

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palsonify 20 mg tabletter, filmdrasjerte
Palsonify 30 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Palsonify 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg paltusotin (som paltusotinhydroklorid).

Palsonify 30 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg paltusotin (som paltusotinhydroklorid).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Palsonify 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Rosa, bikonvekse og avlange filmdrasjerte tabletter, 16 mm lange og 8 mm brede, merket med «PAL» på en side og «20» på den andre siden.

Palsonify 30 mg tabletter, filmdrasjerte

Gule, bikonvekse og avlange filmdrasjerte tabletter, 18 mm lange og 9 mm brede, merket med «PAL» på en side og «30» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Palsonify er indisert for medisinsk behandling av voksne pasienter med akromegali.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

For behandlingsnaive pasienter er den anbefalte startdosen 20 mg oralt én gang daglig i 2 uker, og hvis den tolereres godt, skal dosen økes til 40 mg én gang daglig. Hvis 40 mg tolereres godt etter 2 til 4 uker på Palsonify 40 mg én gang daglig, kan dosen økes til 60 mg basert på insulinlignende vekstfaktor-1 (IGF-1)-nivåer eller kliniske tegn og symptomer.

For pasienter som tidligere har blitt behandlet med Palsonify er den anbefalte startdosen 40 mg Palsonify oralt én gang daglig. Etter 2 til 4 uker på Palsonify 40 mg én gang daglig, basert på IGF-1-nivåer eller kliniske tegn eller symptomer, kan dosen økes til 60 mg én gang daglig.

Basert på tolerabilitet (se pkt. 4.8) kan dosen midlertidig reduseres med 20 mg. Så snart bivirkninger har opphørt, kan paltusotin gjenopptas med tidligere dose.

Monitorering av IGF-1-nivå og vurdering av symptomer skal utføres regelmessig etter legens skjønn. Normalisering av IGF-1-nivåer kan kreve lengre behandlingstid hos pasienter med økte IGF-1-nivåer ved baseline. Hos pasienter med høye IGF-1-nivåer ved baseline (f.eks. $\geq 2,5 \times$ øvre normalgrense [ULN]), spesielt hos behandlingsnaive pasienter, skal en mer regelmessig reevaluering av nytte-risiko-forholdet ved behandlingen i monoterapi vurderes.

Glemt dose

Hvis den daglige dosen med Palsonify glemmes, skal pasienter få beskjed om å ikke ta den glemte dosen og fortsette med neste planlagte dose.

Legemiddel-legemiddel-interaksjoner

Sterk induktor av CYP3A4/5, UGT1A1 og P-gp

Ved samtidig administrering med sterke induktorer (f.eks. karbamazepin), basert på IGF-1-nivåer og pasientens sikkerhet, skal paltusotin-dosen økes opptil tre ganger den terapeutiske dosen, men ikke overskride 120 mg daglig (se pkt. 4.5).

Moderat eller svak induktor av CYP3A4/P-gp

Ved samtidig administrering med moderate (f.eks. efavirenz) eller svake (f.eks. prednison) induktorer, basert på IGF-1-nivåer og pasientens sikkerhet, kan paltusotin-dosen økes, men ikke overskride 120 mg daglig (se pkt. 4.5).

Protonpumphehemmer (PPI)

Ved samtidig administrering med PPI-er (f.eks. lansoprazol, omeprazol) kan dosen med paltusotin økes opptil to ganger den terapeutiske dosen basert på IGF-1-nivåer og pasientens sikkerhet (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Ingen dosejustering basert på alder er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Palsonify hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det er ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Dette legemidlet skal svelges helt med et glass vann, på tom mage, minst 6 timer etter et måltid (f.eks. etter faste over natten) og minst 1 time før et måltid.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tumorvekst

Ettersom hypofysetumorer som produserer veksthormon (GH) noen ganger kan vokse og forårsake alvorlige komplikasjoner (f.eks. synsfeltdefekter), er det viktig at alle pasienter overvåkes tett. Hvis noe tyder på at tumoren vokser, kan alternative prosedyrer være tilrådelig.

