskammturinn var 20 mg/dag í 2 vikur og hægt var að auka skammtinn í 40 mg/dag í heimsókn í viku 2 eftir að þolanleiki hafði verið staðfestur. Í viku 6, var hægt að auka skammtinn í 60 mg einu sinni á dag, ef 40 mg skammturinn þoldist ásættanlega vel og byggt á lífefnafræðilegum gildum og IGF-1 í viku 4 var  $> 0,9 \times \text{ULN}$ . Niðurstilling skammta var leyfð hvenær sem er á slembiraðaða samaburðarstigi rannsóknarinnar ef skammturinn þoldist ekki. Eftir viku 12, var skammtinum viðhaldið þar til slembiraðaða samanburðartímabili rannsóknarinnar lauk (vika 24).

Fimmtíu og þrjú prósent (53%) sjúklinga voru konur; 52% voru hvítir, 31% asískir, 3% svartir eða afrísk-amerískir, 9% aðrir og 5% óþekktur kynþáttur. Meðalaldur við skráningu var 47 ár (9% voru  $\geq 65$  ára). Meðaltímalengd frá greiningu æsavaxtar var 87 mánuðir og 89% sjúklinga gengust undir skurðaðgerð á heiladingli með meðal tímalengd 75 mánuði fyrir þáttöku í rannsókn. Heildar meðaltal IGF-1 við upphafsgildi var  $2,3 \times \text{ULN}$  hjá þeim sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð og  $1,5 \times \text{ULN}$  hjá útskolunarsjúklingunum.

Aðalendapunktur var uppfylltur, með 55,6% af paltusótín sjúklingum sem náðu lífefnafræðilegum gildum innan marka (biochemically controlled) (þéttni IGF-1  $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ ) við viku 24 samanboreið við 5,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu (p-gildi  $< 0,0001$ ).

Auk þess að ná aðalendapunktinum framkallaði paltusótín tölfræðilega marktæka (p-gildi  $< 0,0001$ ) minnkun á IGF-1 í eðlilega þéttni hjá bæði þeim sem höfðu ekki fengið meðferð (42,5%) og útskolunarsjúklingum (92,9%) samanboreið við sjúklinga sem fengu lyfleysu óháð fyrri meðferðarsögu (tafla 2).

Greining á breytingu frá upphafsgildi IGF-1 til viku 24 sýndi að, þótt samræmi væri milli meðaltalsþéttni IGF-1  $\times \text{ULN}$  í upphafi milli hópanna sem fengu paltusótín og lyfleysu (2,0 og 2,2, í þeirri röð), leiddi paltusótín til tölfræðilega marktæks mismunar (p-gildi  $< 0,0001$ ) samanboreið við sjúklinga sem fengu lyfleysu hjá öllum sjúklingum og auk þess hjá bæði þeim sem höfðu ekki fengið meðferð og útskolunarhópunum (tafla 2).

**Tafla 2: PATHFNDR-2 rannsókn, heildarverkunarniðurstöður á grundvelli þéttni IGF-1**

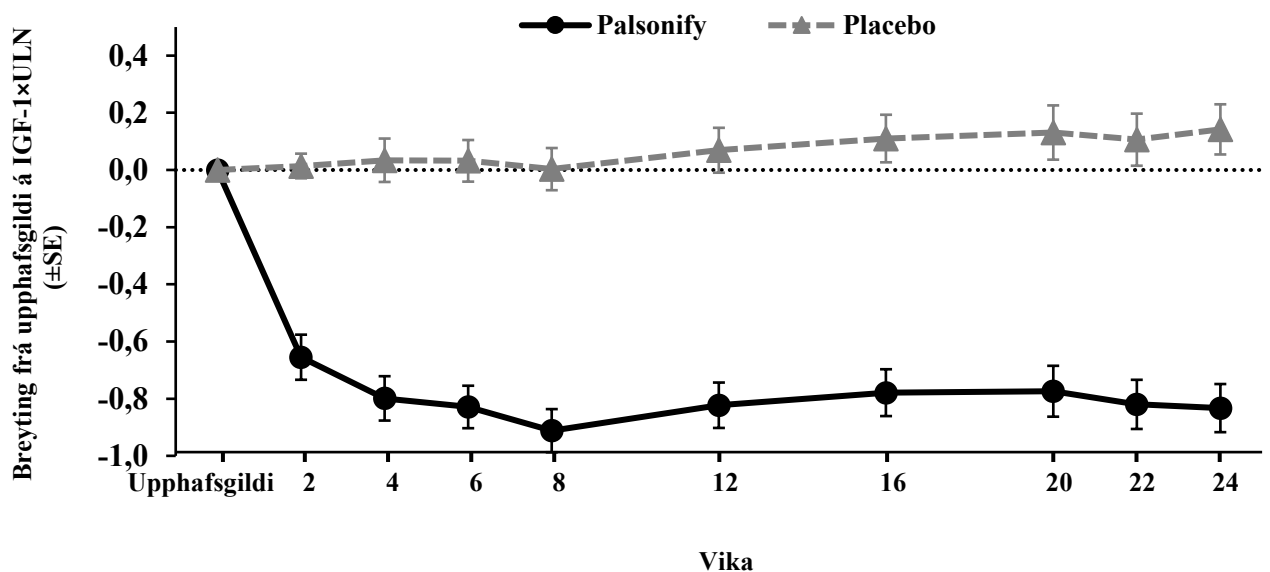
IGF-1 komið í eðlileg gildi	paltusótín (N=54)	lyfleysa (N=57)	p-gildi
Hlutfall sjúklinga sem náðu þéttni IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ við viku 24, n (%)	30 (55,6%)	3 (5,3%)	$< 0,0001$
Ekki lækni meðferð eða fyrri meðferð, n/N (%)	17/40 (42,5%)	1/42 (2%)	$< 0,0001$
Ekki fengið meðferð áður, n/N (%)	5/22 (22,7%)	1/24 (4,2%)	0,1509
Fyrri meðferð, n/N (%)	12/18 (66,7%)	0/18 (0)	$< 0,0001$
Útskolun, n/N (%)	13/14 (92,9%)	2/15 (13,3%)	$< 0,0001$

