

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palsonify 20 mg compresse rivestite con film

Palsonify 30 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Palsonify 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di paltusotina (come paltusotina cloridrato).

Palsonify 30 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di paltusotina (come paltusotina cloridrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Palsonify 20 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film ovali, biconvesse, di colore rosa, di 16 mm di lunghezza e 8 mm di larghezza, con "PAL" impresso su un lato e "20" sull'altro.

Palsonify 30 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film ovali, biconvesse, di colore giallo, di 18 mm di lunghezza e 9 mm di larghezza, con "PAL" impresso su un lato e "30" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Palsonify è indicato per il trattamento di pazienti adulti con acromegalia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per i pazienti naïve al trattamento medico, la dose iniziale raccomandata è 20 mg di Palsonify per via orale, una volta al giorno, per 2 settimane; se ben tollerata, la dose può essere aumentata a 40 mg una volta al giorno. Dopo 2-4 settimane di trattamento con Palsonify 40 mg una volta al giorno, se la dose di 40 mg è ben tollerata, è possibile aumentare la dose a 60 mg in base ai livelli di fattore di crescita insulino-simile-1 (*insulin-like growth factor1*, IGF-1) o ai segni e sintomi clinici.

Per i pazienti non naïve al trattamento medico, la dose iniziale raccomandata è 40 mg di Palsonify per via orale, una volta al giorno. Dopo 2-4 settimane di trattamento con Palsonify 40 mg una volta al giorno, sulla base dei livelli di IGF-1 o dei segni e sintomi clinici, la dose può essere aumentata a 60 mg una volta al giorno.

In base alla tollerabilità (vedere paragrafo 4.8), la dose può essere temporaneamente ridotta di 20 mg. Una volta che le reazioni avverse si sono risolte, il trattamento con paltusotine può essere ripreso alla dose precedente.

Il monitoraggio dei livelli di IGF-1 e la valutazione dei sintomi devono essere eseguiti periodicamente, a discrezione del medico. La normalizzazione dei livelli di IGF-1 può richiedere un trattamento di più lunga durata nei pazienti con livelli di IGF-1 elevati al basale. Nei pazienti con livelli di IGF-1 elevati al basale (ad esempio $\geq 2,5$ volte il limite superiore della norma [*upper limit of normal*, ULN]), in particolare nei pazienti naïve al trattamento medico, deve essere considerata una rivalutazione più regolare del rapporto beneficio/rischio del trattamento in monoterapia.

Dose saltata

Nel caso in cui la dose giornaliera di Palsonify venga saltata, il paziente deve essere avvisato di non prendere la dose saltata e di continuare con la dose programmata successiva.

Interazioni farmacologiche

Induttori forti di CYP3A4/5, UGT1A1 e P-gp

In caso di somministrazione concomitante con induttori forti (ad esempio, carbamazepina), sulla base dei livelli di IGF-1 e della sicurezza del paziente, la dose di paltusotine deve essere aumentata fino a tre volte la dose terapeutica, senza superare 120 mg al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Induttori moderati o deboli del CYP3A4/della P-gp

In caso di somministrazione concomitante con induttori moderati (ad esempio, efavirenz) o deboli (ad esempio, prednisone), sulla base dei livelli di IGF-1 e della sicurezza del paziente, la dose di paltusotine può essere aumentata, senza superare 120 mg al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori della pompa protonica (proton pump inhibitors, PPI)

In caso di somministrazione concomitante con PPI (ad esempio, lansoprazolo, omeprazolo), la dose di paltusotine può essere aumentata fino a due volte la dose terapeutica, sulla base dei livelli di IGF-1 e della sicurezza del paziente (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni di età)

Non è richiesto un adeguamento della dose sulla base dell'età (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto un adeguamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto un adeguamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Palsonify nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Questo medicinale deve essere ingerito intero, con un bicchiere d'acqua, a stomaco vuoto, almeno 6 ore dopo un pasto (ad esempio, dopo il digiuno notturno) e almeno 1 ora prima di un pasto.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Espansione del tumore

Poiché i tumori ipofisari secernenti l'ormone della crescita (*growth hormone*, GH) possono talvolta espandersi causando serie complicanze (ad esempio, difetti del campo visivo), è essenziale un attento monitoraggio di tutti i pazienti. Nel caso in cui si evidenzino un'espansione del tumore, possono essere consigliabili procedure alternative.

Donne in età fertile

Nelle pazienti acromegaliche, i benefici terapeutici di una riduzione dei livelli di GH e della normalizzazione della concentrazione di IGF-1 possono potenzialmente ripristinare la fertilità. Le pazienti in età fertile devono essere avvisate di usare misure contraccettive adeguate, se necessario, durante il trattamento con paltusotina (vedere paragrafo 4.6).

Anomalie cardiovascolari

Anomalie della conduzione cardiaca e altre variazioni dell'ECG, come prolungamento dell'intervallo PR e bradicardia, si sono verificate durante il trattamento con paltusotina negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Queste variazioni dell'ECG possono verificarsi nei pazienti con acromegalia. Possono essere necessari adeguamenti della dose dei medicinali con effetti bradicardici (ad esempio, beta-bloccanti) usati in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

Eventi correlati alla colecisti

Palsonify può inibire la contrattilità della colecisti e ridurre la secrezione biliare, il che può provocare calcoli della colecisti o fango nella colecisti. Colelitiasi e relative complicanze sono state segnalate con l'uso di paltusotina (vedere paragrafo 4.8). Nel caso in cui si sospettino complicanze della colelitiasi, devono essere avviati una valutazione e un trattamento appropriato e deve essere considerato il rapporto beneficio-rischio nel determinare l'opportunità di continuare il trattamento con paltusotina.

Metabolismo glucidico

A causa del suo effetto sul GH, sul glucagone e sull'insulina, paltusotina può influenzare la regolazione del glucosio. Iperglicemia è stata segnalata in pazienti trattati con Palsonify negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). I livelli glicemici devono essere monitorati quando viene avviato il trattamento con Palsonify o viene modificata la dose, e il trattamento antidiabetico deve essere adeguato di conseguenza (vedere paragrafo 4.5).

Anomalie della funzionalità tiroidea

Gli analoghi della somatostatina possono sopprimere la secrezione di ormone tireostimolante (*thyroid-stimulating hormone*, TSH), con conseguente ipotiroidismo. La valutazione periodica della funzionalità tiroidea (TSH e T4 totale e/o libero) è raccomandata durante il trattamento con paltusotina (vedere paragrafo 4.5).

Nutrizione

In alcuni pazienti gli analoghi della somatostatina possono alterare l'assorbimento dei grassi presenti nella dieta.

Carenza di vitamina B12

Una riduzione dei livelli di vitamina B12 è stata osservata in pazienti trattati con analoghi della somatostatina. Durante il trattamento con Palsonify, i livelli di vitamina B12 devono essere monitorati, se clinicamente indicato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Agenti che possono ridurre la concentrazione plasmatica di paltusotina

Induttori forti di diversi enzimi e trasportatori (CYP3A4/5, UGT1A1 e P-gp)

Uno studio clinico condotto in soggetti sani ha dimostrato che, dopo la somministrazione di 60 mg di paltusotina, la carbamazepina, un induttore forte di CYP3A4/5, UGT1A1 e P-gp, ha ridotto la C_{max} e l'AUC di paltusotina di circa, rispettivamente, il 40% e il 70%. La somministrazione concomitante di paltusotina con induttori forti può quindi ridurre la risposta terapeutica.