Kvinner i fertil alder

Den terapeutiske gevinsten av en reduksjon i GH-nivåer og normalisering av IGF-1-konsentrasjon hos kvinnelige pasienter med akromegali kan potensielt gjenopprette fertilitet. Kvinnelige pasienter i fertil alder bør rådes til å bruke sikker prevensjon hvis nødvendig under behandling med paltusotin (se pkt. 4.6).

Kardiovaskulære forstyrrelser

Hjerteledningsforstyrrelser og andre EKG-forandringer som forlenget PR-intervall og bradykardi har forekommet under behandling med paltusotin i kliniske studier (se pkt. 4.8). Disse EKG-forandringene kan oppstå hos pasienter med akromegali. Dosejusteringer av samtidig brukte legemidler som kan gi bradykardieffekter (f.eks. betablokkere), kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Galleblære-relaterte hendelser

Palsonify kan hemme kontraktilitet i galleblæren og redusere sekresjon av galle, som kan føre til gallestein eller galleslam. Gallestein og medførende komplikasjoner er rapportert ved bruk av paltusotin (se pkt. 4.8). Ved mistanke om komplikasjoner med gallestein, skal evaluering og egnet behandling initieres. Nytt-risiko skal vurderes når en beslutning tas om behandling med paltusotin skal fortsette eller ikke.

Glukosemetabolisme

Grunnet effekten på GH, glukagon og insulin, kan paltusotin påvirke reguleringen av glukose. Hyperglykemi ble rapportert hos pasienter behandlet med Palsonify i kliniske studier (se pkt. 4.8). Blodglukosenivåer skal overvåkes når Palsonify-behandling initieres eller dosen endres, og behandling mot diabetes skal justeres i samsvar med dette (se pkt. 4.5).

Forstyrrelser i tyreoidfunksjon

Somatostatinanaloger kan undertrykke produksjon av tyreoidestimulerende hormon (TSH), noe som kan føre til hypotyreoidisme. Periodisk vurdering av tyreoidfunksjon (TSH og totalt og/eller fritt T4) anbefales under behandling med paltusotin (se pkt. 4.5).

Kosthold

Somatostatinanaloger kan endre absorpsjon av fett fra kostholdet hos enkelte pasienter.

Vitamin B12-mangel

Reduserte nivåer av vitamin B12 er observert hos pasienter behandlet med somatostatinanaloger. Vitamin B12-nivåer under behandling med Palsonify skal overvåkes hvis det er klinisk indisert.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Agenser som kan redusere konsentrasjonen av paltusotin i plasma

Sterke induktorer av flere enzymer og transportører (CYP3A4/5, UGT1A1 og P-gp)

En klinisk studie hos friske forsøkspersoner viste at etter en administrering av 60 mg paltusotin førte karbamazepin, en sterk induktor av CYP3A4/5, UGT1A1 og P-gp, til en reduksjon i C_{max} og AUC for paltusotin med henholdsvis ca. 40 % og 70 %. Samtidig administrering av paltusotin med sterke induktorer kan dermed redusere behandlingsrespons.

Ved samtidig administrering med sterke induktorer (f.eks. karbamazepin), basert på IGF-1-nivåer og pasientens sikkerhet, skal paltusotin-dosen økes opptil tre ganger den terapeutiske dosen, men ikke overskride 120 mg daglig (se pkt. 4.2).

Moderate eller svake induktorer av CYP3A4/P-gp

Basert på den observerte reduksjonen i paltusotin-eksponering på 70 % etter en sterk induktor (karbamazepin), er en mindre reduksjon i eksponering forventet etter en moderat eller svak induktor. Samtidig administrering av paltusotin med en moderat (f.eks. efavirenz) eller svak (f.eks. prednison) CYP3A4/P-gp-induktor kan dermed redusere den terapeutiske responsen, og dosejustering kan være nødvendig i samsvar med klinisk respons.