Breyting frá upphafsgildi á IGF-1	paltusótín (N=54)	lyfleysa (N=57)	p-gildi
Breyting frá upphafsgildi á IGF-1 við viku 24 (xULN), meðaltal LS (SE)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	< 0,0001
Ekki lækni meðferð eða fyrri meðferð, meðaltal LS (SE)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	< 0,0001
Ekki fengið meðferð áður, meðaltal LS (SE)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	< 0,0001
Fyrri meðferð, meðaltal LS (SE)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	< 0,0001
Útskolun, meðaltal LS (SE)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	< 0,0001

IGF-1 við viku 24 byggist á meðaltali síðustu 2 mælinga á IGF-1 safnað í vikum 22 og 24. Þar sem tvær síðustu IGF-1 mælingarnar vantaði var eitt gildi notað. Slembiraðaða samanburðarluta rannsóknarinnar lauk með viku 24; ef sjúklingur fékk björgunarméðferð er síðasta mat fyrir björgun notað.

IGF-1=insúlínlíkur vaxtarþáttur-1, LS=minnstu ferveik, SE=staðalskekking, ULN=efri eðlileg mörk.

Meðferð með paltusótíni leiddi til u.þ.b. 37% minnkunar í IGF-1 4 vikum eftir upphaf meðferðar og var viðhaldið til loka meðferðartímabilsins (mynd 1).



**Mynd 11: PATHFND-2 rannsókn, breyting á meðaltali LS (±SE) IGF-1 (xULN) frá upphafsgildi eftir heimsóknunum fyrir alla sjúklinga**

Þýðið inniheldur alla slembiraðaða sjúklinga byggt á marghlíða tilreikningi.

IGF-1=insúlínlíkur vaxtarþáttur-1, LS=minnstu ferveik, SE=staðalskekking, ULN=efri eðlileg mörk.

Greining á tíma til svörunar úr slembiröðun sýndi að 59% paltusótín-meðhöndlaðra sjúklinga náðu eðlilegum IGF-1 gildum samanborið við 9% í hópnum sem fékk lyfleysu meðan á rannsókninni stóð. Flest tilvik þar sem náðust eðlileg IGF-1 gildi áttu sér stað á fyrstu 4 vikum meðferðar. Niðurstöðurnar eru í samræmi við greiningu aðalendapunkts sem sýndi áframhaldandi svörun hjá meirihluta paltusótín meðhöndlaðra sjúklinga til og með loka viku 24.

**Tafla 3: PATHFND-2 rannsókn, hlutfall sjúklinga með IGF-1 < 1,3xULN**

IGF-1 < 1,3xULN	paltusótín (N=54)	lyfleysa (N=57)	p-gildi
Hlutfall sjúklinga sem náðu þéttni IGF-1 < 1,3xULN við viku 24, n (%)	36 (66,7%)	8 (14%)	< 0,0001

Ekki læknismeðferð eða fyrri meðferð, n/N (%)	22/40 (55%)	4/42 (9,5%)	< 0,0001
...Ekki fengið meðferð áður, n/N (%)	8/22 (36,4%)	2/24 (8,3%)	0,0495
...Fyrri meðferð, n/N (%)	14/18 (77,8%)	2/18 (11,1%)	0,0001
Útskolun, n/N (%)	14/14 (100%)	4/15 (26,7%)	< 0,0001

IGF-1 við viku 24 byggist á meðaltali síðustu 2 mælinga á IGF-1 safnað í vikum 22 og 24. Þar sem tvær síðustu IGF-1 mælingarnar vantaði var eitt gildi notað. Slembiraðaða samanburðarluta rannsóknarinnar lauk með viku 24; ef sjúklingur fékk björgunarmeðferð er síðasta mat fyrir björgun notað.

IGF-1=insúlínlikur vaxtarþáttur-1, ULN=efri eðlileg mörk.

Í samræmi við verkunarhátt paltusótins, náðist markþéttni vaxtarhormóns < 1,0 ng/ml hjá 57,4% sjúklinga sem fengu paltusótin samanborið við 17,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (p-gildi <0,0001) við viku 24 (tafla 4).

**Tafla 4: PATHFND-2 rannsókn, hlutfall sjúklinga með vaxtarhormón < 1,0×ULN**

Vaxtarhormón < 1,0×ULN	paltusótin (N=54)	lyfleysa (N=57)	p-gildi
Hlutfall sjúklinga sem náðu þéttni vaxtarhormóns < 1,0×ULN við viku 22, n (%)	31 (57,4%)	10 (17,5%)	< 0,0001
Ekki læknismeðferð eða fyrri meðferð, n/N (%)	21/40 (52,5%)	3/42 (7,1%)	< 0,0001
...Ekki fengið meðferð áður, n/N (%)	8/22 (36,4%)	1/24 (4,2%)	0,0148
...Fyrri meðferð, n/N (%)	13/18 (72,2%)	2/18 (11,1%)	0,0005
Útskolun, n/N (%)	10/14 (71,4%)	7/15 (46,7%)	0,3297

ULN=efri eðlileg mörk.

