BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Palsonify 20 mg filmomhulde tabletten
Palsonify 30 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Palsonify 20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg paltusotine (als paltusotinehydrochloride).

Palsonify 30 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg paltusotine (als paltusotinehydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Palsonify 20 mg filmomhulde tabletten

Roze, biconvexe, ovale, filmomhulde tabletten, 16 mm lang en 8 mm breed, met de inscriptie ‘PAL’ op de ene zijde en ‘20’ op de andere zijde.

Palsonify 30 mg filmomhulde tabletten

Gele, biconvexe, ovale, filmomhulde tabletten, 18 mm lang en 9 mm breed, met de inscriptie ‘PAL’ op de ene zijde en ‘30’ op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Palsonify is geïndiceerd voor de medische behandeling van volwassen patiënten met acromegalie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor medisch naïeve patiënten is de aanbevolen startdosis 20 mg Palsonify via de orale weg eenmaal daags gedurende 2 weken, en indien dit goed wordt verdragen dient de dosis te worden verhoogd naar 40 mg eenmaal daags. Na 2 tot 4 weken gebruik van Palsonify 40 mg eenmaal daags kan de dosis, als 40 mg goed wordt verdragen, worden verhoogd naar 60 mg, afhankelijk van de insulineachtige groeifactor-1 (IGF-1)-spiegels of klinische tekenen en symptomen.

Voor niet-medisch naïeve patiënten is de aanbevolen startdosis 40 mg Palsonify via de orale weg eenmaal daags. Na 2 tot 4 weken gebruik van Palsonify 40 mg eenmaal daags kan de dosis,

afhankelijk van de IGF-1-spiegels of klinische tekenen en symptomen, worden verhoogd naar 60 mg eenmaal daags.

Afhankelijk van de verdraagbaarheid (zie rubriek 4.8) kan de dosis tijdelijk worden verlaagd met 20 mg. Zodra de bijwerkingen zijn verdwenen, kan paltusotine worden hervat met de vorige dosis.

Controle van de IGF-1-spiegels en beoordeling van de symptomen dient regelmatig te worden uitgevoerd naar het oordeel van de arts. Bij patiënten met een hoge IGF-1-spiegel bij aanvang kan voor normalisatie van de IGF-1-spiegels een langere behandelingsduur nodig zijn. Bij patiënten met een verhoogde IGF-spiegel (bijv. ≥ 2,5 × de bovengrens van de normaalwaarde [*upper limit of normal*, ULN]) dient met name bij medisch naïeve patiënten de verhouding tussen de voordelen en risico's van de behandeling als monotherapie regelmatiger opnieuw te worden beoordeeld.

Vergeten dosis
Als de dagelijkse dosis Palsonify is vergeten, dient de patiënt te worden verteld de vergeten dosis niet meer in te nemen en door te gaan met de volgende geplande dosis.

Geneesmiddeleninteracties

Krachtige inductor van CYP3A4/5, UGT1A1 en P-gp
In het geval van gelijktijdige toediening met krachtige inductoren (bijv. carbamazepine) dient de dosis paltusotine, afhankelijk van de IGF-1-spiegel en de veiligheid van de patiënt, te worden verhoogd naar maximaal drie keer de therapeutische dosis zonder 120 mg per dag te overschrijden (zie rubriek 4.5).

Matige of zwakke inductor van CYP3A4/P-gp
In het geval van gelijktijdige toediening met matige (bijv. efavirenz) of zwakke (bijv. prednison) inductoren kan de dosis paltusotine, afhankelijk van de IGF-1-spiegel en de veiligheid van de patiënt, worden verhoogd zonder 120 mg per dag te overschrijden (zie rubriek 4.5).

Protonpompremmer (PPI)
In het geval van gelijktijdige toediening met PPI's (bijv. lansoprazol, omeprazol) kan de dosis paltusotine, afhankelijk van de IGF-1-spiegel en de veiligheid van de patiënt, worden verhoogd naar maximaal twee keer de therapeutische dosis (zie rubriek 4.5).

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)
Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van de leeftijd (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Palsonify bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.
Dit geneesmiddel dient in zijn geheel te worden doorgeslikt met een glas water, op een lege maag, ten minste 6 uur na een maaltijd (bijv. na een nacht vasten), en ten minste 1 uur vóór een maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tumoruitbreiding

Aangezien hypofysetumoren die groeihormoon (GH) uitscheiden soms groter kunnen worden en daarbij ernstige complicaties veroorzaken (bijv. gezichtsvelddefecten), is het essentieel dat alle patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd. Als tumoruitbreiding kan worden aangetoond, kan het raadzaam zijn over te stappen op een alternatieve behandelmethode.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

De therapeutische voordelen van een verlaging van GH-spiegels en normalisatie van de concentratie IGF-1 bij vrouwelijke acromegaliepatiënten zouden mogelijk de vruchtbaarheid kunnen herstellen. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten indien nodig het advies krijgen om adequate anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met paltusotine (zie rubriek 4.6).

Cardiovasculaire afwijkingen

In klinische onderzoeken zijn tijdens behandeling met paltusotine afwijkingen in de cardiale geleiding en andere veranderingen op het ECG zoals verlenging van het PR-interval en bradycardie opgetreden (zie rubriek 4.8). Deze veranderingen op het ECG kunnen optreden bij patiënten met acromegalie. Aanpassingen van de dosis gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen met effecten zoals bradycardie (bijv. bètablokkers) kunnen nodig zijn (zie rubriek 4.5).

Galblaasgerelateerde voorvallen

Palsonify kan de contractiliteit van de galblaas remmen en de galsecretie verminderen, wat kan leiden tot galstenen of galblaasgruis. Cholelithiase en complicaties ervan zijn gemeld tijdens het gebruik van paltusotine (zie rubriek 4.8). Indien complicaties van cholelithiase worden vermoed, dienen deze te worden geëvalueerd en een geschikte behandeling te worden gestart en dient bij het bepalen of de behandeling met paltusotine al dan niet moet worden voortgezet, rekening te worden gehouden met de baten-risicoverhouding.

Glucosemetabolisme

Vanwege het effect op GH, glucagon en insuline kan paltusotine invloed hebben op de glucoseregulatie. Bij patiënten die in klinische onderzoeken met Palsonify werden behandeld, werd hyperglykemie gemeld (zie rubriek 4.8). De bloedglucosespiegels dienen te worden gemonitord wanneer de behandeling met Palsonify wordt gestart of de dosis wordt gewijzigd, en de behandeling met antidiabetica dient daaraan te worden aangepast (zie rubriek 4.5).

Afwijkingen van de schildklierfunctie

Somatostatineanalogen kunnen de afgifte van thyroïdstimulerend hormoon (TSH) onderdrukken, wat kan leiden tot hypothyreoïdie. Regelmatige beoordeling van de schildklierfunctie (TSH en totaal en/of vrij T4) wordt aanbevolen tijdens de behandeling met paltusotine (zie rubriek 4.5).

Voeding

Bij sommige patiënten kunnen somatostatineanalogen de absorptie van voedingsvetten veranderen.

Vitamine B12-tekort

Verlaagde vitamine B12-spiegels zijn waargenomen bij patiënten die met somatostatineanalogen werden behandeld. Indien klinisch aangewezen dienen de vitamine B12-spiegels tijdens de behandeling met Palsonify te worden gemonitord.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Middelen die de plasmaconcentratie van paltusotine kunnen verlagen

Krachtige inductoren van meerdere enzymen en eiwittransporters (CYP3A4/5, UGT1A1 en P-gp)
In een klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen is aangetoond dat carbamazepine, een krachtige inductor van CYP3A4/5, UGT1A1 en P-gp, na toediening van 60 mg paltusotine, de C_{max} en AUC van paltusotine met respectievelijk ongeveer 40% en 70% deed afnemen. Gelijktijdige toediening van paltusotine met krachtige inductoren kan daarom de therapeutische respons verminderen.