Ved samtidig administrering med moderate (f.eks. efavirenz) eller svake (f.eks. prednison) CYP3A4/P-gp-induktorer, basert på IGF-1-nivåer og pasientens sikkerhet, kan paltusotin-dosen økes, men ikke overskride 120 mg daglig (se pkt. 4.2).

Protonpumphemmere

En klinisk studie hos friske forsøkspersoner viste at PPI forårsaket doseavhengige reduksjoner i AUC for paltusotin på henholdsvis ca. 20 % og 40 % etter paltusotin-doser på 20 mg og 60 mg.

Samtidig administrasjon av paltusotin med PPI demonstrerte en doseavhengig reduksjon i paltusotineksponeering som dermed kan redusere den terapeutiske responsen, og en dosejustering kan være nødvendig i henhold til klinisk respons.

Ved samtidig administrasjon med PPI-er (f.eks. lansoprazol, omeprazol) kan dosen med paltusotin økes til det dobbelte av den terapeutiske dosen, basert på IGF-1-nivåer og pasientens sikkerhet (se pkt. 4.2).

Cyklosporin

En klinisk studie som ble gjennomført hos friske forsøkspersoner, viste at paltusotin-eksponering økte \leq to ganger etter administrering av 200 mg cyklosporin. Ingen dosejustering av paltusotin er nødvendig.

Effekter av paltusotin på farmakokinetikken til andre legemidler

Cyklosporin

I en klinisk studie hos friske forsøkspersoner forårsaket 40 mg paltusotin reduksjoner i C_{max} og AUC for cyklosporin på henholdsvis ca. 50 % og 35 % i fullblod. Samtidig administrasjon av paltusotin med cyklosporin resulterte i en reduksjon i biotilgjengeligheten til cyklosporin.

Justering av cyklosporindose for å opprettholde terapeutiske nivåer kan være nødvendig. Anbefalt terapeutisk legemiddelovervåkning for cyklosporin skal følges.

CYP3A4-substrater

I en klinisk studie hos friske forsøkspersoner forårsaket 60 mg paltusotin økninger på ca. 30 % i AUC for CYP3A4-substratet midazolam. Dosejusteringer for CYP3A4-substrater uten en smal terapeutisk indeks er ikke nødvendig. Forsiktighet og hensiktsmessig overvåkning anbefales hvis paltusotin administreres samtidig med et CYP3A4-substrat med en smal terapeutisk indeks (f.eks. takrolimus).

CYP2D6-substrater

In vitro er paltusotin er hemmer av CYP2D6 (se pkt. 5.2). Forsiktighet tilrådes hvis paltusotin administreres med et CYP2D6-substrat (f.eks. karvedilol, nebivolol, metoprolol, fluoksetin eller dekstrometorfan). Ingen klinisk legemiddel-legemiddel-interaksjonsstudie ble gjennomført. Dosejusteringer for CYP2D6-substrater er ikke nødvendig.

P-gp-substrater

In vitro er paltusotin er hemmer av P-gp (se pkt. 5.2). Forsiktighet tilrådes hvis paltusotin administreres med et P-gp-substrat med en smal terapeutisk indeks (f.eks. digoksin). Ingen klinisk legemiddel-legemiddel-interaksjonsstudie ble gjennomført. Dosejusteringer for P-gp-substrater er ikke nødvendig.).

Metformin

En klinisk studie hos friske forsøkspersoner viste at samtidig administrering av metformin og paltusotin resulterte i en reduksjon i metformineksponering på 22 %, C_{\max} med 39 %. Det kliniske resultatet vurderes som relevant, da resultatet ikke er forventet basert på *in vitro*-funn av MATE-hemming av paltusotin. Endringen i metformineksponering vurderes likevel ikke som klinisk signifikant. Ingen dosejustering er derfor nødvendig.

Farmakodynamiske interaksjoner

Antidiabetika

Dosejusteringer av insulin og antidiabetiske legemidler kan være nødvendig når paltusotin administreres samtidig (se pkt. 4.4).