In caso di somministrazione concomitante con induttori forti (ad esempio, carbamazepina), sulla base dei livelli di IGF-1 e della sicurezza del paziente, la dose di paltusotina deve essere aumentata fino a tre volte la dose terapeutica, senza superare 120 mg al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Induttori moderati o deboli del CYP3A4/della P-gp

Sulla base della riduzione del 70% dell'esposizione a paltusotina osservata dopo la somministrazione di un induttore forte (carbamazepina), è prevista una riduzione dell'esposizione di minore entità dopo la somministrazione di un induttore moderato o debole. La somministrazione concomitante di paltusotina con un induttore del CYP3A4/della P-gp moderato (ad esempio, efavirenz) o debole (ad esempio, prednisone) può quindi ridurre la risposta terapeutica e un adeguamento della dose può essere necessario, in base alla risposta clinica.

In caso di somministrazione concomitante con induttori del CYP3A4/della P-gp moderati (ad esempio, efavirenz) o deboli (ad esempio, prednisone), sulla base dei livelli di IGF-1 e della sicurezza del paziente, la dose di paltusotina può essere aumentata, senza superare 120 mg al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori della pompa protonica

Uno studio clinico condotto in soggetti sani ha dimostrato che i PPI hanno causato riduzioni dose-dipendenti dell'AUC di paltusotina pari a circa il 20% e il 40%, dopo la somministrazione di dosi di paltusotina rispettivamente di 20 mg e 60 mg.

La somministrazione concomitante di paltusotina con PPI ha dimostrato una riduzione dose-dipendente dell'esposizione a paltusotina, che può quindi ridurre la risposta terapeutica; un adeguamento della dose può essere necessario in base alla risposta clinica.

In caso di somministrazione concomitante con PPI (ad esempio, lansoprazolo, omeprazolo), la dose di paltusotina può essere aumentata a due volte la dose terapeutica, sulla base dei livelli di IGF-1 e della sicurezza del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Ciclosporina

Uno studio clinico condotto in soggetti sani ha dimostrato che, dopo la somministrazione di 200 mg di ciclosporina, l'esposizione a paltusotina è aumentata \leq due volte. Non è necessario un adeguamento della dose di paltusotina.

Effetti di paltusotine sulla farmacocinetica di altri medicinali

Ciclosporina

In uno studio clinico condotto in soggetti sani, la somministrazione di 40 mg di paltusotine ha causato riduzioni di circa il 50% e il 35% rispettivamente della C_{max} e dell'AUC di ciclosporina nel sangue intero. La somministrazione concomitante di paltusotine con ciclosporina ha determinato una riduzione della biodisponibilità di ciclosporina.

Può essere necessario un adeguamento della dose di ciclosporina al fine di mantenere i livelli terapeutici. Deve essere seguito il monitoraggio terapeutico del medicinale raccomandato per la ciclosporina.

Substrati del CYP3A4

In uno studio clinico condotto in soggetti sani, la somministrazione di 60 mg di paltusotine ha causato aumenti di circa il 30% dell'AUC di midazolam, un substrato del CYP3A4. Adeguamenti della dose per i substrati del CYP3A4 senza un indice terapeutico ristretto non sono necessari. Sono raccomandati cautela e un adeguato monitoraggio in caso di somministrazione concomitante di paltusotine con un substrato del CYP3A4 con indice terapeutico ristretto (ad esempio, tacrolimus).

Substrati del CYP2D6

In vitro, paltusotine è un inibitore del CYP2D6 (vedere paragrafo 5.2). È consigliata cautela in caso di somministrazione concomitante di paltusotine con un substrato del CYP2D6 (ad esempio, carvedilolo, nebivololo, metoprololo, fluoxetina o destrometorfano). Non sono stati effettuati studi di interazione farmacologica. Adeguamenti della dose per i substrati del CYP2D6 non sono necessari.

Substrati della P-gp

In vitro, paltusotine è un inibitore della P-gp (vedere paragrafo 5.2). È consigliata cautela in caso di somministrazione concomitante di paltusotine con un substrato della P-gp con indice terapeutico ristretto (ad esempio, digossina). Non sono stati effettuati studi di interazione farmacologica. Adeguamenti della dose per i substrati della P-gp non sono necessari.

Metformina

Uno studio clinico condotto in soggetti sani ha mostrato che la somministrazione concomitante di metformina e paltusotine ha determinato una riduzione dell'esposizione a metformina del 22% e della C_{max} del 39%. Il risultato clinico è considerato rilevante poiché tale risultato non è previsto in base ai risultati *in vitro* sull'inibizione dei MATE da parte di paltusotine. Ciononostante, la variazione dell'esposizione a metformina non è considerata clinicamente significativa. Pertanto, non è necessario un adeguamento della dose.

Interazioni farmacodinamiche

Medicinali antidiabetici

Adeguamenti della dose di insulina e medicinali antidiabetici possono essere necessari in caso di somministrazione concomitante con paltusotine (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali cardiovascolari

Può essere necessario un adeguamento della dose dei medicinali che hanno effetti bradicardici, quali beta-bloccanti, bloccanti dei canali del calcio o agenti per il controllo dell'equilibrio idro-elettrolitico (vedere paragrafo 4.4).

Terapia ormonale tiroidea sostitutiva

Gli analoghi della somatostatina possono influire sulla funzionalità tiroidea (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, il monitoraggio clinico e della funzionalità tiroidea sono raccomandati durante il trattamento concomitante con terapia ormonale tiroidea sostitutiva, poiché esso può provocare uno squilibrio tiroideo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di paltusotine in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva, all'esposizione umana (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Palsonify durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se paltusotine/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di paltusotine/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Palsonify.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli esseri umani relativi all'effetto di paltusotine sulla fertilità. Sebbene non siano stati identificati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità negli studi sugli animali, alterazioni dei parametri riproduttivi sono state segnalate nelle femmine di ratto (vedere paragrafo 5.3)

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Palsonify non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I sintomi gastrointestinali di diarrea (18%), dolore addominale (7%), nausea (5%) e fastidio addominale (3%) sono state le reazioni avverse più frequentemente segnalate con paltusotine.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di paltusotine è stata valutata in 169 adulti con acromegalia, in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo.

In totale, 233 pazienti sono stati esposti a paltusotine in tutti gli studi sull'acromegalia di fase 2 e 3 e di estensione in aperto (*open-label extension*, OLE). La durata mediana del trattamento con paltusotine in pazienti con acromegalia è stata di 65,4 settimane (intervallo: da 0,7 a 244,3 settimane).

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (*system organ class*, SOC) MedDRA e alla frequenza, usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia	Comune
	Appetito ridotto	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Capogiro	Non comune
Patologie cardiache	Bradycardia sinusale ^a	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Dolore addominale	Comune
	Nausea	Comune
	Fastidio addominale	Comune
	Distensione dell'addome	Comune
	Vomito	Comune
Patologie epatobiliari	Colelitiasi	Comune
	Calcolo del dotto biliare	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Comune

^a Bradycardia sinusale include i termini preferiti: bradicardia sinusale e bradicardia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Bradycardia

Eventi di bradicardia si sono verificati nel 6% dei pazienti trattati con paltusotine, sono stati asintomatici e non hanno comportato l'interruzione del medicinale. Gli eventi si sono manifestati in pazienti con e senza anamnesi di bradicardia, si sono verificati nei primi tre mesi di trattamento e senza una chiara associazione con la dose. La riduzione media della frequenza cardiaca è stata di 6 battiti al minuto (bpm) (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse correlate alla colelitiasi

Negli studi randomizzati, colelitiasi si è manifestata tra 6 e 9 mesi dopo l'inizio del trattamento con paltusotine. In tutti i pazienti esposti a paltusotine nel programma di sviluppo clinico, colelitiasi si è verificata nel 4,7% e calcolo del dotto biliare nello 0,4%. Nei pazienti che non avevano ricevuto un precedente trattamento con ligandi dei recettori della somatostatina, colelitiasi è stata segnalata nell'8,3% (2/24) dei pazienti. Nessun paziente ha interrotto il trattamento con paltusotine a causa di colelitiasi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