In het geval van gelijktijdige toediening met krachtige inductoren (bijv. carbamazepine) dient de dosis paltusotine, afhankelijk van de IGF-1-spiegel en de veiligheid van de patiënt, te worden verhoogd naar maximaal drie keer de therapeutische dosis zonder 120 mg per dag te overschrijden (zie rubriek 4.2).

Matige of zwakke inductoren van CYP3A4/P-gp
Gebaseerd op de waargenomen afname van 70% van de blootstelling aan paltusotine na een krachtige inductor (carbamazepine), wordt na een matige of zwakke inductor een kleinere afname van de blootstelling verwacht. Gelijktijdige toediening van paltusotine met een matige (bijv. efavirenz) of zwakke (bijv. prednison) CYP3A4-/P-gp-inductor kan daarom de therapeutische respons verminderen en er kan een dosisaanpassing nodig zijn, al naargelang de klinische respons.

In het geval van gelijktijdige toediening met matige (bijv. efavirenz) of zwakke (bijv. prednison) CYP3A4-/P-gp-inductoren kan de dosis paltusotine, afhankelijk van de IGF-1-spiegel en de veiligheid van de patiënt, worden verhoogd zonder 120 mg per dag te overschrijden (zie rubriek 4.2).

Protonpompremmers
In een klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen is aangetoond dat PPI's dosisafhankelijke afnames van de AUC van paltusotine van ongeveer 20% en 40% veroorzaakten na een dosis paltusotine van respectievelijk 20 mg en 60 mg.

Gelijktijdige toediening van paltusotine met PPI's liet een dosisafhankelijke vermindering van de blootstelling aan paltusotine zien. Daarom kan de therapeutische respons verminderen en kan er een dosisaanpassing nodig zijn, al naargelang de klinische respons.

In het geval van gelijktijdige toediening met PPI's (bijv. lansoprazol, omeprazol) kan de dosis paltusotine, afhankelijk van de IGF-1-spiegel en de veiligheid van de patiënt, worden verhoogd naar twee keer de therapeutische dosis (zie rubriek 4.2).

Ciclosporine
In een klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen is aangetoond dat de blootstelling aan paltusotine na toediening van 200 mg ciclosporine met een factor ≤ 2 was toegenomen. Aanpassing van de dosis paltusotine is niet nodig.

Effecten van paltusotine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Ciclosporine
In een klinisch onderzoek dat werd uitgevoerd met gezonde proefpersonen veroorzaakte 40 mg paltusotine een afname van ongeveer 50% en 35% van respectievelijk de C_{max} en de AUC in volbloed. Gelijktijdige toediening van paltusotine met ciclosporine leidde tot een daling in de biologische beschikbaarheid van ciclosporine.

Het kan nodig zijn de dosis ciclosporine aan te passen om de therapeutische concentratie in stand te houden. De aanbevolen therapeutische geneesmiddelmonitoring voor ciclosporine dient te worden gevolgd.

CYP3A4-substraten
In een klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen veroorzaakte 60 mg paltusotine een toename van de AUC van midazolam, een CYP3A4-substraat, van ongeveer 30%. Dosisaanpassingen voor CYP3A4-substraten met een bredere therapeutische breedte zijn niet nodig. Voorzichtigheid en gepaste regelmatige controle worden aanbevolen als paltusotine gelijktijdig wordt toegediend met een CYP3A4-substraat met een smalle therapeutische breedte (bijv. tacrolimus).

CYP2D6-substraten
In vitro is paltusotine een remmer van CYP2D6 (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid is geboden als paltusotine gelijktijdig wordt toegediend met een CYP2D6-substraat (bijv. carvedilol, nebivolol, metoprolol, fluoxetine of dextromethorfan). Er is geen klinisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd. Dosisaanpassingen voor CYP2D6-substraten zijn niet nodig.

P-gp-substraten
In vitro is paltusotine een remmer van P-gp (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid is geboden als paltusotine gelijktijdig wordt toegediend met een P-gp-substraat met een smalle therapeutische breedte (bijv. digoxine). Er is geen klinisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd. Dosisaanpassingen voor P-gp-substraten zijn niet nodig.

Metformine
In een klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen is aangetoond dat gelijktijdige toediening van metformine en paltusotine leidde tot een afname van de blootstelling aan metformine van 22% en van de C_{max} van 39%. Het klinische resultaat wordt als relevant beschouwd omdat dit resultaat niet wordt verwacht op basis van de *in vitro* bevinding van MATE-remming door paltusotine. Niettemin wordt de verandering in de blootstelling aan metformine niet als klinisch significant beschouwd. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig.

Farmacodynamische interacties

Antidiabetica
Bij gelijktijdige toediening van paltusotine kunnen dosisaanpassingen van insuline en antidiabetica nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Cardiovasculaire geneesmiddelen
Dosisaanpassing van geneesmiddelen met bradycardie als effect, zoals bètablokkers, calciumantagonisten of middelen om de vocht- en elektrolytenbalans te reguleren, kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Schildklierhormoonsubstitutietherapie
Somatostatineanalogen kunnen invloed hebben op de schildklierfunctie (zie rubriek 4.4). Omdat dit kan leiden tot een schildklierstoornis, wordt tijdens gelijktijdige schildklierhormoonsubstitutietherapie controle van de schildklierfunctie en klinische controle aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van paltusotine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten bij blootstelling bij de mens wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).
Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Palsonify te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of paltusotine/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat paltusotine/metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Palsonify.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van paltusotine op de vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. Hoewel in dieronderzoek geen effecten op het paren of de vruchtbaarheid werden vastgesteld, werden bij vrouwtjesratten veranderingen in de reproductieparameters gemeld (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Palsonify heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Gastro-intestinale symptomen van diarree (18%), buikpijn (7%), nausea (5%) en abdominaal ongemak (3%) waren de vaakst gemelde bijwerkingen met paltusotine.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van paltusotine werd geëvalueerd bij 169 volwassenen met acromegalie in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken.

In alle fase 2-, fase 3- en open-label verlengingsonderzoeken (OLE-onderzoeken) naar acromegalie werden in totaal 233 patiënten blootgesteld aan paltusotine. De mediane duur van de behandeling met paltusotine bij patiënten met acromegalie bedroeg 65,4 weken (spreiding: 0,7 tot 244,3 weken).

De bijwerkingen worden vermeld volgens de MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie, volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	**Bijwerking**	**Frequentie**
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie	Vaak
	Verminderde eetlust	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Duizeligheid	Soms
Hartaandoeningen	Sinusbradycardie[a]	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak
	Buikpijn	Vaak
	Nausea	Vaak
	Abdominaal ongemak	Vaak
	Abdominale distensie	Vaak
	Braken	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Cholelithiase	Vaak
	Galwegsteen	Soms

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Vaak

[a] Sinusbradycardie omvat de voorkeurstermen: sinusbradycardie en bradycardie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bradycardie
Voorvallen van bradycardie traden op bij 6% van de patiënten die met paltusotine werden behandeld, waren asymptomatisch en leidden niet tot stopzetting van het geneesmiddel. De voorvallen traden op bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van bradycardie, traden op in de eerste drie maanden van de behandeling en er was geen duidelijk verband met de dosis. De gemiddelde daling in de hartslag was 6 slagen per minuut (bpm) (zie rubriek 4.4).

Galblaasgerelateerde bijwerkingen
In gerandomiseerde onderzoeken trad cholelithiase op tussen de 6 en 9 maanden na aanvang van de behandeling met paltusotine. Bij alle patiënten die in het klinische ontwikkelingsprogramma werden blootgesteld aan paltusotine, trad cholelithiase op bij 4,7% en galwegsteen bij 0,4%. Bij patiënten die niet eerder met somatostatinereceptorliganden waren behandeld, werd cholelithiase gemeld bij 8,3% (2/24) van de patiënten. Geen van de patiënten stopte met het gebruik van paltusotine als gevolg van cholelithiase (zie rubriek 4.4).