Legemidler til behandling av hjerte- og karsykdommer

Dosejustering av legemidler som har bradykardieffekt, som f.eks. betablokkere, kalsiumkanalblokkere eller midler for å kontrollere væske- og elektrolyttbalansen, kan være nødvendig (se pkt. 4.4).

Erstatningsterapi med tyreoidhormoner

Somatostatinanaloger kan påvirke tyreoidfunksjon (se pkt. 4.4). Overvåkning av tyreoidfunksjon og klinisk overvåkning anbefales derfor ved samtidig erstatningsterapi med tyreoidhormoner, da dette kan føre til ubalanse i skjoldbruskkjertelen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av paltusotin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på eksponering hos mennesker med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Palsonify under graviditet.

Amming

Det er ukjent om paltusotin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av paltusotin/metabolitter i melk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med Palsonify.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av paltusotin på fertilitet hos mennesker. Selv om ingen effekter på paring eller fertilitet ble identifisert i dyrestudier, ble det rapportert om endringer i reproduksjonsparametre hos hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Palsonify har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Gastrointestinale symptomer som diaré (18 %), abdominale smerter (5 %) og abdominalt ubehag (3 %) var de hyppigst rapporterte bivirkningene av paltusotin.

Bivirkningstabell

Sikkerheten av paltusotin ble evaluert hos 169 voksne med akromegali i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier.

Totalt 233 pasienter ble eksponert for paltusotin i alle fase 2 og 3 og åpne forlengelsesstudier (OLE) av akromegali. Median behandlingsvarighet med paltusotin hos pasienter med akromegali var 65,4 uker (variasjonsbredde: 0,7 til 244,3 uker).

Bivirkningene er listet opp etter MedDRA organklassesystem (SOC) og frekvens, ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene listet opp etter avtagende alvorlighet.

Tabell 1: Bivirkninger

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperglykemi	Vanlige
	Redusert appetitt	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Sinusbradykardi ^a	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige
	Abdominalsmerte	Vanlige
	Kvalme	Vanlige
	Abdominalt ubehag	Vanlige
	Abdominal distensjon	Vanlige
	Oppkast	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Gallesteinssykdom	Vanlige
	Gallegangsstein	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Vanlige

^a Sinusbradykardi inkluderer de foretrukne termene: sinusbradykardi og bradykardi.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bradykardi

Bradykardi-hendelser forekom hos 6 % av pasienter behandlet med paltusotin, var asymptomatisk og førte ikke til seponering av legemidlet. Hendelsene forekom hos pasienter med og uten en anamnese med bradykardi, forekom i de første tre månedene med behandling og det var ingen åpenbar doseassosiasjon. Gjennomsnittlig reduksjon i hjertefrekvens var 6 slag per minutt (spm) (se pkt. 4.4).

Galleblære-relaterte bivirkninger

I randomiserte studier forekom gallestein mellom 6 og 9 måneder etter oppstart med paltusotin. Blant alle pasienter eksponert for paltusotin i det kliniske utviklingsprogrammet forekom gallestein hos 4,7 % og gallegangsstein hos 0,4 %. Blant pasienter som ikke hadde fått tidligere behandling med somatostatinreseptor-ligand-terapi, ble gallestein rapportert hos 8,3 % (2/24) av pasientene. Ingen pasienter seponerte paltusotin på grunn av gallestein (se pkt. 4.4).

Gastrointestinale sykdommer

De fleste gastrointestinale bivirkningene forekom innen de to første månedene etter oppstart med paltusotin. Ingen var alvorlige og alle hadde en median varighet mellom 4 og 12 dager. De fleste bivirkningene var milde, ingen var kraftige, og de ble bedre med videre behandling. Det var ingen seponeringer som følge av gastrointestinale bivirkninger.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen kliniske data tilgjengelig om effektene forbundet med overdosering, og ingen overdoseringshendelser er observert med paltusotin. Dyrestudier indikerer at bradykardi eller hypertensjon kan forårsakes av overdoseringer. Ved mistanke om overdosering skal behandling av overdosering omfatte bruk av støttebehandling med et legemiddel mot potensiell bradykardi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyse- og hypothalamushormoner og analoger, ATC-kode: H01CB06