La maggior parte delle reazioni avverse gastrointestinali si è manifestata entro i primi due mesi dall'inizio del trattamento con paltusotine, tutte le reazioni sono state non gravi e hanno avuto una durata mediana compresa tra 4 e 12 giorni. La maggior parte delle reazioni avverse è stata lieve, nessuna è stata grave e le reazioni sono migliorate con la continuazione del trattamento. Non vi sono state interruzioni del trattamento a causa di reazioni avverse gastrointestinali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati clinici sugli effetti associati al sovradosaggio e non sono stati osservati incidenti di sovradosaggio con paltusotina. Gli studi sugli animali indicano che il sovradosaggio può provocare bradicardia o ipertensione. In caso di sospetto sovradosaggio, deve essere impiegato un trattamento di supporto nella gestione del sovradosaggio con un medicinale che può causare bradicardia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi, codice ATC: H01CB06

Meccanismo d'azione

Analogamente all'ormone naturale somatostatina (SST), paltusotina mostra una potente soppressione del GH e secrezione di IGF-1. Paltusotina esercita la sua attività farmacologica attraverso un legame altamente selettivo (> 4 000 volte) al recettore della somatostatina 2 (SST2) e mostra scarsa o nessuna affinità con altri sottotipi di recettori della SST. Paltusotina inibisce l'accumulo di adenosin monofosfato ciclico (*cyclic adenosine monophosphate*, cAMP) attraverso l'attivazione dell'SST2 umano con una concentrazione media del farmaco (agonista) a cui si ha metà dell'effetto massimo (EC₅₀) pari a 0,25 nM.

Effetti farmacodinamici

Paltusotina riduce sostanzialmente e, in molti casi, normalizza i livelli di IGF-1 e GH nei pazienti con acromegalia.

Elettrofisiologia cardiaca

Ad un'esposizione pari a 4,6 volte quella della dose terapeutica di 60 mg di paltusotina, non è stato osservato un prolungamento clinicamente significativo dell'intervallo QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di paltusotina per il trattamento di adulti con acromegalia sono state stabilite in due studi clinici di fase 3 randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllati con placebo (PATHFNDR-2 e PATHFNDR-1).

Studio PATHFNDR-2

Questo studio di 24 settimane (PATHFNDR-2) ha arruolato 111 pazienti adulti con acromegalia, non sottoposti a trattamento medico e non biochimicamente controllati alla randomizzazione. I pazienti non erano stati sottoposti a precedente trattamento medico oppure non avevano ricevuto alcun trattamento nei 4 mesi precedenti lo screening (non sottoposti a trattamento medico), oppure stavano ricevendo e avevano sospeso (washout) la monoterapia con ligandi dei recettori della somatostatina con octreotide o lanreotide durante lo screening (di seguito indicati come pazienti washout). I livelli di IGF-1 dovevano essere $\geq 1,3$ volte \times ULN per i pazienti non sottoposti a trattamento medico e $\geq 1,1 \times$ ULN con almeno un aumento del 30% dell'IGF-1 durante il periodo di screening per i pazienti washout. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere paltusotina (N = 54) o placebo (N = 57) per il periodo di trattamento di 24 settimane. La dose iniziale era 20 mg/die durante 2 settimane, con possibilità di aumentare la dose a 40 mg/die alla visita della settimana 2, dopo conferma della tollerabilità. Alla settimana 6, la dose poteva essere aumentata a 60 mg una volta al giorno, se la dose da 40 mg era tollerata in modo accettabile e sulla base del controllo biochimico e se l'IGF-1 alla settimana 4 era $> 0,9 \times$ ULN. La riduzione graduale della dose era consentita in qualsiasi momento durante la fase di controllo randomizzata dello studio, nel caso in cui la dose non fosse tollerata. Dopo

la settimana 12, la dose è stata mantenuta fino al termine del periodo controllato randomizzato dello studio (settimana 24).

Il cinquantatré per cento (53%) dei pazienti era di sesso femminile; il 52% bianco, il 31% asiatico, il 3% nero o afroamericano, il 9% di altra origine etnica e il 5% di origine etnica non nota. L'età media al momento dell'arruolamento era di 47 anni (il 9% aveva ≥ 65 anni). La durata media dalla diagnosi di acromegalia era di 87 mesi, con l'89% dei pazienti sottoposti a chirurgia ipofisaria entro una durata media di 75 mesi prima della partecipazione allo studio. L'IGF-1 medio complessivo al basale era pari a $2,3 \times \text{ULN}$, nei pazienti non sottoposti a trattamento medico e a $1,5 \times \text{ULN}$ nei pazienti washout.

L'endpoint primario è stato raggiunto, con il 55,6% dei pazienti trattati con paltusotine che hanno raggiunto il controllo biochimico (livello di IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{ULN}$) alla settimana 24, rispetto al 5,3% dei pazienti trattati con placebo (valore $p < 0,0001$).

Oltre a raggiungere l'endpoint primario, paltusotine ha prodotto riduzioni statisticamente significative (valore $p < 0,0001$) dell'IGF-1 a livelli normali, sia nei pazienti non sottoposti a trattamento medico (42,5%) sia nei pazienti washout (92,9%), rispetto ai pazienti trattati con placebo, indipendentemente dalla precedente anamnesi di trattamento (Tabella 2).

Un'analisi della variazione dell'IGF-1 dal basale alla settimana 24 ha evidenziato che, sebbene i livelli medi di IGF-1 $\times \text{ULN}$ al basale fossero coerenti fra il gruppo trattato con paltusotine e quello trattato con placebo (rispettivamente 2,0 e 2,2), paltusotine ha determinato una differenza statisticamente significativa (valore $p < 0,0001$) rispetto ai pazienti trattati con placebo, sia nei gruppi non sottoposti a trattamento medico sia nei gruppi washout (Tabella 2).

Tabella 2: Risultati di efficacia complessiva dello studio PATHFNR-2 sulla base dei livelli di IGF-1

Normalizzazione dell'IGF-1	paltusotine (N = 54)	placebo (N = 57)	Valore p
Percentuale di pazienti che hanno raggiunto un livello di IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ alla settimana 24, n (%)	30 (55,6%)	3 (5,3%)	< 0,0001
Non sottoposti a trattamento medico né trattati in precedenza, n/N (%)	17/40 (42,5%)	1/42 (2%)	< 0,0001
Naïve al trattamento medico, n/N (%)	5/22 (22,7%)	1/24 (4,2%)	0,1509
Trattati in precedenza, n/N (%)	12/18 (66,7%)	0/18 (0)	< 0,0001
Washout, n/N (%)	13/14 (92,9%)	2/15 (13,3%)	< 0,0001
Variazione dell'IGF-1 rispetto al basale	paltusotine (N = 54)	placebo (N = 57)	Valore p
Variazione dell'IGF-1 dal basale alla settimana 24 ($\times \text{ULN}$), media LS (SE)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	< 0,0001
Non sottoposti a trattamento medico né trattati in precedenza, media LS (SE)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	< 0,0001
Naïve al trattamento medico, media LS (SE)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	< 0,0001
Trattati in precedenza, media LS (SE)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	< 0,0001
Washout, media LS (SE)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	< 0,0001

L'IGF-1 alla settimana 24 si basa sulla media delle ultime 2 misurazioni dell'IGF-1 eseguite alle settimane 22 e 24. Nel caso in cui una delle ultime due misurazioni dell'IGF-1 fosse mancante, è stato utilizzato un singolo valore. La settimana 24 corrisponde alla fine della parte controllata randomizzata dello studio; se un paziente ha ricevuto una terapia di soccorso, viene utilizzata l'ultima valutazione precedente a tale terapia.