Maag-darmstelselaandoeningen
De meeste gastro-intestinale bijwerkingen traden op binnen de eerste twee maanden na aanvang van de behandeling met paltusotine, geen van alle was ernstig en ze hadden een mediane duur van 4 tot 12 dagen. De meeste bijwerkingen waren licht, geen van alle was ernstig en ze verbeterden bij een voortgezette behandeling. Er waren geen stopzettingen vanwege gastro-intestinale bijwerkingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de effecten van overdosering en er zijn geen gevallen van overdosering met paltusotine waargenomen. Dieronderzoeken duiden erop dat bradycardie of hypertensie het gevolg kunnen zijn van overdosering. Als overdosering wordt vermoed, dient bij de behandeling van overdosering met een geneesmiddel dat bradycardie kan veroorzaken een ondersteunende behandeling te worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hypofyse- en hypothalamushormonen en -analogen, ATC-code: H01CB06

Werkingsmechanisme

Net zoals het natuurlijke hormoon somatostatine (SST) vertoont paltusotine een krachtige onderdrukking van de GH- en IGF-1-secretie. Paltusotine oefent zijn farmacologische activiteit uit via

zeer selectieve binding (> 4.000-voudig) aan somatostatinereceptor 2 (SST2) en vertoont weinig of geen affiniteit voor andere SST-receptorsubtypes. Paltusotine remt ophoping van cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) via activatie van humaan SST2 met een gemiddelde geneesmiddel (agonist)-concentratie die resulteert in een half-maximale respons (EC_{50}) van 0,25 nM.

Farmacodynamische effecten

Paltusotine vermindert de IGF-1- en GH-spiegels bij patiënten met acromegalie aanzienlijk en normaliseert ze in veel gevallen.

Cardiale elektrofysiologie
Bij 4,6 keer de blootstelling aan de therapeutische dosis van 60 mg paltusotine werd geen klinisch significante verlenging van het QTc-interval waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van paltusotine voor de medische behandeling van volwassenen met acromegalie werd vastgesteld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken met parallelle groepen (PATHFNDR-2 en PATHFNDR-1).

Onderzoek PATHFNDR-2
In dit 24 weken durende onderzoek (PATHFNDR-2) werden 111 patiënten met acromegalie opgenomen die geen medische behandeling kregen en die bij de randomisatie biochemisch niet onder controle waren. De patiënten waren ofwel niet eerder medisch behandeld of hadden geen behandeling binnen de 4 maanden voorafgaand aan de screening (niet medisch behandeld), of kregen somatostatinereceptorligandmonotherapie met octreotide of lanreotide tijdens de screening en hadden een wash-outperiode achter de rug (wash-out). De IGF-1-spiegels moesten ≥ 1,3 keer de ULN zijn voor degenen die niet medisch waren behandeld en ≥ 1,1 × ULN met een stijging in IGF-1 van ten minste 30% tijdens de screeningsperiode voor de wash-outpatiënten. De patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met paltusotine (N=54) of placebo (N=57) gedurende de 24 weken durende behandelingsperiode. De startdosis was 20 mg/dag gedurende 2 weken en bij het bezoek in week 2 kon de dosis na bevestiging van de verdraagbaarheid worden verhoogd naar 40 mg/dag. In week 6 kon de dosis worden verhoogd naar 60 mg eenmaal daags, als de verdraagbaarheid van de dosis van 40 mg aanvaardbaar was en afhankelijk van de biochemische controle en als de IGF-1 in week 4 > 0,9 × ULN bedroeg. Als de dosis niet werd verdragen, was verlaging van de dosis op elk moment tijdens de gerandomiseerde controlefase van het onderzoek toegestaan. Na week 12 bleef de dosis hetzelfde tot het einde van de gerandomiseerde, gecontroleerde periode van het onderzoek (week 24).

Drieënvijftig procent (53%) van de patiënten was vrouw, 52% was blank, 31% Aziatisch, 3% negroïde of Afro-Amerikaans, 9% overig en van 5% was het ras niet bekend. De gemiddelde leeftijd op het moment van opname in het onderzoek was 47 jaar (9% was ≥ 65 jaar). De gemiddelde tijd sinds de diagnose van acromegalie was 87 maanden en 89% van de patiënten had een hypofyseoperatie ondergaan binnen gemiddeld 75 maanden vóór de deelname aan het onderzoek. De algehele gemiddelde IGF-1-uitgangswaarde was 2,3 × ULN bij de patiënten die niet medisch waren behandeld en 1,5 × ULN bij de wash-outpatiënten.

Er werd voldaan aan het primaire eindpunt: 55,6% van de patiënten met paltusotine bereikte biochemische controle (IGF-1-spiegel ≤ 1,0 × ULN) in week 24, vergeleken met 5,3% van de patiënten met placebo (p-waarde < 0,0001).

Naast het bereiken van het primaire eindpunt zorgde paltusotine voor statistisch significante (p-waarde < 0,0001) verlagingen van IGF-1 naar normale waarden bij zowel de patiënten zonder medische behandeling (42,5%) als bij de wash-outpatiënten (92,9%), vergeleken met de placebopatiënten, ongeacht de eerdere behandelingsgeschiedenis (tabel 2).

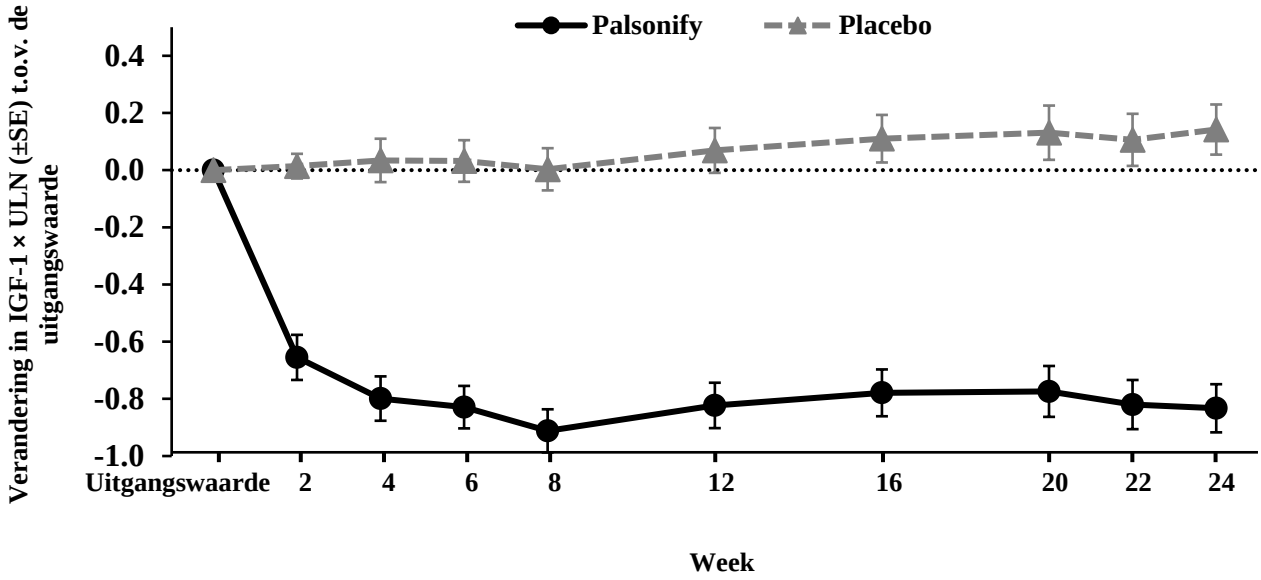
Een analyse van de verandering in IGF-1 in week 24 ten opzichte van de uitgangswaarde liet zien dat, hoewel de gemiddelde IGF-1 × ULN-uitgangswaarden in de paltusotinegroep en de placebogroep overeenkwamen (respectievelijk 2,0 en 2,2), paltusotine resulteerde in een statistisch significant verschil (p-waarde < 0,0001) vergeleken met de placebopatiënten bij alle patiënten, zowel in de groep zonder medische behandeling als in de wash-outgroep (tabel 2).