Virkningsmekanisme

Paltusotin ligner det naturlige hormonet somatostatin (SST) og demonstrerer kraftig suppresjon av GH- og IGF-1-sekresjon. Paltusotin utøver sin farmakologiske aktivitet via høyt selektiv binding (> 4 000 ganger) til somatostatinreseptor 2 (SST2) og viser liten eller ingen affinitet for andre undertyper av SST-reseptorer. Paltusotin hemmer akkumulering av syklisk adenosinmonofosfat (cAMP) via human SST2-aktivering med en gjennomsnittlig legemiddel (agonist)-konsentrasjon som resulterer i halv maksimal respons (EC_{50}) på 0,25 nM.

Farmakodynamiske effekter

Paltusotin reduserer betydelig og, i mange tilfeller, normaliserer IGF-1- og GH-nivåer hos pasienter med akromegali.

Kardial elektrofysiologi

Ved 4,6 ganger eksponeringen av den terapeutiske dosen av paltusotin 60 mg ble ingen klinisk signifikant forlengelse av QTc-tid observert.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten av paltusotin til medisinsk behandling av voksne med akromegali ble fastslått i to fase 3 randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier med parallelle grupper (PATHFNR-2 og PATHFNR-1).

Studie PATHFNR-2

Denne 24-ukers studien (PATHFNR-2) inkluderte 111 voksne pasienter med akromegali som ikke fikk medisinsk behandling og var biokjemisk ukontrollerte ved randomisering. Pasienter var enten tidligere medisinsk ubehandlede eller hadde ikke fått noen behandling i de forgående 4 månedene før screening (ikke medisinsk behandlet) eller fikk behandling og gjennomgikk utvasking fra monoterapi

med somatostatinreseptor-ligand med oktreotid eller lanreotid under screening (utvasking). IGF-1-nivåer måtte være $\geq 1,3 \times \text{ULN}$ for pasientene som ikke var medisinsk behandlet og $\geq 1,1 \times \text{ULN}$ med minst 30 % økning i IGF-1 under screeningperioden for de utvaskede pasientene. Pasienter ble randomisert til å motta enten paltusotin (N = 54) eller placebo (N = 57) under den 24-ukers behandlingsperioden. Startdosen var 20 mg/dag i 2 uker, og dosen kunne økes til 40 mg/dag ved uke 2-besøket etter at tolerabilitet var bekreftet. Ved uke 6 kunne dosen økes til 60 mg én gang daglig hvis dosen på 40 mg var akseptabelt tolerert og basert på biokjemisk kontroll og IGF-1 ved uke 4 var $> 0,9 \times \text{ULN}$. Nedtitrering av dosen var tillatt når som helst under den randomiserte kontrollfasen av studien hvis dosen ikke ble tolerert. Etter uke 12 ble dosen opprettholdt til slutten av den randomiserte, kontrollerte perioden av studien (uke 24).

Femtire prosent (53 %) av pasientene var kvinner. 52 % var hvite, 31 % var asiatiske, 3 % var svarte eller afrikansk-amerikanske, 9 % annet og 5 % ukjent etnisitet. Gjennomsnittlig alder ved påmelding var 47 år (9 % var ≥ 65 år). Gjennomsnittlig tid siden akromegali-diagnosen var 87 måneder, og 89 % av pasientene gjennomgikk hypofysekirurgi innen en gjennomsnittlig varighet på 75 måneder før studiedeltakelse. Samlet gjennomsnittlig IGF-1 ved baseline var $2,3 \times \text{ULN}$ hos pasientene som ikke hadde fått medisinsk behandling og $1,5 \times \text{ULN}$ hos de utvaskede pasientene.