IGF-1 = fattore di crescita insulino-simile-1, LS = minimi quadrati, SE = errore standard, ULN = limite superiore della norma.

Il trattamento con paltusotine ha determinato una riduzione di circa il 37% dell'IGF-1 entro 4 settimane dall'inizio del trattamento, che è stata mantenuta fino al termine del periodo di trattamento (Figura 1).

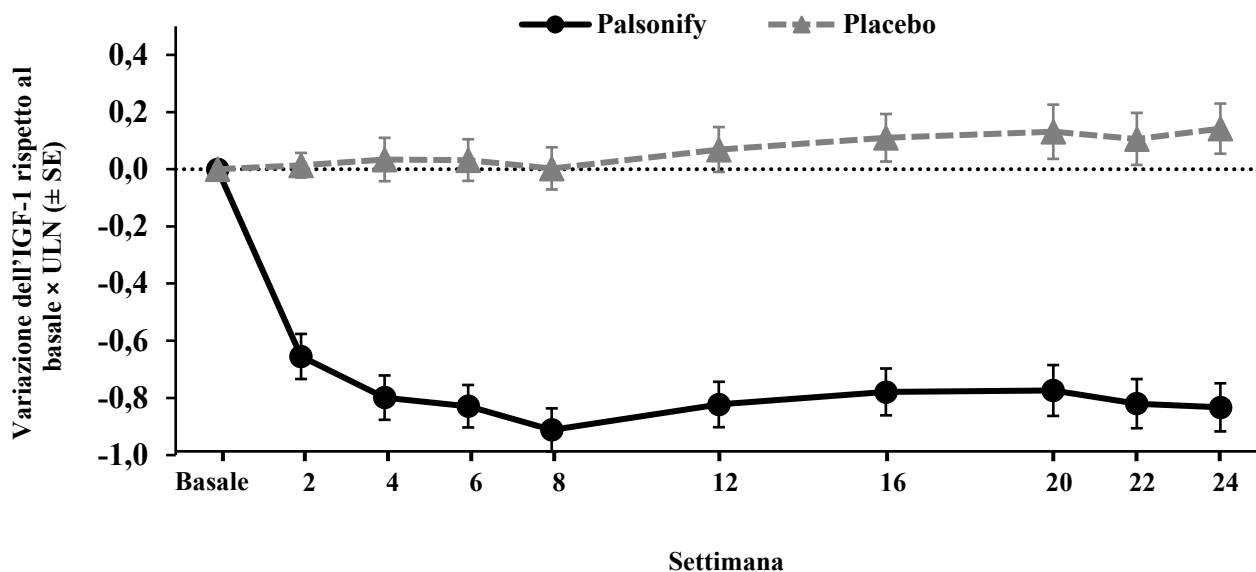


Figura 1.1: Variazione media LS (\pm SE) dell'IGF-1 (\times ULN) rispetto al basale nello studio PATHFNR-2, in base alla visita, per tutti i pazienti

La popolazione include tutti i pazienti randomizzati in base a metodi di imputazione multipla. IGF-1 = fattore di crescita insulino-simile-1, LS = minimi quadrati, SE = errore standard, ULN = limite superiore della norma.

Un'analisi del tempo alla risposta dalla randomizzazione ha dimostrato che il 59% dei pazienti trattati con paltusotine ha conseguito la normalizzazione dell'IGF-1, rispetto al 9% nel gruppo trattato con placebo, durante lo studio. La maggior parte degli eventi di normalizzazione dell'IGF-1 si è verificata durante le prime 4 settimane di trattamento. Questi risultati sono coerenti con l'analisi dell'endpoint primario, che ha dimostrato una risposta continuata nella maggior parte dei pazienti trattati con paltusotine fino alla fine della settimana 24.

Tabella 3: Percentuale di pazienti con IGF-1 $< 1,3 \times$ ULN nello studio PATHFNR-2

IGF-1 $< 1,3 \times$ ULN	paltusotine (N = 54)	placebo (N = 57)	Valore p
Percentuale di pazienti che hanno raggiunto un livello di IGF-1 $\leq 1,3 \times$ ULN alla settimana 24, n (%)	36 (66,7%)	8 (14%)	$< 0,0001$
Non sottoposti a trattamento medico né trattati in precedenza, n/N (%)	22/40 (55%)	4/42 (9,5%)	$< 0,0001$
Naïve al trattamento medico, n/N (%)	8/22 (36,4%)	2/24 (8,3%)	0,0495
Trattati in precedenza, n/N (%)	14/18 (77,8%)	2/18 (11,1%)	0,0001
Washout, n/N (%)	14/14 (100%)	4/15 (26,7%)	$< 0,0001$

L'IGF-1 alla settimana 24 si basa sulla media delle ultime 2 misurazioni dell'IGF-1 eseguite alle settimane 22 e 24. Nel caso in cui una delle ultime due misurazioni dell'IGF-1 fosse mancante, è stato

utilizzato un singolo valore. La settimana 24 corrisponde alla fine della parte controllata randomizzata dello studio; se un paziente ha ricevuto una terapia di soccorso, viene utilizzata l'ultima valutazione precedente a tale terapia.

IGF-1 = fattore di crescita insulino-simile-1, ULN = limite superiore della norma.

Coerentemente con il meccanismo d'azione di paltusotine, i livelli di GH target < 1,0 ng/mL sono stati raggiunti nel 57% dei pazienti trattati con paltusotine, rispetto al 17,5% dei pazienti trattati con placebo (valore p < 0,0001) alla settimana 24 (Tabella 4).

Tabella 4: Percentuale di pazienti con GH < 1,0 × ULN nello studio PATHFNR-2

GH < 1,0 × ULN	paltusotine (N = 54)	placebo (N = 57)	Valore p
Percentuale di pazienti che hanno raggiunto un livello di GH < 1,0 × ULN alla settimana 22, n (%)	31 (57,4%)	10 (17,5%)	< 0,0001
Non sottoposti a trattamento medico né trattati in precedenza, n/N (%)	21/40 (52,5%)	3/42 (7,1%)	< 0,0001
Naïve al trattamento medico, n/N (%)	8/22 (36,4%)	1/24 (4,2%)	0,0148
Trattati in precedenza, n/N (%)	13/18 (72,2%)	2/18 (11,1%)	0,0005
Washout, n/N (%)	10/14 (71,4%)	7/15 (46,7%)	0,3297

GH = ormone della crescita; ULN = limite superiore della norma.

Lo studio PATHFNR-2 ha misurato la severità dei sintomi clinici per 7 item associati ad acromegalia (cefalea, dolore articolare, sudorazione, stanchezza, debolezza delle gambe, tumefazione e intorpidimento o vellicchio) sulla base del diario dei sintomi dell'acromegalia (*acromegaly symptoms diary*, ASD), con punteggio per ogni item compreso tra 0 (nessun sintomo) a 10 (sintomi peggiori). Un intervallo-soglia preliminare per caratterizzare una variazione intra-paziente significativa per il punteggio ASD totale è una variazione compresa tra -4 e -6 punti per il miglioramento o il peggioramento, su un punteggio totale di 70. Al basale, tutti i pazienti presentavano sintomi da lievi a moderati. La variazione dal basale alla settimana 24 del punteggio ASD totale mostra un miglioramento statisticamente significativo di -2,669 per i pazienti trattati con paltusotine, rispetto a un peggioramento di 2,754 per i pazienti trattati con placebo (valore p = 0,0039). Nei pazienti non sottoposti a trattamento medico o trattati in precedenza che hanno ricevuto paltusotine, il punteggio ASD ha mostrato un miglioramento di -4,187, rispetto a un peggioramento di 0,163 nei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti washout, quelli che ricevevano paltusotine hanno manifestato un miglioramento di -1,610, rispetto a un peggioramento di 5,777 per i pazienti trattati con placebo (Tabella 5).