PATHFND-2 rannsóknin mældi alvarleika klínískra einkenna fyrir 7 atriði sem tengjast æsavexti (höfuðverkur, liðverkur, svitamyndun, þreyta, þröttleysi í fótum, þrútnun, og doði eða fiðringur) með því að nota dagbók æsuvaxtareinkenna (acromegaly symptoms diary, ASD), þar sem skor hvers atriðis var á bilinu 0 (engin einkenni) til 10 (verstu einkenni). Bráðabirgðaviðmið til að auðkenna marktæka breytingu hjá sjúklingi á heildar ASD-skori er -4 til -6 stiga breyting fyrir bætingu eða versnun á 70 stiga kvarða. Í upphafi sýndu sjúklingar væg til miðlungs mikil einkenni. Breytingin frá upphafsgildi til viku 24 á heildar ASD-skori sýnir tölfræðilega marktæka bætingu um -2,669 fyrir sjúklingana sem fengu paltusótin samanborið við versnun um 2,754 fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu (p-gildi=0,0039). Hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð eða höfðu fengið fyrri meðferð sem fengu paltusótin kom fram bæting á ASD-skori um -4,187 samanborið við versnun um 0,163 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hjá útskolunarsjúklingum sýndu þeir sem fengu paltusótin bætingu um -1,610 samanborið við versnun um 5,777 hjá þeim sem fengu lyfleysu (tafla 5).

**Tafla 5: Breyting frá upphafsgildi til viku 24 á heildar ASD-skori í PATHFND-2 rannsókn**

	paltusótin (N=54)	lyfleysa (N=57)	Meðferðarmismunur (95% CI)	p-gildi
<b>Breyting frá upphafsgildi á heildar ASD-skori til viku 24</b>				
Meðaltal LS (SE)	-2,669 (±1,422)	2,754 (±1,364)	-5,423 (-9,070, -1,776)	0,0039
Ekki læknismeðferð eða fyrri meðferð	-4,187 (±1,605)	0,163 (±1,565)	-4,349 (-8,831, 0,132)	0,0570
...Ekki fengið meðferð áður	-3,189 (±1,976)	2,669 (±1,848)	-5,868 (-11,336, -0,380)	0,0367
...Fyrri meðferð	-5,344 (±2,547)	-3,381 (±2,621)	-1,963 (-9,44, 5,518)	0,5967

	<b>paltusótín (N=54)</b>	<b>lyfleysa (N=57)</b>	<b>Meðferðarmismun ur (95% CI)</b>	<b>p-gildi</b>
Útskolun	-1,610 (±2,209)	5,777 (±2,054)	-7,387 (-13,638, -1,137)	0,0224

Slembiraðaða samanburðarluta rannsóknarinnar lauk með viku 24; ef sjúklingur fékk björgunarmeðferð er síðasta mat fyrir björgun notað. Heildar ASD í upphafi er samtala vikulegs meðaltals á eða fyrir dag 1, og heildar ASD eftir upphaf er samtala vikulegs meðaltals á eða fyrir áætlaðan heimsóknardag, að heimsóknardeginum meðtöldum, fyrir 7 atriði (höfuðverkur, liðverkur, svitamyndun, þreyta, þróttleysi í fótum, þrútnun, og doði eða fiðringur). Í upphafi var meðaltal heildar ASD-skors 17,48 í paltusótín hópnum, og 15,54 í lyfleysuhópnum. ASD=dagbók æsuvaxtareinkenna, CI=öryggisbil, LS=minnstu ferveik, SE=staðalskekka.

Niðurstöður eftir breytingu á ASD-skori hvers atriðis frá upphafsgildi til viku 24 fyrir alla sjúklinga sýndi fyrir öll 7 atriði leitni sem var hagstæð paltusótíni, þar af voru 5 tölfræðilega marktæk (höfuðverkur, svitamyndun, þreyta, þróttleysi í fótum, þrútnun;  $p < 0,05$ ).

Breytingin á meðaltölum LS (±SE) frá upphafsgildi til loka meðferðar fyrir flest truflandi einkenni var -0,553 (±0,4219) hjá paltusótín hópnum og 0,357 (±0,3770) hjá lyfleysuhópnum, með meðferðarmismun -0,910 (95% CI: -1,976, 0,157) sem er hagstætt paltusótíni (nafngildi  $p=0,0935$ ).

Öryggis- og þolanleikasniðið hélst óbreytt (sjá kafla 4.8) og varanleiki ávinnings klínísku meðferðarinnar hélst hjá sjúklingum sem fengu skammta í 120 vikur í yfirstandandi OLE PATHFND-2 rannsókninni.

#### *PATHFND-1 rannsókn*

Í þessa 36 vikna rannsókn (PATHFND-1) voru skráðir 58 sjúklingar sem voru með lífefnafræðileg gildi innan marka (biochemically controlled) í inndælingarmeðferð með oktreótíð eða lanreótíð sómatóstátínviðtakabindli sem forðalyf. Krafist var þess að allir sjúklingar væru með lífefnafræðileg gildi innan marka (skilgreint sem þéttni IGF-1  $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ ) við skimun og við slembiröðun. Sjúklingum var slembiraðað til að fá annaðhvort paltusótín (N=30) eða lyfleysu (N=28) í 36 vikna meðferðartímabil. Hægt var að stilla skammtinn úr 40 mg í hámark 60 mg á grundvelli IGF-1 gildis eða minnka á grundvelli þolanleika. Eftir viku 24, var paltusótín skammtinum viðhaldið þar til slembiraðaða samanburðartímabilinu lauk (vika 36).

Fimmtíu og fimm prósent (55%) sjúklinga voru konur; 72% voru hvítir, 3% asískir, 5% svartir eða afrísk-amerískir, 12% aðrir og 7% óþekktur kynþáttur. Meðalaldur við skráningu var 55 ár (28% voru  $\geq 65$  ára). Meðaltímalengd frá greiningu æsavaxtar var 155 mánuðir og 86% sjúklinga gengust undir skurðaðgerð á heiladingli með meðal tímalengd 138 mánuði fyrir þátttöku í rannsókn. Meðaltal IGF-1 við upphafsgildi var  $0,83 \times \text{ULN}$  með meðaltalsþéttni vaxtarhormóns við upphafsgildi 0,90 ng/ml. Af skráðum sjúklingum höfðu 59% verið áður meðhöndlaðir með oktreótíði og 41% áður meðhöndlaðir með lanreótíði. Meirihluti skráðra sjúklinga voru á miðlungs eða stórum skömmtum af samþykktri meðferð með sómatóstátínviðtakabindli fyrir skimun.