Tabel 2: PATHFNDR-2-onderzoek: totale werkzaamheidsresultaten op basis van IGF-1-waarden

IGF-1-normalisatie	**paltusotine (N=54)**	**placebo (N=57)**	**p-waarde**
Percentage patiënten dat IGF-1-waarde ≤ 1,0 × ULN bereikte in week 24, n (%)	30 (55,6%)	3 (5,3%)	< 0,0001
Niet medisch behandeld of eerder behandeld, n/N (%)	17/40 (42,5%)	1/42 (2%)	< 0,0001
Medisch naïef, n/N (%)	5/22 (22,7%)	1/24 (4,2%)	0,1509
Eerder behandeld, n/N (%)	12/18 (66,7%)	0/18 (0)	< 0,0001
Wash-out, n/N (%)	13/14 (92,9%)	2/15 (13,3%)	< 0,0001
Verandering in IGF-1 t.o.v. de uitgangswaarde	**paltusotine (N=54)**	**placebo (N=57)**	**p-waarde**
Verandering in IGF-1 (× ULN) in week 24 t.o.v. de uitgangswaarde, LS-gemiddelde (SE)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	< 0,0001
Niet medisch behandeld of eerder behandeld, LS-gemiddelde (SE)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	< 0,0001
Medisch naïef, LS-gemiddelde (SE)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	< 0,0001
Eerder behandeld, LS-gemiddelde (SE)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	< 0,0001
Wash-out, LS-gemiddelde (SE)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	< 0,0001

De IGF-1 in week 24 is gebaseerd op het gemiddelde van de laatste 2 metingen van de IGF-1 in week 22 en 24. Als een van de twee laatste IGF-1-metingen ontbrak, werd één waarde gebruikt. Week 24 is het einde van het gerandomiseerde, gecontroleerde gedeelte van het onderzoek; als een patiënt een reddingsbehandeling kreeg, werd de laatste beoordeling van vóór die behandeling gebruikt.
IGF-1 = insulineachtige groeifactor-1, LS = kleinste kwadraten, SE = standaardfout,
ULN = bovengrens van normaal.

Behandeling met paltusotine resulteerde 4 weken na aanvang van de behandeling in een daling van IGF-1 van ongeveer 37% en deze bleef tot en met het einde van de behandelingsperiode behouden (figuur 1).



Figuur 11: PATHFNDR-2-onderzoek: verandering in LS-gemiddelde (±SE) IGF-1 (× ULN) ten opzichte van de uitgangswaarde per bezoek voor alle patiënten
De populatie bestaat uit alle gerandomiseerde patiënten, gebaseerd op de multipele-imputatiemethode.
IGF-1 = insulineachtige groeifactor-1, LS = kleinste kwadraten, SE = standaardfout,
ULN = bovengrens van normaal.

Een analyse van de tijd tot respons vanaf de randomisatie toonde aan dat 59% van de met paltusotine behandelde patiënten normalisatie van IGF-1 bereikte, vergeleken met 9% in de met placebo behandelde groep tijdens het onderzoek. De meeste gevallen van IGF-1-normalisatie deden zich voor tijdens de eerste 4 weken van de behandeling. Deze resultaten komen overeen met de analyse van het primaire eindpunt, waaruit blijkt dat de respons bij de meeste met paltusotine behandelde patiënten behouden blijft tot en met het einde van week 24.

Tabel 3: PATHFNDR-2-onderzoek: percentage patiënten met IGF-1 < 1,3 × ULN

IGF-1 < 1,3 × ULN	**paltusotine (N=54)**	**placebo (N=57)**	**p-waarde**
Percentage patiënten dat een IGF-1-waarde < 1,3 × ULN bereikte in week 24, n (%)	36 (66,7%)	8 (14%)	< 0,0001
Niet medisch behandeld of eerder behandeld, n/N (%)	22/40 (55%)	4/42 (9,5%)	< 0,0001
Medisch naïef, n/N (%)	8/22 (36,4%)	2/24 (8,3%)	0,0495
Eerder behandeld, n/N (%)	14/18 (77,8%)	2/18 (11,1%)	0,0001
Wash-out, n/N (%)	14/14 (100%)	4/15 (26,7%)	< 0,0001

De IGF-1 in week 24 is gebaseerd op het gemiddelde van de laatste 2 metingen van de IGF-1 in week 22 en 24. Als een van de twee laatste IGF-1-metingen ontbrak, werd één waarde gebruikt.
Week 24 is het einde van het gerandomiseerde, gecontroleerde gedeelte van het onderzoek; als een patiënt een reddingsbehandeling kreeg, werd de laatste beoordeling van vóór die behandeling gebruikt.
IGF-1 = insulineachtige groeifactor-1, ULN = bovengrens van normaal.

In overeenstemming met het werkingsmechanisme van paltusotine werden de GH-streefwaarden van < 1,0 ng/ml bereikt bij 57,4% van de met paltusotine behandelde patiënten, vergeleken met 17,5% van de met placebo behandelde patiënten (p-waarde <0,0001) in week 24 (tabel 4).

Tabel 4: PATHFNDR-2-onderzoek: percentage patiënten met GH < 1,0 × ULN

GH < 1,0 × ULN	**paltusotine (N=54)**	**placebo (N=57)**	**p-waarde**
Percentage patiënten dat GH < 1,0 × ULN bereikte in week 22, n (%)	31 (57,4%)	10 (17,5%)	< 0,0001
Niet medisch behandeld of eerder behandeld, n/N (%)	21/40 (52,5%)	3/42 (7,1%)	< 0,0001
Medisch naïef, n/N (%)	8/22 (36,4%)	1/24 (4,2%)	0,0148
Eerder behandeld, n/N (%)	13/18 (72,2%)	2/18 (11,1%)	0,0005
Wash-out, n/N (%)	10/14 (71,4%)	7/15 (46,7%)	0,3297

GH = groeihormoon, ULN = bovengrens van normaal.

In het PATHFNDR-2-onderzoek werd de ernst van 7 klinische symptomen van acromegalie (hoofdpijn, gewrichtspijn, zweten, vermoeidheid, zwakheid in de benen, zwelling, en een doof of tintelend gevoel) gemeten met behulp van het dagboek voor symptomen van acromegalie (*acromegaly symptoms diary*, ASD), met voor elk symptoom een score van 0 (geen symptomen) tot 10 (ergste symptomen). Een voorlopig drempelbereik ter karakterisering van een betekenisvolle interindividuele verandering voor de totale ASD is een verandering van -4 tot -6 punten voor verbetering of verslechtering op een totale score van 70. Bij de aanvang van het onderzoek hadden de patiënten lichte tot matige symptomen. De verandering in de totale ASD-score in week 24 ten opzichte van de uitgangsscore laat een statistisch significante verbetering van -2,669 zien voor de met paltusotine behandelde patiënten, vergeleken met een verslechtering van 2,754 voor de met placebo behandelde patiënten (p-waarde = 0,0039). Bij de patiënten zonder medische behandeling of eerder behandelde patiënten die paltusotine kregen vertoonde de ASD-score een verbetering van -4,187, vergeleken met een verslechtering van 0,163 bij de met placebo behandelde patiënten. Bij de wash-outpatiënten vertoonden degenen die paltusotine kregen een verbetering van -1,610, vergeleken met een verslechtering van 5,777 voor degenen die placebo kregen (tabel 5).