Tabella 5: Variazione del punteggio ASD totale, dal basale alla settimana 24, nello studio PATHFNR-2

	paltusotine (N = 54)	placebo (N = 57)	Differenza fra i trattamenti (IC al 95%)	Valore p
Variazione del punteggio ASD totale, dal basale alla settimana 24				
Media LS (SE)	-2,669 (± 1,422)	2,754 (± 1,364)	-5,423 (-9,070; -1,776)	0,0039
Non sottoposti a trattamento medico né trattati in precedenza	-4,187 (± 1,605)	0,163 (± 1,565)	-4,349 (-8,831; 0,132)	0,0570
Naïve al trattamento medico	-3,189 (± 1,976)	2,669 (± 1,848)	-5,868 (-11,336; -0,380)	0,0367
Trattati in precedenza	-5,344 (± 2,547)	-3,381 (± 2,621)	-1,963 (-9,44; 5,518)	0,5967
Washout	-1,610 (± 2,209)	5,777 (± 2,054)	-7,387 (-13,638; -1,137)	0,0224

La settimana 24 corrisponde alla fine della parte controllata randomizzata dello studio; se un paziente ha ricevuto una terapia di soccorso, viene utilizzata l'ultima valutazione precedente a tale terapia. Il punteggio ASD totale al basale è la somma della media settimanale in corrispondenza o prima del giorno 1, mentre il punteggio ASD totale post-basale è la somma della media settimanale in corrispondenza o prima della data della visita programmata, inclusa la data della visita, per 7 item (cefalea, dolore articolare, sudorazione, stanchezza, debolezza delle gambe, tumefazione e intorpidimento o vellicchio). Al basale, il punteggio ASD totale medio era 17,48 nel gruppo paltusotine e 15,54 nel gruppo placebo.

ASD = diario dei sintomi dell'acromegalia, IC = intervallo di confidenza; LS = minimi quadrati; SE = errore standard.

I risultati per variazione del punteggio ASD dei singoli item, dal basale alla settimana 24, hanno evidenziato una tendenza in favore di paltusotine per tutti i pazienti e per tutti i 7 item, 5 dei quali erano statisticamente significativi (cefalea, sudorazione, stanchezza, debolezza delle gambe, tumefazione; $p < 0,05$).

La variazione media LS (\pm SE), dal basale alla fine del trattamento, dei sintomi più fastidiosi è stata $-0,553 (\pm 0,4219)$ nel gruppo paltusotine e $0,357 (\pm 0,3770)$ nel gruppo placebo, con una differenza fra trattamenti di $-0,910$ (IC al 95%: $-1,976; 0,157$) in favore di paltusotine (p nominale = $0,0935$).

Il profilo di sicurezza e tollerabilità osservato è rimasto invariato (vedere paragrafo 4.8) e la durata dei benefici clinici del trattamento è stata mantenuta nei pazienti trattati per 120 settimane nello studio OLE in corso PATHFNDR-2.

Studio PATHFNDR-1

Questo studio di 36 settimane (PATHFNDR-1) ha arruolato 58 pazienti che erano biochimicamente controllati con la terapia depot a base dei ligandi dei recettori della somatostatina octreotide o lanreotide. Tutti i pazienti dovevano essere biochimicamente controllati (il controllo era definito come livelli di IGF-1 $\leq 1,0 \times$ ULN) durante lo screening e alla randomizzazione. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere paltusotine ($N = 30$) o placebo ($N = 28$) per il periodo di trattamento di 36 settimane. La dose poteva essere titolata da 40 mg a un massimo di 60 mg, sulla base del valore di IGF-1, o ridotta, sulla base della tollerabilità. Dopo la settimana 24, la dose di paltusotine è stata mantenuta fino al termine del periodo controllato randomizzato (settimana 36).

Il cinquantacinque per cento (55%) dei pazienti era di sesso femminile; il 72% bianco, il 3% asiatico, il 5% nero o afroamericano, il 12% di altra origine etnica e il 7% di origine etnica non nota. L'età media al momento dell'arruolamento era di 55 anni (il 28% aveva ≥ 65 anni). La durata media dalla diagnosi di acromegalia era di 155 mesi, con l'86% dei pazienti sottoposti a chirurgia ipofisaria entro una durata media di 138 mesi prima della partecipazione allo studio. L'IGF-1 medio al basale era $0,83 \times$ ULN, con un livello di GH medio al basale di 0,90 ng/mL. Tra i pazienti arruolati, il 59% era stato trattato in precedenza con octreotide e il 41% era stato trattato in precedenza con lanreotide. La maggior parte dei pazienti arruolati era sottoposto a terapia approvata con ligandi dei recettori della somatostatina, a dosi medie o alte, prima dello screening.

L'endpoint primario è stato raggiunto, con l'83,3% dei pazienti trattati con paltusotine che hanno mantenuto il controllo biochimico (livello di IGF-1 $\leq 1,0 \times$ ULN) alla settimana 36, rispetto al 3,6% dei pazienti trattati con placebo (Tabella 6).

Tabella 6: Risultati di efficacia complessiva dello studio PATHFNR-1 sulla base dei livelli di IGF-1

Normalizzazione dell'IGF-1	paltusotine (N = 30)	placebo (N = 28)	Valore p
Percentuale di pazienti che hanno mantenuto la risposta in termini di IGF-1 alla settimana 36 ($\leq 1,0 \times \text{ULN}$), n (%)	25 (83,3%)	1 (3,6%)	< 0,0001
Variatione dell'IGF-1 rispetto al basale	paltusotine (N = 30)	placebo (N = 28)	Valore p
Variatione dell'IGF-1 dal basale alla settimana 36 ($\times \text{ULN}$), media LS (SE)	0,042 ($\pm 0,093$)	0,833 ($\pm 0,096$)	< 0,0001

La settimana 36 corrisponde alla fine della parte controllata randomizzata dello studio; se un paziente ha ricevuto una terapia di soccorso, viene utilizzata l'ultima valutazione precedente a tale terapia. IGF-1 = fattore di crescita insulino-simile-1, LS = minimi quadrati, SE = errore standard, ULN = limite superiore della norma.

Paltusotine ha dimostrato livelli di IGF-1 stabili nei pazienti passati dalla precedente terapia con ligandi dei recettori della somatostatina a paltusotine, che sono stati mantenuti fino al termine del periodo di trattamento di 36 settimane (IGF-1 $\times \text{ULN}$: $0,04 \pm 0,093$). Al contrario, i pazienti randomizzati al placebo hanno evidenziato un aumento dei livelli di IGF (IGF-1 $\times \text{ULN}$: $0,83 \pm 0,096$) alla settimana 36 e la differenza fra i gruppi alla fine del periodo di trattamento è stata statisticamente significativa (valore p < 0,0001) (Figura 2).