Aðalendapunktur var uppfylltur, með 83,3% paltusótín meðhöndluðum sjúklingum sem viðhéldu lífefnafræðilegum gildum innan marka (þéttni IGF-1  $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ ) við viku 36 samanborið við 3,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu (tafla 6).

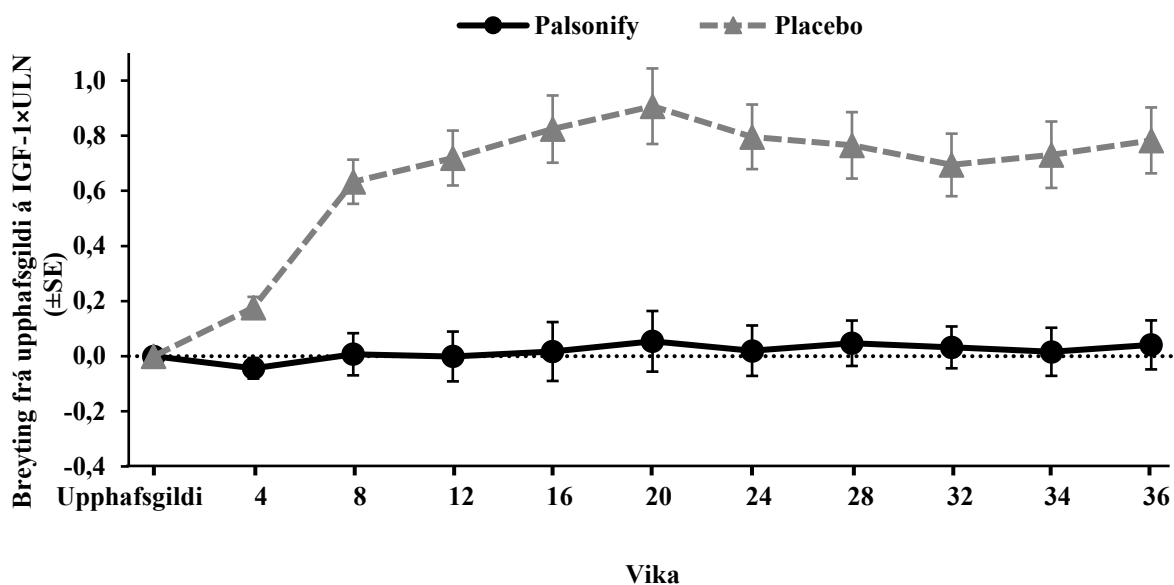
**Tafla 6: PATHFNR-1 rannsókn, heildar verkunarniðurstöður á grundvelli þéttni IGF-1**

Jafnvægi á IGF-1	paltusótín (N=30)	lyfleysa (N=28)	p-gildi
Hlutfall sjúklinga sem viðhéldu svörum í IGF-1 við viku 36 ( $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ ), n (%)	25 (83,3%)	1 (3,6%)	< 0,0001
Breyting frá upphafsgildi á IGF-1	paltusótín (N=30)	lyfleysa (N=28)	p-gildi
Breyting frá upphafsgildi á IGF-1 við viku 36 ( $\times \text{ULN}$ ), meðaltal LS (SE)	0,042 ( $\pm 0,093$ )	0,833 ( $\pm 0,096$ )	< 0,0001

Slembiraðaða samanburðarhluta rannsóknarinnar lauk með viku 36; ef sjúklingur fékk björgunarmeðferð er síðasta mat fyrir björgun notað.

IGF-1=insúlínlíkur vaxtarþáttur 1, LS=minnstu fervik, SE=staðalskekkja, ULN=efri eðlileg mörk.

Paltusótín sýndi stöðuga þéttni IGF-1 hjá sjúklingum sem skiptu úr fyrri meðferð með sómatóstátínviðtakabindli, sem var viðhaldið til og með loka 36 vikna meðferðartímabilsins ( $\text{IGF-1} \times \text{ULN}$ :  $0,04 \pm 0,093$ ). Til samanburðar sýndu sjúklingar sem voru slembiraðaðir fyrir lyfleysu aukningu á þéttni IGF ( $\text{IGF-1} \times \text{ULN}$ :  $0,83 \pm 0,096$ ) við viku 36 og mismunurinn milli hópa við lok meðferðartímans var tölfræðilega marktækur (p-gildi < 0,0001) (mynd 2).



**Mynd 2: PATHFNR-1 rannsókn, breyting í meðaltali LS (±SE) IGF-1 (×ULN) frá upphafsgildi eftir heimsóknunum fyrir alla sjúklinga**

Þýðið inniheldur alla slembiraðaða sjúklinga byggt á marghliða tilreikningi.

IGF-1=insúlínlíkur vaxtarþáttur-1, LS=minnstu fervik, SE=staðalskekkja, ULN=efri eðlileg mörk.

Markþéttni vaxtarhormóns < 1,0 ng/ml var viðhaldið stöðugri í upphafi hjá 87% sjúklinga sem fengu paltusótín samanborið við 28% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (p-gildi < 0,0003) við viku 34.

PATHFNR-1 rannsóknin mældi alvarleika klínískra einkenna æsavaxtar fyrir 7 atriði (höfuðverkur, liðverkur, svitamyndun, þreyta, þróttleysi í fótum, þrútnun, og doði eða fiðringur) með því að nota ASD. Bráðabirgðaviðmið til að auðkenna marktæka breytingu hjá sjúklingi á heildar ASD-skori er -4 til -6 stiga breyting fyrir bætingu eða versnun á 70 stiga kvarða. Í upphafi sýndu sjúklingar væg til miðlungs mikil einkenni. Breytingin frá upphafsgildi til viku 36 á heildar ASD-skori sýndi bætingu

sem nam -0,606 fyrir sjúklinga sem fengu paltusótín samanborið við versnun sem nam 4,558 fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu (p-gildi=0,0216) (tafla 7).