Det primære endepunktet ble oppnådd, og 55,6 % av paltusotin-pasientene oppnådde biokjemisk kontroll (IGF-1-nivå $\leq 1,0 \times \text{ULN}$) ved uke 24 sammenlignet med 5,3 % av placebo-behandlede pasienter (p-verdi $< 0,0001$).

I tillegg til å oppnå det primære endepunktet ga paltusotin statistisk signifikante (p-verdi $< 0,0001$) reduksjoner for IGF-1 til normalnivåer hos både medisinsk ubehandlede (42,5 %) og utvaskede pasienter (92,9 %) sammenlignet med placebo-behandlede pasienter, uavhengig av tidligere behandlingshistorikk (tabell 2).

En analyse av endring i IGF-1 fra baseline til uke 24 viste at mens gjennomsnittlige IGF-1 $\times \text{ULN}$ -nivåer ved baseline var konsistente mellom paltusotin og placebo-gruppene (henholdsvis 2,0 og 2,2), resulterte paltusotin i en statistisk signifikant forskjell (p-verdi $< 0,0001$) sammenlignet med placebo-behandlede pasienter blant alle pasienter, så vel som i den medisinsk ubehandlede gruppen og i den utvaskede gruppen (tabell 2).

Tabell 2: Samlede effektresultater for studie PATHFNR-2 basert på IGF-1-nivåer

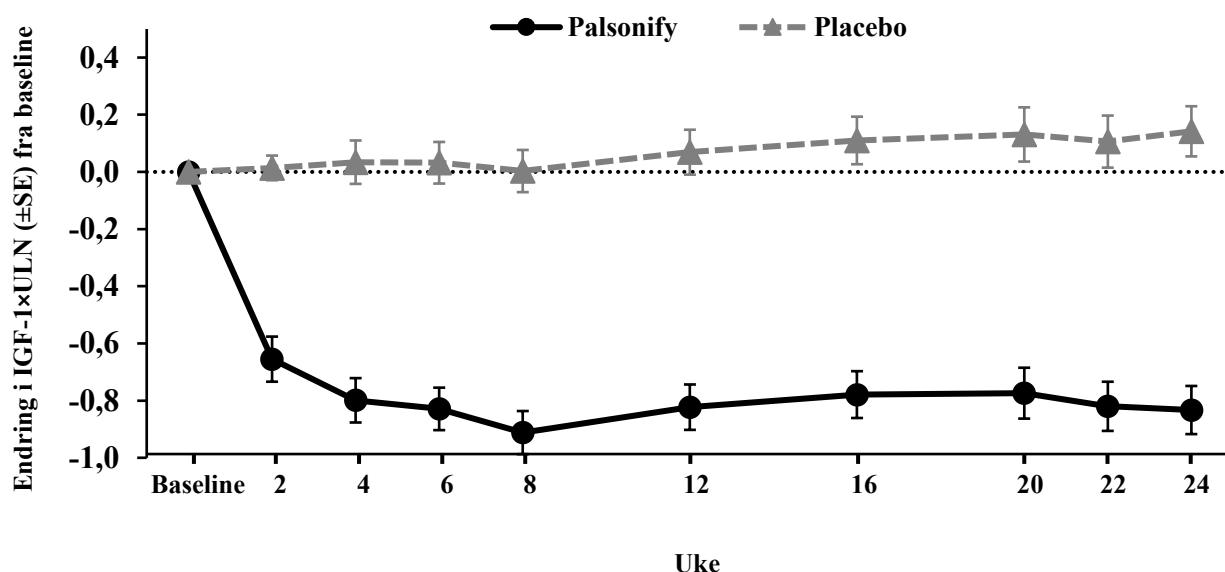
IGF-1-normalisering	paltusotin (N = 54)	placebo (N = 57)	p-verdi
Andel av pasienter som oppnådde IGF-1-nivå $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ ved uke 24, n (%)	30 (55,6 %)	3 (5,3 %)	$< 0,0001$
Medisinsk ubehandlet eller tidligere behandlet, n/N (%)	17/40 (42,5 %)	1/42 (2 %)	$< 0,0001$
Behandlingsnaive, n/N (%)	5/22 (22,7 %)	1/24 (4,2 %)	0,1509
Tidligere behandlet, n/N (%)	12/18 (66,7 %)	0/18 (0)	$< 0,0001$
Utvasket, n/N (%)	13/14 (92,9 %)	2/15 (13,3 %)	$< 0,0001$
Endring i IGF-1 fra baseline	paltusotin (N = 54)	placebo (N = 57)	p-verdi
Endring i IGF-1 fra baseline ved uke 24 (xULN), LS-gjennomsnitt (SE)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	$< 0,0001$
Medisinsk ubehandlet eller tidligere behandlet, LS-gjennomsnitt (SE)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	$< 0,0001$
Behandlingsnaive, LS-gjennomsnitt (SE)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	$< 0,0001$