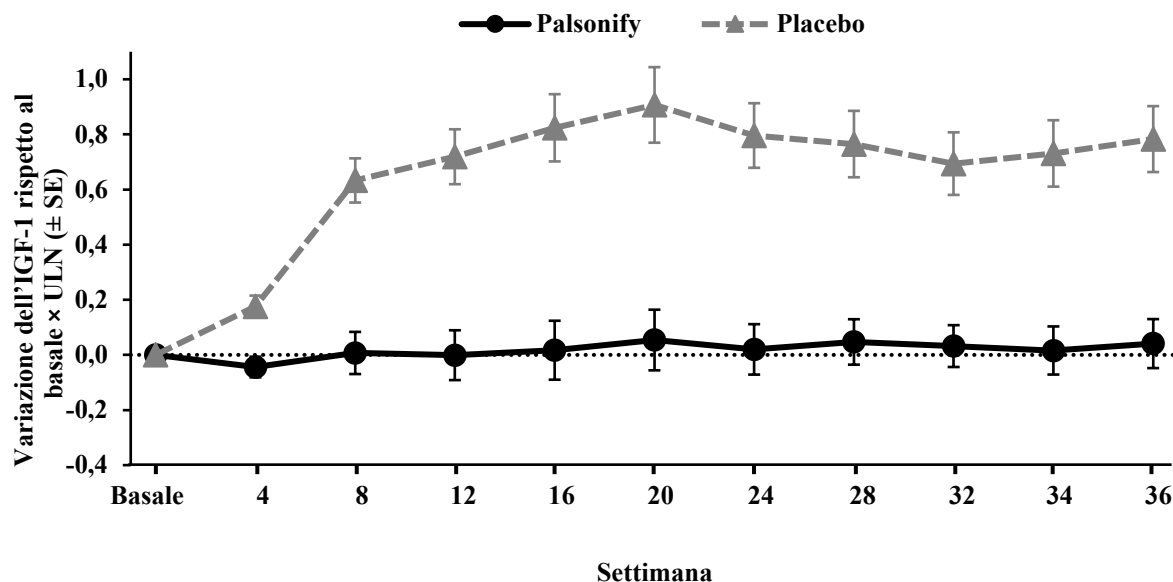


Figura 2. Variazione media LS ($\pm \text{SE}$) dell'IGF-1 ($\times \text{ULN}$) rispetto al basale nello studio PATHFNR-1, in base alla visita, per tutti i pazienti

La popolazione include tutti i pazienti randomizzati in base a metodi di imputazione multipla. IGF-1 = fattore di crescita insulino-simile-1, LS = minimi quadrati, SE = errore standard, ULN = limite superiore della norma.

I livelli di GH target < 1,0 ng/mL sono stati mantenuti nell'87% dei pazienti controllati al basale nel gruppo trattato con paltusotine, rispetto al 28% dei pazienti trattati con placebo (valore p < 0,0003) alla settimana 34.

Lo studio PATHFNDR-1 ha misurato la severità dei sintomi clinici dell'acromegalia in 7 item (cefalea, dolore articolare, sudorazione, stanchezza, debolezza delle gambe, tumefazione e intorpidimento o vellicio) sulla base dell'ASD. Un intervallo-soglia preliminare per caratterizzare una variazione intra-paziente significativa per il punteggio ASD totale è una variazione compresa tra -4 e -6 punti per il miglioramento o il peggioramento, su un punteggio totale di 70. Al basale, tutti i pazienti presentavano sintomi da lievi a moderati. La variazione dal basale alla settimana 36 del punteggio ASD totale ha mostrato un miglioramento di -0,606 per i pazienti trattati con paltusotine, rispetto a un peggioramento di 4,558 per i pazienti trattati con placebo (valore p = 0,0216) (Tabella 7).

Tabella 7. Variazione del punteggio ASD totale, dal basale alla settimana 36 nello studio PATHFNDR-1

	paltusotine (N = 30)	placebo (N = 28)	Differenza fra i trattamenti (IC al 95%)	Valore p
Variatione del punteggio ASD totale dal basale alla settimana 36				
Media LS (SE)	-0,606 (± 1,504)	4,558 (± 1,593)	-5,164 (-9,536; -0,792)	0,0216

La settimana 36 corrisponde alla fine della parte controllata randomizzata dello studio; se un paziente ha ricevuto una terapia di soccorso, viene utilizzata l'ultima valutazione precedente a tale terapia. Il punteggio ASD totale al basale è la somma della media settimanale in corrispondenza o prima del giorno 1, mentre il punteggio ASD totale post-basale è la somma della media settimanale in corrispondenza o prima della data della visita programmata, inclusa la data della visita, per 7 item (cefalea, dolore articolare, sudorazione, stanchezza, debolezza delle gambe, tumefazione e intorpidimento o vellicio). Al basale, il punteggio ASD totale medio era 13,21 nel gruppo paltusotine e 10,86 nel gruppo placebo.

ASD = diario dei sintomi dell'acromegalia, IC = intervallo di confidenza; LS = minimi quadrati; SE = errore standard.

I risultati per variazione del punteggio ASD dei singoli item, dal basale alla settimana 36, hanno evidenziato una tendenza in favore di paltusotine per tutti i 7 item, 2 dei quali erano statisticamente significativi (dolore articolare e intorpidimento o vellicio; valore p < 0,05). Nessun singolo item dell'ASD ha influito in maniera predominante sul punteggio ASD totale complessivo, indicando la presenza di miglioramento e stabilizzazione tra i sintomi dell'acromegalia valutati nei pazienti trattati con paltusotine, rispetto ai pazienti trattati con placebo.

La variazione media LS (± SE), dal basale alla fine del trattamento, dei sintomi più fastidiosi è stata -0,530 (± 0,360) nel gruppo paltusotine e 0,617 (± 0,381) nel gruppo placebo, con una differenza fra i trattamenti di -1,147 (IC al 95%: -2,199; -0,094) in favore di paltusotine (p nominale = 0,0335).

Il profilo di sicurezza e tollerabilità osservato è rimasto invariato (vedere paragrafo 4.8) e la durata dei benefici clinici del trattamento è stata mantenuta nei pazienti trattati per 120 settimane nello studio OLE in corso PATHFNDR-1.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Palsonify in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'acromegalia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In volontari sani, dopo una dose orale singola, il T_{max} mediano era compreso tra 1,4 e 2,0 ore (Tabella 8). Allo stato stazionario, dopo una dose di 60 mg, la media geometrica (%CV geometrico)

della C_{max} di paltusotine era 290 (67,5) ng/mL e la media geometrica (%CV geometrico) dell' AUC_{0-24} era 2 890 (63,5) ng*h/mL. Nell'analisi di farmacocinetica (PK) di popolazione, il fattore di accumulo era 1,31 per la C_{max} e 1,55 per l' AUC_{0-24} . Lo stato stazionario è stato raggiunto entro 1 settimana. La PK nei volontari sani è simile a quella osservata nei pazienti con acromegalia.

Tabella 8. Parametri di esposizione di una dose singola di paltusotine, somministrata con un digiuno post-dose di 1 ora

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

I dati sono mostrati come medie geometriche (%CV geometrico) eccetto per il T_{max} , che è mostrato come mediana (intervallo).

AUC_{0-24} = area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo dal tempo 0 a 24 ore, C_{max} = concentrazione plasmatica massima (picco); T_{max} = tempo per il raggiungimento della concentrazione plasmatica massima (picco) dopo la somministrazione del farmaco

La biodisponibilità assoluta di paltusotine compresse rivestite con film è del 51%.

Effetto del cibo sull'assorbimento orale

Rispetto alla somministrazione a digiuno, la somministrazione di paltusotine con un pasto ad alto contenuto di grassi ha ridotto l' AUC dell'85% e la C_{max} dell'81%. La somministrazione di paltusotine con un pasto a basso contenuto di grassi ha ridotto l' AUC del 72% e la C_{max} del 68% (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente (V_z/F) di paltusotine compresse rivestite con film è 406 L. Paltusotine è altamente legata alle proteine plasmatiche, sia all'albumina (> 99%) sia all' α -1-glicoproteina acida (> 98%). Il rapporto sangue-plasma era prossimo a 1.

Metabolismo

Paltusotine è metabolizzata principalmente per via epatica, tramite glucuronidazione e ossidazione. *In vitro*, la glucuronidazione è stata la via metabolica principale ed è mediata principalmente da UGT1A1 e UGT1A9. L'ossidazione era una via secondaria, catalizzata principalmente dal CYP3A4/5 con un contributo minore del CYP2D6. Paltusotine è un substrato della P-gp. Sulla base degli studi *in vitro*, non ci si aspetta che l'inibizione di UGT1A1 determini un aumento clinicamente significativo dell'esposizione a paltusotine.