**Tafla 7: Breyting frá upphafsgildi til viku 36 á heildar ASD-skori í PATHFND-1 rannsókn**

	paltusótín (N=30)	lyfleysa (N=28)	Meðferðarmismun ur (95% CI)	p-gildi
<b>Breyting frá upphafsgildi til viku 36 á heildar ASD-skori</b>				
Meðaltal LS (SE)	-0,606 (±1,504)	4,558 (±1,593)	-5,164 (-9,536, - 0,792)	0,0216

Slambiraða samanburðarhluta rannsóknarinnar lauk með viku 36; ef sjúklingur fékk björgunarmeðferð er síðasta mat fyrir björgun notað. Heildar ASD í upphafi er samtala vikulegs meðaltals á eða fyrir dag 1, og heildar ASD eftir upphaf er samtala vikulegs meðaltals á eða fyrir áætlaðan heimsóknardag, að heimsóknardeginum meðtöldum, fyrir 7 atriði (höfuðverkur, liðverkur, svitamyndun, þreyta, þróttleysi í fótum, þrútnun, og doði eða fiðringur). Í upphafi var meðaltal heildar ASD-skors 13,21 í paltusótín hópnum, og 10,86 í lyfleysu hópnum. ASD=dagbók æsuvaxtareinkenna, CI=öryggisbil, LS=minnstu fervik, SE=staðalskekka.

Niðurstöður eftir breytingu á ASD-skori hvers atriðis frá upphafsgildi til viku 36 sýndi fyrir öll 7 atriði leitni sem var hagstæð paltusótíni, þar af voru 2 tölfraðilega marktæk (liðverkur og doði eða fiðringur; p-gildi < 0,05). Ekkert eitt ASD atriði hafði yfirgnæfandi áhrif á heildar ASD-skor, sem gefur til kynna að bæting og aukinn stöðugleiki hafi átt sér stað fyrir öll æsuvaxtareinkenni metin hjá paltusótín meðhöndluðu sjúklingunum samanborið við lyfleysu meðhöndluðu sjúklingana.

Breytingin á meðaltölum LS (±SE) frá upphafsgildi til loka meðferðar fyrir flest truflandi einkenni var -0,530 (±0,360) hjá paltusótín hópnum og 0,617 (±0,381) hjá lyfleysu hópnum, með meðferðarmismun -1,147 (95% CI: -2,199, -0,094) sem er hagstætt paltusótíni (nafngildi p=0,0335).

Öryggis- og þolanleikasniðið hélst óbreytt (sjá kafla 4.8) og varanleiki ávinnings klínísku meðferðarinnar hélst hjá sjúklingum sem fengu skammta í 120 vikur í yfirstandandi opnu viðbótarrannsókninni, PATHFND-1.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Palsonify hjá öllum undirhópum barna við meðferð æsuvaxtar (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahlvörf**

### Frásög

Hjá heilbrigðum þátttakendum, eftir inntöku á stökum skammti var miðgildið  $T_{max}$  á bilinu frá 1,4 til 2,0 klst. (tafla 8). Við jafnvægi, í kjölfar 60 mg skammts, var margfeldismeðaltal (geometric %CV)  $C_{max}$  290 (67,5) ng/mL og margfeldismeðaltal (geometric %CV)  $AUC_{0-24}$  2.890 (63,5) ng\*klst./ml. Í greiningum á lyfjahlvörfum (pharmacokinetic, PK) þýðisins voru uppsöfnunarhlutföll 1,31 fyrir  $C_{max}$  og 1,55 fyrir  $AUC_{0-24}$ . Jafnvægi er náð eftir 1 viku. Lyfjahlvörf í heilbrigðum sjálfboðaliðum eru svipuð og hjá sjúklingum með æsavöxt.

**Tafla 8: Útsetningarbreytur staks skammts af paltusótíni við gjöf með föstu í 1 klst. eftir skammt**

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

Gögn eru sýnd sem margfeldismeðaltöl (geometric %CV) að undanskildu  $T_{max}$ , sem er sýnt sem miðgildi (bil).

$AUC_{0-24}$  = flatarmál undir tímafalli blóðvökvastyrks frá tíma 0 til 24 klukkustunda,  $C_{max}$  = hámarks (hæsta) lyfjastyrkur í blóðvökva,  $T_{max}$  = tími til að ná hámarks (hæsta) styrk í blóðvökva í kjölfar lyfjagjafar

Nýting paltusótín filmuhúðaðra taflna er 51%.

#### *Áhrif matar á frásog eftir inntöku*

Miðað við gjöf í fastandi ástandi, minnkaði gjöf paltusótíns með fituríkum mat  $AUC$  um 85% og  $C_{max}$  um 81%. Gjöf paltusótíns með fitusnaudum mat minnkaði  $AUC$  um 72% og  $C_{max}$  um 68% (sjá kafla 4.2).

#### Dreifing

Sýnilegt dreifingarrúmmál ( $V_z/F$ ) paltusótín filmuhúðaðra taflna er 406 l. Paltusótín er mjög prótínbundið í blóðvökva, bæði albúmíni (>99%) og  $\alpha$ -1-sýru glýkóprótíni (> 98%). Hlutfall blóðs á móti blóðvökva var nálægt 1.

#### Umbrot

Paltusótín umbrotar aðallega í lifrinni með glúkúroníðun og oxun. *In vitro*, var glúkúroníðun megin leið efnaskipta og er aðallega bundin við UGT1A1 og UGT1A9. Oxun var aukaleið og aðallega með hvötun af CYP3A4/5 með minniháttar framlagi frá CYP2D6. Paltusótín er P-gp hvarfefni. *In vitro* rannsóknir benda til að ekki sé búist við að hömlun UGT1A1 valdi klínískt marktækri aukningu í útsetningu fyrir paltusótíni.