Tabel 5: PATHFNDR-2-onderzoek: verandering in totale ASD-score in week 24 ten opzichte van de uitgangsscore

	paltusotine (N=54)	**placebo (N=57)**	**Verschil tussen de behandelingen (95%-BI)**	**p-waarde**
Verandering in totale ASD-score in week 24 ten opzichte van de uitgangsscore				
LS-gemiddelde (SE)	-2,669 (±1,422)	2,754 (±1,364)	-5,423 (-9,070; -1,776)	0,0039
Niet medisch behandeld of eerder behandeld	-4,187 (±1,605)	0,163 (±1,565)	-4,349 (-8,831; 0,132)	0,0570
Medisch naïef	-3,189 (±1,976)	2,669 (±1,848)	-5,868 (-11,336; -0,380)	0,0367
Eerder behandeld	-5,344 (±2,547)	-3,381 (±2,621)	-1,963 (-9,44; 5,518)	0,5967
Wash-out	-1,610 (±2,209)	5,777 (±2,054)	-7,387 (-13,638; -1,137)	0,0224

Week 24 is het einde van het gerandomiseerde, gecontroleerde gedeelte van het onderzoek; als een patiënt een reddingsbehandeling kreeg, werd de laatste beoordeling van vóór die behandeling gebruikt. De totale ASD-uitgangsscore is de som van het wekelijkse gemiddelde op of vóór dag 1 en de totale ASD-score na aanvang van het onderzoek is de som van het wekelijkse gemiddelde op of vóór de geplande bezoekdatum, inclusief de datum van het bezoek, voor 7 symptomen (hoofdpijn, gewrichtspijn, zweten, vermoeidheid, zwakheid in de benen, zwelling, en een doof of tintelend gevoel). De gemiddelde totale ASD-uitgangsscore was 17,48 in de paltusotinegroep en 15,54 in de placebogroep.
ASD = dagboek voor symptomen van acromegalie (*acromegaly symptoms diary*),
BI = betrouwbaarheidsinterval, LS = kleinste kwadraten, SE = standaardfout.

De resultaten voor verandering in de ASD-score voor afzonderlijke symptomen in week 24 ten opzichte van de uitgangsscore lieten voor alle patiënten en voor alle 7 symptomen een trend ten gunste van paltusotine zien, waarvan er 5 statistisch significant waren (hoofdpijn, zweten, vermoeidheid, zwakheid in de benen, zwelling; $p<0,05$).

De verandering in LS-gemiddelden (±SE) van de hinderlijkste symptomen aan het einde van de behandeling ten opzichte van het begin van de behandeling bedroeg -0,553 (±0,4219) in de paltusotinegroep en 0,357 (±0,3770) in de placebogroep, met een verschil tussen de behandelingen van -0,910 (95%BI: -1,976; 0,157) ten gunste van paltusotine (nominale p=0,0935).

Het waargenomen veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel bleef onveranderd (zie rubriek 4.8) en de klinische behandelingsvoordelen bleven behouden bij de patiënten die in het lopende OLE-gedeelte van het PATHFNDR-2-onderzoek 120 weken paltusotine toegediend kregen.

Onderzoek PATHFNDR-1
In dit 36 weken durende onderzoek (PATHFNDR-1) werden 58 patiënten opgenomen die biochemisch onder controle waren bij het gebruik van injecteerbare somatostatinereceptorligandtherapie met depot-octreotide of -lanreotide. Alle patiënten moesten biochemisch onder controle zijn (gedefinieerd als IGF-1-waarden ≤ 1,0 × ULN) tijdens de screening en bij de randomisatie. De patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met paltusotine (N=30) of placebo (N=28) gedurende de 36 weken durende behandelingsperiode. De dosis kon worden verhoogd van 40 mg naar maximaal 60 mg, afhankelijk van de IGF-1-waarde, of verlaagd, afhankelijk van de verdraagbaarheid. Na week 24 werd de dosis paltusotine gehandhaafd tot het einde van de gerandomiseerde, gecontroleerde periode (week 36).

Vijfenvijftig procent (55%) van de patiënten was vrouw, 72% was blank, 3% Aziatisch, 5% negroïde of Afro-Amerikaans, 12% overig en van 7% was het ras niet bekend. De gemiddelde leeftijd op het moment van opname in het onderzoek was 55 jaar (28% was ≥ 65 jaar). De gemiddelde duur sinds de diagnose van acromegalie was 155 maanden en 86% van de patiënten had een hypofyseoperatie ondergaan binnen gemiddeld 138 maanden vóór de deelname aan het onderzoek. De gemiddelde IGF-1-uitgangswaarde was 0,83 × ULN met een gemiddelde GH-uitgangswaarde van 0,90 ng/ml. Van de in het onderzoek opgenomen patiënten was 59% eerder behandeld met octreotide en 41% eerder behandeld met lanreotide. De meeste patiënten die in het onderzoek waren opgenomen, gebruikten vóór de screening middelhoge of hoge doses van een goedgekeurde somatostatinereceptorligandtherapie.

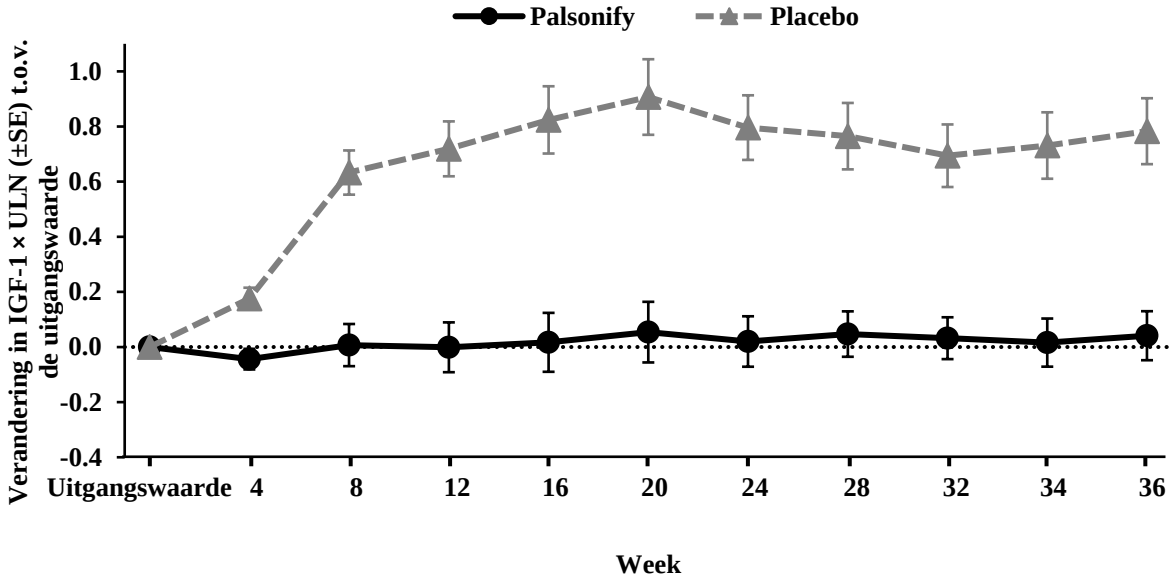
Er werd voldaan aan het primaire eindpunt, waarbij 83,3% van de met paltusotine behandelde patiënten biochemisch onder controle bleef (IGF-1-waarde ≤ 1,0 × ULN) in week 36, vergeleken met 3,6% van de met placebo behandelde patiënten (tabel 6).

Tabel 6: PATHFNDR-1-onderzoek: totale werkzaamheidsresultaten op basis van IGF-1-waarden

IGF-1-normalisatie	**paltusotine (N=30)**	**placebo (N=28)**	**p-waarde**
Percentage patiënten dat de respons in IGF-1 in week 36 behield (≤ 1,0 × ULN), n (%)	25 (83,3%)	1 (3,6%)	< 0,0001
Verandering in IGF-1 t.o.v. de uitgangswaarde	**paltusotine (N=30)**	**placebo (N=28)**	**p-waarde**
Verandering in IGF-1 (× ULN) in week 36 ten opzichte van de uitgangswaarde, LS-gemiddelde (SE)	0,042 (±0,093)	0,833 (±0,096)	< 0,0001

Week 36 is het einde van het gerandomiseerde, gecontroleerde gedeelte van het onderzoek; als een patiënt een reddingsbehandeling kreeg, werd de laatste beoordeling van vóór die behandeling gebruikt.
IGF-1 = insulineachtige groeifactor-1, LS = kleinste kwadraten, SE = standaardfout,
ULN = bovengrens van normaal.