Eliminazione

Dopo il raggiungimento delle concentrazioni massime, la concentrazione di paltusotine è diminuita con un'emivita terminale apparente ($t_{1/2}$) di 25,5 ore, che supporta la somministrazione una volta al giorno. La clearance apparente di paltusotine compresse rivestite con film è 11,0 L/ore.

Dopo la somministrazione orale di paltusotine radiomarcata, l'escrezione fecale è stata la via di eliminazione prevalente, con un recupero medio osservato della radioattività somministrata totale pari al 90% e al 3,9%, rispettivamente nelle feci e nelle urine. Paltusotine immodificata era un componente principale nelle feci.

Linearità

In partecipanti sani, paltusotina ha evidenziato aumenti dell'esposizione proporzionali alle dosi compresi tra 20 mg e 120 mg. Aumenti proporzionali alle dosi apparenti sono stati osservati per le concentrazioni di valle medie allo stato stazionario fino a 60 mg somministrati una volta al giorno, nei pazienti con acromegalia.

Popolazioni speciali

Età, peso corporeo, sesso, origine etnica e polimorfismo UGT1A1

Il sesso e il polimorfismo UGT1A1 non hanno un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di paltusotina. Non sono necessari adeguamenti della dose di paltusotina sulla base di questi fattori.

In base a un'analisi di PK di popolazione, l'età (290 partecipanti [92%] di età compresa tra 18 e 65 anni e 25 partecipanti anziani [8%], inclusi 20 di età compresa tra 65 e 74 anni, 5 di età compresa tra 75 e 84 anni e nessuno di età pari o superiore a 85 anni) non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di paltusotina.

In base a un'analisi di PK di popolazione, il peso corporeo (medio: 76 kg; mediano: 73 kg; intervallo interquartile: 65-85 kg; min: 45 kg; max: 138 kg) non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a paltusotina.

In base a un'analisi di PK di popolazione (196 partecipanti bianchi, 12 partecipanti neri o afroamericani, 17 partecipanti cinesi, 35 partecipanti giapponesi, 48 di altra origine etnica e 7 di origine etnica non nota), l'origine etnica non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione a paltusotina.

Compromissione epatica

In uno studio che ha confrontato partecipanti con compromissione epatica lieve, moderata o severa rispetto a partecipanti con funzionalità epatica normale, l'esposizione a paltusotina non è risultata alterata. Non è richiesto un adeguamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Poiché la clearance renale contribuisce in misura minore all'eliminazione di paltusotina nell'uomo, non sono stati effettuati studi di PK dedicati in pazienti con compromissione renale. In un'analisi di PK di popolazione che ha incluso 279 partecipanti con funzionalità renale normale (eGFR ≥ 90 mL/min), 32 con compromissione renale lieve (eGFR da 60 a < 90 mL/min) e 4 con compromissione renale moderata (eGFR da 30 a < 60 mL/min), la funzionalità renale non ha avuto un effetto significativo sull'esposizione a paltusotina. Non ci sono dati disponibili in pazienti con compromissione renale severa e in stadio terminale (eGFR < 30 mL/min).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità acuta e a dosi ripetute, farmacologia di sicurezza, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Negli studi sulla fertilità e sul primo sviluppo embrionale, condotti nei ratti a dosi fino a 500 mg/kg/die (18 volte la dose clinica di 60 mg sulla base dell'AUC), non è stato osservato alcun effetto di paltusotina sull'accoppiamento o sulla fertilità. Tuttavia, a questo livello di dose le femmine hanno presentato una riduzione del numero di corpi lutei e dei siti di impianto, nonché un aumento della perdita pre-impianto con conseguente diminuzione del numero di embrioni vivi; questi risultati non sono stati segnalati a dosi fino a 75 mg/kg/die (5 volte la dose clinica di 60 mg sulla base dell'AUC).

Gli studi dello sviluppo embriofetale, condotti in ratti e conigli con dosi fino a 500 mg/kg/die (ratto) e 75 mg/kg/die (coniglio), non hanno evidenziato effetti teratogeni (fino a 11 volte e 5,2 volte la dose clinica di 60 mg sulla base dell'AUC, rispettivamente nel ratto e nel coniglio). Nei conigli, la dose più elevata ha mostrato un aumento dell'incidenza di aborti associato a tossicità materna (riduzione dell'assunzione di cibo e perdita di peso corporeo) e una riduzione del peso corporeo fetale medio. Questo effetto non è stato osservato alla dose di 25 mg/kg/die (2,9 volte la dose clinica di 60 mg sulla base dell'AUC).

In uno studio dello sviluppo pre- e post-natale sul ratto, una riduzione del peso corporeo è stata osservata durante i periodi dello sviluppo pre-svezzamento e post-svezzamento a 500 mg/kg/die, la dose più elevata testata. Non vi sono stati effetti correlati al trattamento sulla maturazione sessuale e sulla funzione neurocomportamentale o riproduttiva dei ratti della prima generazione filiale (F1), a qualsiasi livello di dose. L'escrezione di paltusotina nel latte materno è stata dimostrata con rapporti latte-concentrazione plasmatica, a 4 ore post-somministrazione il 20° giorno di allattamento (lactation day, LD), compresi tra 2,4 e 3,8 volte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Copovidone
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Mannitolo (E 421)

Film di rivestimento

Palsonify 20 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa
Titanio diossido (E 171)
Triacetina (E 1518)
Ossido di ferro giallo (E 172)
Ossido di ferro rosso (E 172)

Palsonify 30 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa
Titanio diossido (E 171)
Triacetina (E 1518)
Ossido di ferro giallo (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) bianco, con sigillatura a induzione termica, dotato di chiusura a prova di bambino in polipropilene (PP) bianca.

Ogni flacone contiene 60 compresse rivestite con film e un essiccante in gel di silice.
Ogni confezione contiene un flacone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozzi
1083HN Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/en>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO – compresse rivestite con film da 20 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Palsonify 20 mg compresse rivestite con film
paltusotine

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di paltusotine (come paltusotine cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Ingerire le compresse intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozziilaan 201
1083HN Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2021 60 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Palsonify 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE – compresse rivestite con film da 20 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Palsonify 20 mg compresse
paltusotine

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 20 mg di paltusotine (come paltusotine cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese
60 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2021 60 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO – compresse rivestite con film da 30 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Palsonify 30 mg compresse rivestite con film
paltusotine

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di paltusotine (come paltusotine cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozziilaan 201
1083HN Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2021 60 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Palsonify 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE – compresse rivestite con film da 30 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palsonify 30 mg compresse
paltusotine

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 30 mg di paltusotine (come paltusotine cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese
60 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2021 60 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Palsonify 20 mg compresse rivestite con film **Palsonify 30 mg compresse rivestite con film** paltusotine

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Palsonify e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Palsonify
3. Come prendere Palsonify
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Palsonify
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Palsonify e a cosa serve

Palsonify contiene il principio attivo paltusotine. Funziona agendo su un recettore per un ormone naturale presente nell'organismo, chiamato somatostatina che, a sua volta, riduce la produzione di ormone della crescita da parte del tumore ipofisario.

Palsonify è usato negli adulti per il trattamento dell'acromegalia.

L'acromegalia è una condizione rara. È per lo più causata da un tumore non canceroso in una piccola ghiandola situata nel cervello (chiamata ipofisi). Questo tumore induce la ghiandola a rilasciare una quantità eccessiva di ormone della crescita (GH). Questo GH in eccesso provoca sintomi quali aumento delle dimensioni delle mani e dei piedi, mal di testa, sudorazione eccessiva, intorpidimento delle mani e dei piedi, stanchezza e dolore articolare.