#### Brotthvarf

Eftir að hámarksstyrk var náð minnkaði styrkur paltusótíns með sýnilega endanlegum helmingunartíma ( $t_{1/2}$ ) 25,5 klukkustundir sem styður gjöf eins skammts á dag. Úthreinsun paltusótín filmuhúðaðra taflna er 11,0 l/klst.

Í kjölfar inntöku á geislamerktu paltusótíni, var saurútskilnaður meginleið útskilnaðar með greindu meðaltali endurheimtar veittrar geislavirkni 90% í saur og 3,9% í þvagi. Óbreytt paltusótín var meginhlutinn í úrgangsefnum.

#### Línulegt samband

Paltusótín sýndi skammtahlutfallslega aukningu á útsetningu fyrir skammta á bilinu frá 20 mg til 120 mg hjá heilbrigðum þátttakendum. Sýnileg skammtahlutfallsleg aukning greindist fyrir meðal lágstyrk við jafnvægi með styrkleikum upp að 60 mg daglegum skömmtum hjá sjúklingum með æsavöxt.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldur, líkamsþyngd, kyn, kynþáttur og UGT1A1 fjölbreytni*

Kyn og UGT1A1 fjölbreytni hafa ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf paltusótíns. Ekki er þörf á neinum skammtaaðlögunum á grundvelli þessara þátta.

Byggt á lyfjahvarfagreiningu þýðis hafði aldur (290 þátttakendur [92%] 18-65 ára og 25 aldraðir þátttakendur [8%], þ.m.t. 20 65-74 ára, 5 75-84 ára, enginn 85 ára eða eldri) ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf paltusótíns.

Byggt á lyfjahvarfagreiningu þýðis hafði líkamsþyngd (meðaltal: 76 kg; miðgildi: 73 kg; fjórðungsspönn: 65-85 kg; lágmark: 45 kg; hámark: 138 kg) ekki klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir paltusótíni.

Byggt á lyfjahvarfagreiningu þýðis hafði kynþáttur (196 hvítir þátttakendur, 12 svartir eða afrísk-amerískir þátttakendur, 17 kínverskir þátttakendur, 35 japanskir þátttakendur, 48 af öðrum kynþætti, og 7 af óþekktum kynþætti) ekki klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir paltusótíni.

### *Skert lifrarástærsemi*

Í rannsókn sem bar saman þátttakendur með væg, miðlungs alvarlega eða alvarlega skerðingu á lifrarástærsemi var engin breyting á útsetningu fyrir paltusótíni. Ekki þarf að aðlaga skammta (sjá kafla 4.2).

### *Skert nýrnarástærsemi*

Þar sem úthreinsun nýrna átti minniháttar þátt í brotthvarfi paltusótíns hjá mönnum var ekki framkvæmd sérstök lyfjahvarfarannsókn hjá sjúklingum með skerta nýrnarástærsemi. Í lyfjahvarfagreiningu þýðis sem innihélt 279 þátttakendur með eðlilega nýrnarástærsemi (eGFR  $\geq$  90 ml/mín.), 32 með væga skerðingu á nýrnarástærsemi (eGFR 60 til < 90 ml/mín.) og 4 með miðlungs skerðingu á nýrnarástærsemi (eGFR 30 til < 60 ml/mín.), hafði nýrnarástærsemi ekki mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir paltusótíni. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnarástærsemi og skerta nýrnarástærsemi á lokastigi (eGFR < 30 ml/mín.).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum, bráðum og eftir endurtekna skammta, lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

### Eiturverkanir á æxlun og þroska

Í rannsóknum á frjósemi og snemmbúnum fósturvísisþroska hjá rottum við skammta allt að 500 mg/kg/dag (18 faldur klínískur skammtur upp á 60 mg á grundvelli AUC), greindust engin áhrif paltusótíns á mökun eða frjósemi. Hins vegar við þessa skammtastærð sýndu kvendýr minnkaðan fjölda gulbúa og hreiðrunarstaða auk tíðari fangláta fyrir hreiðrun sem leiddi til minni fjölda lifandi fósturvísa; þessar niðurstöður komu ekki fram við skammta upp að 75 mg/kg/dag (5 faldur klínískur skammtur upp á 60 mg á grundvelli AUC).

Rannsóknir á fósturvísis-fósturþroska hjá rottum og kaninum með skömmtum allt að 500 mg/kg/dag (rotta) og 75 mg/kg/dag (kanína) sýndu engin merki um vansköpun (allt að 11 faldur og 5,2 faldur klínískur skammtur upp á 60 mg á grundvelli AUC í rottum og í kaninum, í þeirri röð). Í kaninum sýndi stærsti skammturinn aukna tíðni fósturláta í tengslum við eituráhrif á móður (minnkuð fæðuinntaka og þyngdartap) og minnkun í meðalþyngd fósturs. Þetta greindist ekki við 25 mg/kg/dag skammt (2,9 faldur klínískur skammtur upp á 60 mg á grundvelli AUC).

Í rannsókn fyrir og eftir burð hjá rottum greindist minnkuð líkamsþyngd á þroskatímabilunum fyrir og eftir fráfarur við 500 mg/kg/dag, stærsti skammturinn prófaður. Engin meðferðartengd áhrif voru á kynþroska, taugaatferlislega eða æslunavirkni fyrstu afkomendakynslóð (F1) rotta við neina

skammtastærð. Sýnt var fram á útskilnað paltusótins í móðurmjólk með hlutfallslegum styrk mjólkur á móti blóðvökva 4 klukkustundum eftir töku skammts á mjólkurskeiðsdegi (LD) 20 á bilinu frá 2,4 til 3,8 falt.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Kópóvídón  
Sellulósi, örkristallaður  
Krospóvídón  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíumsterat  
Mannítól (E 421)

#### Filmuhúðun

*Palsonify 20 mg filmuhúðaðar töflur*

Hýprómellósi  
Títandíoxíð (E 171)  
Tríasetín (E 1518)  
Járnoxíð, gult (E 172)  
Járnoxíð, rautt (E 172)

*Palsonify 30 mg filmuhúðaðar töflur*

Hýprómellósi  
Títandíoxíð (E 171)  
Tríasetín (E 1518)  
Járnoxíð, gult (E 172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

30 mánuðir

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Spanhitainnsiglað hvítt háþéttni pólýetýlen (HDPE) glas með hvítu barnaöryggisloki úr pólýprópýleni (PP).