Paltusotine liet stabiele IGF-1-waarden zien bij patiënten die overstapten van eerdere somatostatinereceptorligandtherapie, die behouden bleven tot en met het einde van de 36 weken durende behandelingsperiode (IGF-1 × ULN: 0,04±0,093). Daarentegen vertoonden de patiënten die waren gerandomiseerd naar placebo een stijging in de IGF-waarden (IGF-1 × ULN: 0,83±0,096) in week 36 en was het verschil tussen de groepen aan het einde van de behandelingsperiode statistisch significant (p-waarde < 0,0001) (Figuur 2).



Figuur 2: PATHFNDR-1-onderzoek: verandering in LS-gemiddelde (±SE) IGF-1 (× ULN) ten opzichte van de uitgangswaarde per bezoek voor alle patiënten

De populatie bestaat uit alle gerandomiseerde patiënten, gebaseerd op de multipele-imputatiemethode.
IGF-1 = insulineachtige groeifactor-1, LS = kleinste kwadraten, SE = standaardfout,
ULN = bovengrens van normaal.

In week 34 waren de streef-GH-waarden van < 1,0 ng/ml bij de met paltusotine behandelde patiënten behouden gebleven bij 87% van de patiënten die onder controle waren bij aanvang van het onderzoek, vergeleken met 28% bij de met placebo behandelde patiënten (p-waarde < 0,0003).

In het PATHFNDR-1-onderzoek werd de ernst van 7 klinische symptomen van acromegalie (hoofdpijn, gewrichtspijn, zweten, vermoeidheid, zwakheid in de benen, zwelling, en een doof of tintelend gevoel) gemeten met behulp van het ASD. Een voorlopig drempelbereik ter karakterisering van een betekenisvolle interindividuele verandering in de totale ASD is een verandering van -4 tot -6 punten voor verbetering of verslechtering op een totale score van 70. Bij de aanvang van het onderzoek hadden de patiënten lichte tot matige symptomen. De verandering in de totale ASD-score in week 36 ten opzichte van de uitgangsscore liet een verbetering van -0,606 zien voor de met paltusotine behandelde patiënten, vergeleken met een verslechtering van 4,558 voor de met placebo behandelde patiënten (p-waarde = 0,0216) (tabel 7).

Tabel 7: PATHFNDR-1-onderzoek: verandering in totale ASD-score in week 36 ten opzichte van de uitgangsscore

	paltusotine (N=30)	**placebo (N=28)**	**Verschil tussen de behandelingen (95%-BI)**	**p-waarde**
Verandering in totale ASD-score in week 36 ten opzichte van de uitgangsscore				
LS-gemiddelde (SE)	-0,606 (±1,504)	4,558 (±1,593)	-5,164 (-9,536; -0,792)	0,0216

Week 36 is het einde van het gerandomiseerde, gecontroleerde gedeelte van het onderzoek; als een patiënt een reddingsbehandeling kreeg, werd de laatste beoordeling van vóór die behandeling gebruikt. De totale ASD-uitgangsscore is de som van het wekelijkse gemiddelde op of vóór dag 1 en de totale ASD-score na aanvang van het onderzoek is de som van het wekelijkse gemiddelde op of vóór de geplande bezoekdatum, inclusief de datum van het bezoek, voor 7 symptomen (hoofdpijn, gewrichtspijn, zweten, vermoeidheid, zwakheid in de benen, zwelling, en een doof of tintelend gevoel). De gemiddelde totale ASD-uitgangsscore was 13,21 in de paltusotinegroep en 10,86 in de placebogroep.
ASD = dagboek voor symptomen van acromegalie (*acromegaly symptoms diary*),
BI = betrouwbaarheidsinterval, LS = kleinste kwadraten, SE = standaardfout.

De resultaten voor verandering in de ASD-score voor afzonderlijke symptomen in week 36 ten opzichte van de uitgangsscore lieten voor alle 7 symptomen een trend ten gunste van paltusotine zien, waarvan er 2 statistisch significant waren (gewrichtspijn en een doof of tintelend gevoel; p-waarde < 0,05). Geen enkel afzonderlijk ASD-symptoom had een overheersende invloed op de totale ASD-score, wat wijst op verbetering en stabilisatie van de acromegaliesymptomen die werden geëvalueerd bij de met paltusotine behandelde patiënten, vergeleken met de met placebo behandelde patiënten.

De verandering in LS-gemiddelden (±SE) van de hinderlijkste symptomen aan het einde van de behandeling ten opzichte van het begin van de behandeling bedroeg -0,530 (±0,360) in de paltusotinegroep en 0,617 (±0,381) in de placebogroep, met een verschil tussen de behandelingen van -1,147 (95%BI: -2,199; -0,094) ten gunste van paltusotine (nominale p=0,0335).

Het waargenomen veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel bleef onveranderd (zie rubriek 4.8) en de klinische behandelingsvoordelen bleven behouden bij de patiënten die in het lopende OLE-gedeelte van het PATHFNDR-1-onderzoek 120 weken paltusotine toegediend kregen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Palsonify in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van acromegalie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij gezonde vrijwilligers varieerde de mediane T_{max} na een enkelvoudige orale dosis van 1,4 tot 2,0 uur (tabel 8). Na een dosis van 60 mg bedroeg de geometrisch gemiddelde (geometrisch CV%) C_{max} van paltusotine bij steady-state 290 (67,5) ng/ml en de geometrisch gemiddelde (geometrisch CV%) AUC_{0-24} 2.890 (63,5) ng*u/ml. In de farmacokinetische (PK) populatieanalyse bedroegen de accumulatieratio's 1,31 voor de C_{max} en 1,55 voor de AUC_{0-24}. De steady-state wordt bereikt na 1 week. De PK bij gezonde vrijwilligers is vergelijkbaar met die bij patiënten met acromegalie.

Tabel 8: Blootstellingsparameters van een enkelvoudige dosis paltusotine bij toediening met 1 uur vasten na de dosis

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

De gegevens worden weergegeven als geometrische gemiddelden (geometrisch CV%), behalve voor de T_{max}, die wordt weergegevens als mediaan (spreiding).
AUC_{0-24} = oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van 0 tot 24 uur, C_{max} = maximale (piek) plasmaconcentratie van het geneesmiddel, T_{max} = tijd om de maximale (piek) plasmaconcentratie te bereiken na toediening van het geneesmiddel

De absolute biologische beschikbaarheid van paltusotine filmomhulde tabletten is 51%.

Effect van voedsel op orale absorptie
Vergeleken met toediening in nuchtere toestand zorgde toediening van paltusotine met een vetrijke maaltijd voor 85% afname van de AUC en 81% afname van de C_{max}. Toediening van paltusotine met een vetarme maaltijd zorgde voor 72% afname van de AUC en 68% afname van de C_{max} (zie rubriek 4.2).

Distributie

Het schijnbare distributievolume (Vz/F) van paltusotine filmomhulde tabletten is 406 l. Paltusotine wordt in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten, zowel aan albumine (> 99%) als aan α-1-zuur glycoproteïne (> 98%). De bloed-plasmaverhouding was bijna 1.

Biotransformatie

Paltusotine wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever via glucuronidering en oxidatie. *In vitro* was glucuronidering de belangrijkste route van omzetting, voornamelijk gemedieerd door UGT1A1 en UGT1A9. Oxidatie was een secundaire route en werd voornamelijk gekatalyseerd door CYP3A4/5 met een geringe bijdrage van CYP2D6. Paltusotine is een P-gp-substraat. *In vitro* onderzoeken wijzen erop dat remming van UGT1A1 naar verwachting geen klinisch betekenisvolle toename van de blootstelling aan paltusotine veroorzaakt.

Eliminatie

Nadat de maximale concentraties waren bereikt, nam de concentratie paltusotine af met een schijnbare terminale halfwaardetijd (t½) van 25,5 uur, wat de eenmaaldaagse toediening ondersteunt. De schijnbare klaring van paltusotine filmomhulde tabletten bedraagt 11,0 l/u.