Tidligere behandlet, LS-gjennomsnitt (SE)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	< 0,0001
Utvasket, LS-gjennomsnitt (SE)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	< 0,0001

IGF-1 ved uke 24 er basert på gjennomsnittet av de to siste målingene av IGF-1, innhentet ved uke 22 og 24. Når én av de to siste IGF-1-målingene manglet, ble en enkeltverdi brukt. Uke 24 er slutten av den randomiserte kontrollerte delen av studien. Hvis en pasient fikk nødbehandling, ble siste undersøkelse før nødbehandlingen brukt.

IGF-1 = insulinlignende vekstfaktor - 1, LS = minste kvadrater, SE = standardfeil, ULN = øvre normalgrense.

Behandling med paltusotin resulterte i en reduksjon i IGF-1 på ca. 37 % innen 4 uker etter oppstart av behandlingen og ble opprettholdt til slutten av behandlingsperioden (figur 1).



Figur 11: LS-gjennomsnittlig (±SE) IGF-1 (×ULN) endring fra baseline i studie PATHFNDR-2 etter besøk for alle pasienter

Populasjonen inkluderer alle randomiserte pasienter basert på metoder med multipl imputering. IGF-1 = insulinlignende vekstfaktor-1, LS = minste kvadrater, SE = standardfeil, ULN = øvre normalgrense.

En analyse av tid til respons fra randomisering viste at 59 % av paltusotin-behandlede pasienter oppnådde IGF-1-normalisering sammenlignet med 9 % av den placebo-behandlede gruppen under studien. Hovedandelen av IGF-1-normaliseringshendelser forekom under de første 4 ukene med behandling. Disse resultatene er konsistente med den primære endepunktsanalysen som viste fortsatt respons hos et flertall av paltusotin-behandlede pasienter frem til slutten av uke 24.

Tabell 3: Andel av pasienter med IGF-1 < 1,3×ULN i studie PATHFNDR-2

IGF-1 < 1,3× ULN	paltusotin (N = 54)	placebo (N = 57)	p-verdi
Andel av pasienter som oppnådde IGF-1-nivå < 1,3×ULN ved uke 24, n (%)	36 (66,7 %)	8 (14 %)	< 0,0001
Medisinsk ubehandlet eller tidligere behandlet, n/N (%)	22/40 (55 %)	4/42 (9,5 %)	< 0,0001
Behandlingsnaive, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	2/24 (8,3 %)	0,0495
Tidligere behandlet, n/N (%)	14/18 (77,8 %)	2/18 (11,1 %)	0,0001
Utvasket, n/N (%)	14/14 (100 %)	4/15 (26,7 %)	< 0,0001

IGF-1 ved uke 24 er basert på gjennomsnittet av de to siste målingene av IGF-1, innhentet ved uke 22 og 24. Når én av de to siste IGF-1-målingene manglet, ble en enkeltverdi brukt. Uke 24 er slutten av

den randomiserte kontrollerte delen av studien. Hvis en pasient fikk nødbehandling, ble siste undersøkelse før nødbehandlingen brukt.

IGF-1 = insulinlignende vekstfaktor-1, ULN = øvre normalgrense.