Hvert glas inniheldur 60 filmuhúðaðar töflur og rakadrægt kísilgel.  
Hver askja inniheldur eitt glas.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/26/2021

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/en>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskytt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA – 20 mg filmuhúðaðar töflur**

**1. HEITI LYFS**

Palsonify 20 mg filmuhúðaðar töflur  
paltusótín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af paltusótíni (sem hýdróklóríð).

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku. Gleypið töflurnar í heilu lagi.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

Barbara Strozilaan 201  
1083HN Amsterdam  
Holland

**12. MARKADSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/26/2021 60 mg filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Palsonify 20 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MERKIMÍÐI Á GLASI – 20 mg filmuhúðaðar töflur**

**1. HEITI LYFS**

Palsonify 20 mg töflur  
paltusótín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 20 mg af paltusótíni (sem hýdróklóríð).

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Töflur  
60 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/26/2021 60 töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA – 30 mg filmuhúðaðar töflur**

**1. HEITI LYFS**

Palsonify 30 mg filmuhúðaðar töflur  
paltusótín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af paltusótíni (sem hýdróklóríð).

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur  
60 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/26/2021 60 mg filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Palsonify 30 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MERKIMÍÐI Á GLASI – 30 mg filmuhúðaðar töflur**

**1. HEITI LYFS**

Palsonify 30 mg töflur  
paltusótín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 30 mg af paltusótíni, (sem hýdróklóríð).

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Töflur  
60 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/26/2021 60 mg filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Palsonify 20 mg filmuhúðaðar töflur**

**Palsonify 30 mg filmuhúðaðar töflur**  
paltusótín

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Palsonify og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Palsonify
3. Hvernig nota á Palsonify
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Palsonify
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Palsonify og við hverju það er notað

Palsonify inniheldur virka efnið paltusótín. Það virkar með því að beinast að viðtaka fyrir náttúrulegt hormón í líkamanum sem kallast sómatóstátín, sem virkar með því að draga úr framleiðslu heiladingulsæxlisins á vaxtarhormóninu.

Palsonify er notað hjá fullorðnum við meðferð á æsavexti.

Æsavöxtur er mjög sjaldgæfur sjúkdómur. Oftast er hann af völdum góðkynja æxlis í smákirtli í heilanum (kallaður heiladingullinn). Æxlið veldur því að kirtillinn losar of mikið vaxtarhormón. Þetta aukalega vaxtarhormón leiðir til einkenna á borð við stækkaðar hendur eða fætur, höfuðverk, mikla svitamyndun, doða í höndum og fótum, þreytu og liðverki.

Virka efnið í Palsonify, paltusótín, hindrar losun heiladinguls á vaxtarhormóni með því að festast við sómatóstátínviðtaka (mörk). Búist er við að þetta bæti einkenni æsavaxtar.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Palsonify

##### Ekki má nota Palsonify

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir paltusóníði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Palsonify er notað eða meðan á meðferð stendur ef þú ert með:

- Hjartavandamál: Palsonify getur haft áhrif á hjartsláttarhraða (sjá kafla 2, „Önnur lyf og Palsonify“).
- Gallblöðruvandamál: Palsonify getur valdið myndun gallsteina (með skyndilegum verk á efra magasvæði hægra megin (kvið), skyndilegum verk í hægri öxl eða milli herðablaðanna, gulnun húðar eða hvítanna í augunum, eða ljósleitum hægðum).
- Sykursýki: Palsonify getur haft áhrif á blóðsykur. Hækkun blóðsykursgilda getur átt sér stað. Læknirinn gæti því mælt með eftirliti með blóðsykursgildum og sykursýkismeðferð (sjá kafla 2, „Önnur lyf og Palsonify“).
- Saga um B12-vítamínkort: Lyf sem beinast að sómatóstátínviðtaka geta dregið úr gildum B12-vítamíns í blóði. Læknirinn gæti viljað fylgjast reglulega með gildum B12-vítamíns hjá þér meðan á meðferð með Palsonify stendur.

### Eftirlit meðan á meðferð stendur

Æxli í heiladingli sem framleiða of mikið af vaxtarhormónum og leiða til æsavaxtar stækka stundum og valda alvarlegum fylgikvillum svo sem sjónvandamálum. Læknirinn mun fylgjast með einkennum æxlisvaxtar hjá þér á meðan þú færð meðferð með Palsonify. Ef vísbendingar um stækkun æxla koma fram gæti læknirinn mælt fyrir um aðra meðferð.

Læknirinn fylgist reglulega með skjaldkirtilsvirkni hjá þér á meðan meðferð stendur yfir.

### **Börn og unglingar**

Ekki má gefa þetta lyf börnum og unglungum yngri en 18 ára. Ekki er vitað hvort það sé öruggt eða hafi verkun fyrir þann aldurshóp.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Palsonify**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Segðu lækninum frá því ef þú ert að nota eitthvert eftirtalinna lyfja, þar sem virkni þeirra eða aukaverkanir geta breyst þegar þau eru notuð samhliða Palsonify. Ef þú tekur þessi lyf er hugsanlegt að læknirinn þurfi að aðlaga skammta þeirra:

- lyf sem nefnast beta-blokkar (t.d. atenólól, metóprólól, carvedilól, nebivolól) og hjartaglúkósíð (t.d. dígoxín) sem eru notuð til meðferðar við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum
- flúoxetín (þunglyndislyf)
- dextrómetorfan (hóstastillandi lyf)
- tacrolimus (lyf til að koma í veg fyrir höfnun ígræðis)
- insúlín eða önnur lyf til að meðhöndla sykursýki