Na orale toediening van radioactief gelabeld paltusotine was de uitscheiding via de feces de voornaamste eliminatieroute, waarbij het waargenomen gemiddelde percentage van de totale

hoeveelheid toegediende radioactiviteit in de feces en de urine respectievelijk 90% en 3,9% bedroeg. Onveranderd paltusotine was een belangrijk bestanddeel van de uitscheidingsproducten.

Lineariteit

Paltusotine vertoonde bij gezonde deelnemers dosisproportionele toenames in blootstellingen voor doses van 20 mg tot 120 mg. Bij patiënten met acromegalie werden bij gemiddelde steady-state dalconcentraties tot 60 mg eenmaal daags toegediend schijnbare dosisproportionele toenames waargenomen.

Speciale populaties

Leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, ras en UGT1A1-polymorfisme
Geslacht en UGT1A1-polymorfisme hebben geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van paltusotine. Op basis van deze factoren zijn geen dosisaanpassingen voor paltusotine nodig.

Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse had leeftijd (290 deelnemers [92%] van 18-65 jaar en 25 oudere deelnemers [8%], onder wie 20 van 65-74 jaar, 5 van 75-84 jaar, geen van 85 jaar of ouder) geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van paltusotine.

Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse had lichaamsgewicht (gemiddeld: 76 kg; mediaan: 73 kg; interkwartiele spreiding: 65-85 kg; min.: 45 kg; max.: 138 kg) geen klinisch betekenisvol effect op de blootstelling aan paltusotine.

Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse had ras (196 blanke deelnemers, 12 negroïde of Afro-Amerikaanse deelnemers, 17 Chinese deelnemers, 35 Japanse deelnemers, 48 deelnemers van een ander ras en 7 van een onbekend ras) geen klinisch betekenisvol effect op de blootstelling aan paltusotine.

Leverfunctiestoornis
In een onderzoek waarin deelnemers met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis werden vergeleken met deelnemers met een normale leverfunctie, was de blootstelling aan paltusotine niet veranderd. Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis
Aangezien de renale klaring slechts in geringe mate bijdraagt aan de eliminatie van paltusotine bij de mens, werd er geen specifiek onderzoek naar de PK uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. In een farmacokinetische populatieanalyse met 279 deelnemers met een normale nierfunctie (eGFR ≥ 90 ml/min), 32 met een lichte nierfunctiestoornis (eGFR 60 tot < 90 ml/min) en 4 met een matige nierfunctiestoornis (eGFR 30 tot < 60 ml/min) had de nierfunctie geen betekenisvol effect op blootstellingen aan paltusotine. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en terminale nierziekte (eGFR < 30 ml/min).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering, veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

In onderzoeken naar de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten werd bij doses tot 500 mg/kg/dag (18 keer de klinische dosis van 60 mg gebaseerd op de AUC) geen effect van paltusotine op het paren of de vruchtbaarheid waargenomen. De vrouwtjesratten lieten bij dit dosisniveau echter een lager aantal corpora lutea en innestelingsplaatsen zien, en een toegenomen verlies vóór de innesteling, wat leidt tot een lager aantal levende embryo’s; deze bevindingen werden

niet gerapporteerd bij doses tot 75 mg/kg/dag (5 keer de klinische dosis van 60 mg gebaseerd op de AUC).

In onderzoeken naar embryo-foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen met doses tot 500 mg/kg/dag (rat) en 75 mg/kg/dag (konijn) zijn geen aanwijzingen voor teratogene effecten waargenomen (tot 11 keer en 5,2 keer de klinische dosis van 60 mg gebaseerd op de AUC bij respectievelijk ratten en konijnen). Bij konijnen waren bij de hoogste dosis een verhoogde incidentie van abortussen in verband met maternale toxiciteit (verminderde voedselinname en verlies van lichaamsgewicht) en een daling van het gemiddelde foetale lichaamsgewicht te zien. Dit werd niet waargenomen bij de dosis van 25 mg/kg/dag (2,9 keer de klinische dosis van 60 mg gebaseerd op de AUC).

In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten werd tijdens de ontwikkelingsperiode vóór en na het spenen een verlaagd lichaamsgewicht waargenomen bij 500 mg/kg/dag, de hoogste geteste dosis. Bij geen enkel dosisniveau waren er bij de eerste generatie (F1) nakomelingen van de ratten behandelingsgerelateerde effecten op seksuele rijping, neurogedrag of reproductie. Uitscheiding van paltusotine in de moedermelk werd aangetoond met 2,4- tot 3,8-voudige melk/plasmaconcentratieverhoudingen 4 uur na de toediening op lactatiedag (LD) 20.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Copovidon
Cellulose, microkristallijn
Crospovidon
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij
Magnesiumstearaat
Mannitol (E 421)

Filmomhulling

Palsonify 20 mg filmomhulde tabletten
Hypromellose
Titaandioxide (E 171)
Triacetine (E 1518)
IJzeroxide, geel (E 172)
IJzeroxide, rood (E 172)

Palsonify 30 mg filmomhulde tabletten
Hypromellose
Titaandioxide (E 171)
Triacetine (E 1518)
IJzeroxide, geel (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een door middel van hitte-inductie verzegelde, witte hogedichtheidspolyethyleen (HDPE) fles met een witte kindveilige polypropyleen (PP) sluiting.

Elke fles bevat 60 filmomhulde tabletten en een droogmiddel van silicagel.
Elke doos bevat één fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozzilaan 201
1083 HN Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2021/001
EU/1/26/2021/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu/en.

BIJLAGE II

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozzilaan 201
1083HN Amsterdam
Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – 20 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Palsonify 20 mg filmomhulde tabletten
paltusotine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg paltusotine (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik. Slik de tabletten heel door.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozzilaan 201
1083 HN Amsterdam
Nederland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2021/001 60 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Palsonify 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES – 20 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Palsonify 20 mg tabletten
paltusotine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke tablet bevat 20 mg paltusotine (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten
60 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2021/001 60 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – 30 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Palsonify 30 mg filmomhulde tabletten
paltusotine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg paltusotine (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik. Slik de tabletten heel door.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozzilaan 201
1083 HN Amsterdam
Nederland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2021/002 60 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Palsonify 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES – 30 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Palsonify 30 mg tabletten
paltusotine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke tablet bevat 30 mg paltusotine (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten
60 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2021/002 60 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Palsonify 20 mg filmomhulde tabletten
Palsonify 30 mg filmomhulde tabletten
paltusotine

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Palsonify en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Palsonify en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Palsonify bevat de werkzame stof paltusotine. Dit middel richt zich op een receptor voor een natuurlijk hormoon in uw lichaam dat somatostatine wordt genoemd. En dat het maken van groeihormoon door de hypofysetumor vermindert.

Palsonify wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van acromegalie.

Acromegalie is een zeldzame ziekte. Meestal wordt deze veroorzaakt door een goedaardig gezwel in een kleine klier in de hersenen (hypofyse genoemd). Dit gezwel zorgt ervoor dat de klier te veel groeihormoon (GH) afgeeft. Dit extra GH zorgt voor symptomen zoals grotere handen of voeten, hoofdpijn, overmatig zweten, een doof gevoel in de handen en voeten, vermoeidheid en gewrichtspijn.