Il principio attivo contenuto in Palsonify, paltusotine, blocca il rilascio di ormone della crescita da parte dell'ipofisi, legandosi ai recettori della somatostatina (target). È previsto che ciò migliori i sintomi dell'acromegalia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Palsonify

Non prenda Palsonify

- se è allergico a paltusotine o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Palsonify o durante il trattamento se:

- ha problemi al cuore: Palsonify può influire sulla velocità del battito cardiaco (vedere paragrafo 2 Altri medicinali e Palsonify).
- ha problemi alla cistifellea: Palsonify può causare la formazione di calcoli biliari (con dolore improvviso nell'area superiore destra della pancia (addome), dolore improvviso alla spalla destra o tra le scapole, ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi o feci pallide).
- soffre di diabete: Palsonify può influire sul livello di zuccheri nel sangue. Può verificarsi un aumento dei livelli di zuccheri nel sangue. Pertanto, il medico può raccomandare il monitoraggio dei livelli di zuccheri nel sangue e del trattamento del diabete (vedere paragrafo 2 Altri medicinali e Palsonify).
- ha avuto in passato una carenza di vitamina B12: i medicinali che agiscono sul recettore della somatostatina possono ridurre i livelli di vitamina B12 nel sangue; il medico potrebbe voler controllare il livello di vitamina B12 periodicamente durante il trattamento con Palsonify.

Monitoraggio durante il trattamento

I tumori dell'ipofisi che producono un eccesso di ormone della crescita e provocano acromegalia a volte si espandono, causando complicanze gravi, come problemi alla vista. Durante il trattamento con Palsonify, il medico la terrà sotto controllo per rilevare i segni e i sintomi della crescita del tumore. Nel caso in cui si evidenzino un'espansione del tumore, il medico può prescrivere un trattamento diverso.

Il medico controllerà regolarmente la funzione della tiroide durante il trattamento.

Bambini e adolescenti

Non somministri questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. Non è noto se sia sicuro o efficace in questa fascia di età.

Altri medicinali e Palsonify

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali, poiché la loro attività o i loro effetti indesiderati possono variare in caso di utilizzo concomitante con Palsonify. Se prende questi medicinali, può essere necessario che il medico ne modifichi la dose:

- medicinali chiamati beta-bloccanti (ad esempio, atenololo, metoprololo, carvedilolo, nebivololo) e glicosidi cardiaci (ad esempio, digossina), usati per il trattamento della pressione sanguigna alta o delle malattie del cuore;
- fluoxetina (un antidepressivo);
- destrometorfano (un sedativo della tosse);
- tacrolimus (un medicinale per la soppressione del rigetto del trapianto)
- insulina o altri medicinali per il trattamento del diabete.

Informi il medico se sta assumendo i seguenti medicinali, in quanto possono ridurre l'efficacia di Palsonify riducendo la quantità di Palsonify nel sangue:

- carbamazepina e fenitoina (usate per il trattamento delle crisi convulsive e dell'epilessia);
- apalutamide (usato per il trattamento del cancro della prostata);
- efavirenz (usato per il trattamento dell'HIV);
- prednisone (usato per favorire la soppressione del sistema immunitario dell'organismo);
- lansoprazolo e medicinali simili (usati per controllare o ridurre gli acidi gastrici).

Informi il medico se sta assumendo il seguente medicinale, in quanto Palsonify può ridurre l'efficacia. Se prende questo medicinale, può essere necessario che il medico ne modifichi la dose:

- ciclosporina (un medicinale per la soppressione del rigetto del trapianto, il trattamento di gravi malattie della pelle, e di infiammazione grave degli occhi e delle articolazioni).

Se non è sicuro di rientrare nei casi sopra citati, consulti il medico o il farmacista.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non deve usare Palsonify se è in corso una gravidanza.

Non è noto se Palsonify passi nel latte materno. Non allatti con latte materno durante il trattamento con Palsonify.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive (contraccezione) efficaci durante il trattamento con Palsonify.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Palsonify non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

3. Come prendere Palsonify

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Palsonify è disponibile sotto forma di compresse rivestite con film da assumere per bocca. Se è la prima volta che lei assume un medicinale per l'acromegalia, la dose iniziale raccomandata è 20 mg, assunta una volta al giorno. Se non è la prima volta che lei assume un medicinale per l'acromegalia, la dose iniziale raccomandata è 40 mg, assunta una volta al giorno.

Il medico controllerà i suoi sintomi e il livello di una sostanza chiamata fattore di crescita insulino-simile dopo almeno 2-4 settimane di trattamento, per verificare la sua risposta al trattamento. Se necessario, il medico potrà aumentare la dose fino a 60 mg, da assumere una volta al giorno.

Il medico potrà temporaneamente ridurre di 20 mg la dose in base a come lei tollera il trattamento.

Il medico potrà temporaneamente aumentare la dose di paltusotina in caso di somministrazione con altri medicinali (vedere paragrafo 2 Altri medicinali e Palsonify).

Deve ingerire le compresse intere, con un bicchiere d'acqua, a stomaco vuoto, almeno 6 ore dopo un pasto (ad esempio, dopo il digiuno notturno) e almeno 1 ora prima di un pasto.

Se prende più Palsonify di quanto deve

Se ha preso più Palsonify di quanto deve, interrompa l'assunzione del medicinale e si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

Se dimentica di prendere Palsonify

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Salti la dose dimenticata e prenda poi la dose successiva, come al solito, il giorno dopo.

Se interrompe il trattamento con Palsonify

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza consultare prima il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga al medico se si manifestano effetti indesiderati. Il medico può sospendere il trattamento con Palsonify fino al miglioramento dei sintomi e/o può ridurre la dose che lei riceve.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Diarrea

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Alto livello di glucosio nel sangue (iperglicemia)
- Appetito ridotto
- Cefalea
- Frequenza cardiaca rallentata (bradicardia sinusale)
- Mal di pancia (dolore addominale)
- Sensazione di star male (nausea)
- Fastidio addominale
- Gonfiore della pancia (distensione dell'addome)
- Vomito
- Calcoli biliari (colecistiti)
- Perdita di capelli (alopecia)
- Stanchezza

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Calcoli biliari nel dotto biliare (calcolo del dotto biliare)
- Capogiro

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Palsonify

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Nessuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Palsonify

- Il principio attivo è paltusotina (come paltusotina cloridrato).
Palsonify 20 mg compresse rivestite con film contiene 20 mg di paltusotina.
Palsonify 30 mg compresse rivestite con film contiene 30 mg di paltusotina.

- Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa: copovidone, cellulosa microcristallina, crospovidone, silice colloidale anidra, magnesio stearato, mannitolo (E 421).

Film di rivestimento:

Palsonify 20 mg compresse rivestite con film: ipromellosa, titanio diossido (E 171), triacetina (E 1518), ossido di ferro giallo (E 172), ossido di ferro rosso (E 172).

Palsonify 30 mg compresse rivestite con film: ipromellosa, titanio diossido (E 171), triacetina (E 1518), ossido di ferro giallo (E 172).

Descrizione dell'aspetto di Palsonify e contenuto della confezione

Palsonify 20 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film ovali, biconvesse, di colore rosa, di 16 mm di lunghezza e 8 mm di larghezza, con "PAL" impresso su un lato e "20" sull'altro.

Palsonify 30 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film ovali, biconvesse, di colore giallo, di 18 mm di lunghezza e 9 mm di larghezza, con "PAL" impresso su un lato e "30" sull'altro.

Palsonify 20 mg e 30 mg compresse rivestite con film sono disponibili in flaconi di plastica, dotati di chiusura a prova di bambino e sigillatura a induzione termica.

Ogni flacone contiene 60 compresse rivestite con film e un essiccante in gel di silice.
Ogni confezione contiene un flacone.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozziilaan 201
1083HN Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.