Segðu lækninum frá því ef þú ert að taka eftirfarandi lyf þar sem þau geta dregið úr verkun Palsonify með því að minnka magn Palsonify í blóðinu:

- karbamazepín og phenytoin (notað til að meðhöndla flog og flogaveiki)
- apalutamíð (notað til að meðhöndla blöðruhálskirtilskrabbamein)
- efavirenz (notað til að meðhöndla HIV)
- prednisón (notað til að bæla ónæmiskerfi líkamans)
- lansóprazol og svipuð lyf (notað til að draga úr magasýru)

Segðu lækninum frá því ef þú ert að taka eftirfarandi lyf þar sem Palsonify getur dregið úr verkun þessa lyfs. Ef þú tekur þetta lyf er hugsanlegt að læknirinn þurfi að aðlaga skammta þess:

- cíklósporín (lyf til að koma í veg fyrir höfnun ígræðis, meðhöndla alvarlega húðsjúkdóma og alvarlega bólgu í augum og liðum)

Ef þú ert ekki viss hvort ofangreint á við um þig skaltu spyrja lækninn eða lyfjafræðing.

### **Meðganga, brjóstagið og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Þú átt ekki að nota Palsonify ef þú ert þunguð.

Ekki er þekkt hvort Palsonify berst í brjóstamjólk. Ekki hafa barn á brjósti meðan þú notar Palsonify.

Konur sem gætu orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Palsonify stendur.

### **Akstur og notkun véla**

Palsonify hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## **3. Hvernig nota á Palsonify**

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum eða lyfjafræðingi.

Palsonify er fánlegt sem filmuhúðaðar töflur til inntöku. Ef þetta er í fyrsta sinn sem þú ert að taka lyf við æsuvexti er ráðlagður upphafsskammtur 20 mg einu sinni á dag. Ef þetta er ekki í fyrsta sinn sem þú tekur lyf við æsavexti þá er ráðlagður upphafsskammtur 40 mg einu sinni á dag.

Lækningurinn mun athuga einkenni þín og þéttni efnis sem nefnist insúlínlíkur vaxtarþáttur eftir a.m.k. 2 til 4 vikur af meðferð til að athuga hvernig þú bregst við henni. Ef það er nauðsynlegt gæti lækningurinn aukið skammtinn í 60 mg einu sinni á dag.

Lækningurinn gæti tímabundið minnkað skammtinn um 20 mg eftir því hversu vel þú þolir meðferðina. Lækningurinn gæti tímabundið aukið skammtinn af paltusótíni vegna samhliða notkunar með öðrum lyfjum (sjá kafla 2, „Önnur lyf og Palsonify“).

Gleyptu töflurnar í heilu lagi með glasi af vatni á fastandi maga a.m.k. 6 klukkustundum eftir máltíð (t.d. eftir að hafa fastað yfir nótt) og a.m.k. 1 klukkustund fyrir næstu máltíð.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Palsonify en mælt er fyrir um**

Ef þú hefur tekið stærri skammt af Palsonify en mælt er fyrir um skaltu hætta að taka lyfið og hafa tafarlaust samband við lækninginn eða lyfjafræðing.

### **Ef gleymist að taka Palsonify**

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Slepptu skammtinum sem gleymdist og taktu síðan næsta skammt eins og venjulega á næsta degi.

### **Ef hætt er að nota Palsonify**

Ekki hætta að taka lyfið án þess að ráðfæra þig við lækninginn fyrst.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninginn vita um allar aukaverkanir. Lækningurinn gæti gert hlé á meðferð með Palsonify þar til einkenni þín batna og/eða gæti minnkað skammtinn sem þú færð.

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Niðurgangur

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Of hár blóðsykur (blóðsykurshækkun)
- Minnkuð matarlyst

- Höfuðverkur
- Hægur hjartsláttur (skútahægsláttur)
- Magaverkur (kviðverkur)
- Ógleði
- Óþægindi í kvið
- Þaninn kviður
- Uppköst
- Gallsteinar
- Hármisur
- Þreyta

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Gallsteinar í gallrás (gallrásarsteinn)
- Sundl

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Palsonify

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Palsonify inniheldur

- Virka innihaldsefnið er paltusótín (sem paltusótín hýdróklóríð).

Palsonify 20 mg filmuhúðaðar töflur innihalda 20 mg af paltusótíni.

Palsonify 30 mg filmuhúðaðar töflur innihalda 30 mg af paltusótíni.

- Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni: kópóvíðón, örkrístallaður sellulósi, krosópóvíðón, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat, mannítól (E 421).

Filmuhúðun:

*Palsonify 20 mg filmuhúðaðar töflur:* Hýprómellósi, titandíoxíð (E 171), tríasetín (E 1518), gult járnóxið (E 172), rautt járnóxið (E 172).

*Palsonify 30 mg filmuhúðaðar töflur:* Hýprómellósi, titandíoxíð (E 171), tríasetín (E 1518), gult járnóxið (E 172).

### Lýsing á útliti Palsonify og pakkningastærðir

Palsonify 20 mg filmuhúðaðar töflur eru bleikar, tvíkúptar sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur, 16 mm að lengd og 8 mm að breidd, ígreypar með „PAL“ á annarri hliðinni og „20“ á hinni hliðinni.

Palsonify 30 mg filmhúðaðar töflur eru gular, tvíkúptar sporöskjulaga filmhúðaðar töflur, 18 mm að lengd og 9 mm að breidd, ígreypar með „PAL“ á annarri hliðinni og „30“ á hinn hliðinni.

Palsonify 20 mg og 30 mg filmhúðaðar töflur eru fánlegar í plastglösum, með barnaöryggisloki og spanhitainnsigli.

Hvert ílát inniheldur 60 filmhúðaðar töflur og rakadrægt kísilgel.  
Hver askja inniheldur eitt glas.

**Markaðsleyfishafi**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozziilaan 201  
1083HN Amsterdam  
Holland

**Framleiðandi**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.