De werkzame stof in Palsonify, paltusotine, blokkeert het afgeven van groeihormoon door de hypofyse door zich te binden aan somatostatinereceptoren (doelwitten). Dit verbetert naar verwachting de symptomen van acromegalie.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt of tijdens de behandeling als u het volgende heeft:
- Hartproblemen: Palsonify kan invloed hebben op de snelheid van uw hartslag (zie rubriek 2 Neemt u nog andere geneesmiddelen in?).
- Galblaasproblemen: Palsonify kan de vorming van galstenen veroorzaken (met plotselinge pijn in uw rechterbovenbuik, plotselinge pijn in uw rechterschouder of tussen uw schouderbladen, geelverkleuring van uw huid of het wit van uw ogen, of bleke ontlasting).
- Diabetes: Palsonify kan invloed hebben op uw bloedsuikerspiegel. Uw bloedsuikerwaarden kunnen stijgen. Daarom kan uw arts aanbevelen om uw bloedsuikerspiegel en de behandeling van diabetes regelmatig te controleren (zie rubriek 2 Neemt u nog andere geneesmiddelen in?).
- Te weinig vitamine B12 in het verleden: geneesmiddelen met de somatostatinereceptor als doelwit kunnen de hoeveelheid vitamine B12 in het bloed verlagen. Het is mogelijk dat uw arts tijdens de behandeling met Palsonify de hoeveelheid van uw vitamine B12 regelmatig wil controleren.

<u>Controle tijdens behandeling</u>

Tumoren van de hypofyse die te veel groeihormoon maken en zorgen voor acromegalie, worden soms groter. Dit veroorzaakt ernstige complicaties zoals problemen met het zicht. Uw arts zal u tijdens uw behandeling met Palsonify controleren op tekenen en symptomen van tumorgroei. Wordt aangetoond dat de tumor zich uitbreidt? Dan is het mogelijk dat uw arts een andere behandeling voorschrijft.

Tijdens de behandeling zal uw arts de werking van uw schildklier regelmatig controleren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het is niet bekend of het veilig of goed werkt in deze leeftijdsgroep.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?
Neemt u naast Palsonify nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Neemt u een van de volgende geneesmiddelen in? Vertel dat dan uw arts, omdat de werking of bijwerkingen ervan kan/kunnen veranderen als ze samen met Palsonify worden gebruikt. Gebruikt u deze geneesmiddelen? Dan is het mogelijk dat uw arts de dosis ervan moet aanpassen:
- geneesmiddelen die bètablokkers worden genoemd (bijvoorbeeld atenolol, metoprolol, carvedilol, nebivolol), en hartglycosiden (bijvoorbeeld digoxine) die worden gebruikt voor de behandeling van een hoge bloeddruk of hartziekten
- fluoxetine (voor de behandeling van depressie)
- dextromethorfan (middel om hoest te onderdrukken)
- tacrolimus (een geneesmiddel voor de onderdrukking van afstoting van een transplantaat)
- insuline of andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes

Neemt u de volgende geneesmiddelen in? Vertel dat dan uw arts, omdat ze ervoor kunnen zorgen dat Palsonify minder goed werkt door de hoeveelheid Palsonify in het bloed te verlagen:
- carbamazepine en fenytoïne (gebruikt voor de behandeling van toevallen en epilepsie)
- apalutamide (gebruikt voor de behandeling van prostaatkanker)
- efavirenz (gebruikt voor de behandeling van hiv)
- prednison (gebruikt om de afweer van het lichaam te helpen onderdrukken)
- lansoprazol en vergelijkbare geneesmiddelen (gebruikt om maagzuur onder controle te houden of te verminderen)

Vertel het uw arts als u het volgende geneesmiddel inneemt, omdat Palsonify ervoor kan zorgen dat dit geneesmiddel minder goed werkt. Neemt u dit geneesmiddel in? Dan is het mogelijk dat uw arts de dosis ervan moet aanpassen:

- ciclosporine (een geneesmiddel voor de onderdrukking van afstoting van een transplantaat, voor de behandeling van ernstige huidziekten, ernstige ontsteking van ogen en gewrichten)

Als u twijfelt of een van de punten hierboven voor u geldt, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag Palsonify niet gebruiken als u zwanger bent.

Het is niet bekend of Palsonify in de moedermelk komt. Geef geen borstvoeding terwijl u Palsonify gebruikt.

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten tijdens de behandeling met Palsonify een goedwerkend middel gebruiken dat ervoor zorgt dat ze niet zwanger worden (anticonceptie).

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Palsonify heeft geen of bijna geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Palsonify is verkrijgbaar als filmomhulde tabletten die via de mond moeten worden ingenomen. Als het de eerste keer is dat u een geneesmiddel voor acromegalie inneemt, is de aanbevolen startdosering 20 mg 1 keer per dag. Als het niet de eerste keer is dat u een geneesmiddel voor acromegalie inneemt, is de aanbevolen startdosering 40 mg 1 keer per dag.
Uw arts zal na minimaal 2 tot 4 weken behandeling uw symptomen en de hoeveelheid van een stof met de naam insulineachtige groeifactor controleren om te controleren hoe u op de behandeling reageert. Als het nodig is, kan uw arts uw dosis verhogen naar 60 mg 1 keer per dag.
Uw arts kan de dosis tijdelijk met 20 mg verlagen, afhankelijk van hoe goed u de behandeling verdraagt.
Uw arts kan de dosis paltusotine tijdelijk verhogen als u het samen met andere geneesmiddelen (zie rubriek 2 Neemt u nog andere geneesmiddelen in?) krijgt.

Slik de tabletten heel door met een glas water, op een lege maag, minimaal 6 uur na een maaltijd (bijvoorbeeld na een nacht vasten) en minimaal 1 uur voor uw volgende maaltijd.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?
Heeft u te veel van dit middel ingenomen? Stop dan met het innemen van dit geneesmiddel en neem direct contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?
Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Sla de gemiste dosis over en neem de volgende dosis zoals gebruikelijk op de volgende dag.

Als u stopt met het innemen van dit middel
Stop niet met het innemen van dit middel zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.
Neem contact op met uw arts als u last van bijwerkingen heeft. Het kan zijn dat uw arts de behandeling met Palsonify onderbreekt totdat uw symptomen verbeteren. Het is ook mogelijk dat uw arts de dosis die u krijgt verlaagt.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
- Diarree

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
- Te veel suiker (glucose) in het bloed (hyperglykemie)
- Verminderde eetlust
- Hoofdpijn
- Trage hartslag (sinusbradycardie)
- Buikpijn
- Misselijk zijn
- Buikklachten
- Zwelling van uw buik (abdominale distensie)
- Overgeven
- Galstenen (cholelithiase)
- Haaruitval (alopecia)
- Moe zijn

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)
- Galstenen in de galweg (galwegsteen)
- Duizelig zijn

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en fles na ‘EXP’. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in dit middel is paltusotine (als paltusotinehydrochloride).

Palsonify 20 mg filmomhulde tabletten bevatten 20 mg paltusotine.
Palsonify 30 mg filmomhulde tabletten bevatten 30 mg paltusotine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  Tabletkern: copovidon, microkristallijne cellulose, crospovidon, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat, mannitol (E 421).
  Filmomhulling:
  Palsonify 20 mg filmomhulde tabletten: hypromellose, titaandioxide (E 171), triacetine (E 1518), geel ijzeroxide (E 172), rood ijzeroxide (E 172).
  Palsonify 30 mg filmomhulde tabletten: hypromellose, titaandioxide (E 171), triacetine (E 1518), geel ijzeroxide (E 172).

Hoe ziet Palsonify eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Palsonify 20 mg filmomhulde tabletten zijn roze, dubbelbolle, ovale filmomhulde tabletten, 16 mm lang en 8 mm breed, met de inscriptie ‘PAL’ op de ene zijde en ‘20’ op de andere zijde.

Palsonify 30 mg filmomhulde tabletten zijn gele, dubbelbolle, ovale filmomhulde tabletten, 18 mm lang en 9 mm breed, met de inscriptie ‘PAL’ op de ene zijde en ‘30’ op de andere zijde.

Palsonify 20 mg en 30 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in plastic flessen met een sluiting die moeilijk te openen is voor kinderen en met hitte-inductie verzegeld.

Elke fles bevat 60 filmomhulde tabletten en een droogmiddel van silicagel.
Elke doos bevat 1 fles.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant
Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozzilaan 201
1083 HN Amsterdam
Nederland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziekten en hun behandelingen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.