I samsvar med paltusotins virkningsmekanisme ble målnivå på < 1,0 ng/ml for GH oppnådd hos 57 % av paltusotin-behandlede pasienter sammenlignet med 17,5 % av placebo-behandlede pasienter (p-verdi < 0,0001) ved uke 24 (tabell 4).

Tabell 4: Andel av pasienter med GH < 1,0×ULN i studie PATHFNDR-2

GH < 1,0× ULN	paltusotin (N = 54)	placebo (N = 57)	p-verdi
Andel av pasienter som oppnådde GH < 1,0×ULN ved uke 22, n (%)	31 (57,4 %)	10 (17,5 %)	< 0,0001
Medisinsk ubehandlet eller tidligere behandlet, n/N (%)	21/40 (52,5 %)	3/42 (7,1 %)	< 0,0001
Behandlingsnaive, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	1/24 (4,2 %)	0,0148
Tidligere behandlet, n/N (%)	13/18 (72,2 %)	2/18 (11,1 %)	0,0005
Utvasket, n/N (%)	10/14 (71,4 %)	7/15 (46,7 %)	0,3297

GH = veksthormon, ULN = øvre normalgrense.

Studie PATHFNDR-2 målte alvorlighetsgrad av kliniske symptomer for 7 elementer forbundet med akromegali (hodepine, leddsmerter, svetting, fatigue, svakhet i beina, hevelse og nummenhet eller kribling) ved bruk av symptomdagbok for akromegali (ASD), der hvert element kan ha en skår fra 0 (ingen symptomer) til 10 (verste symptomer). Et preliminært terskelområde for å karakterisere meningsfull endring innen-pasient for total ASD-skår er -4 til -6 poengs endring for forbedring eller forverring der totalskår er 70. Ved baseline hadde pasientene milde til moderate symptomer. Endring fra baseline til uke 24 i total ASD-skår viser en statistisk signifikant forbedring på -2,669 for paltusotin-behandlede pasienter sammenlignet med en forverring på 2,754 for placebo-behandlede pasienter (p-verdi = 0,0039). Hos behandlingsnaive eller tidligere behandlede pasienter som fikk paltusotin viste ASD-skåren en forbedring på -4,187 sammenlignet med en forverring på 0,163 hos placebo-behandlede pasienter. Hos utvaskede pasienter viste pasienter som fikk paltusotin en forbedring på -1,610 sammenlignet med en forverring på 5,777 hos pasienter som fikk placebo (tabell 5).

Tabell 5: Endring i total ASD-skår fra baseline til uke 24 i studien PATHFNDR-2

	paltusotin (N = 54)	placebo (N = 57)	Behandlingsforskj ell (95 % KI)	p-verdi
Endring i total ASD-skår fra baseline til uke 24				
LS-gjennomsnitt (SE)	-2,669 (± 1,422)	2,754 (± 1,364)	-5,423 (-9,070, -1,776)	0,0039
Medisinsk ubehandlet eller tidligere behandlet	-4,187 (± 1,605)	0,163 (± 1,565)	-4,349 (-8,831, 0,132)	0,0570
Behandlingsnaive	-3,189 (± 1,976)	2,669 (± 1,848)	-5,868 (-11,336, -0,380)	0,0367
Tidligere behandlet	-5,344 (± 2,547)	-3,381 (± 2,621)	-1,963 (-9,44, 5,518)	0,5967
Utvasket	-1,610 (± 2,209)	5,777 (± 2,054)	-7,387 (-13,638, -1,137)	0,0224

Uke 24 er slutten av den randomiserte kontrollerte delen av studien. Hvis en pasient fikk nødbehandling, ble siste undersøkelse før nødbehandlingen brukt. Total ASD ved baseline er summen av det ukentlige gjennomsnittet på eller før dag 1, og total ASD etter baseline er summen av det ukentlige gjennomsnittet på eller før planlagt besøksdato, inklusiv datoen besøket fant sted, for

7 elementer (hodepine, leddsmerter, svetting, fatigue, svakhet i beina, hevelse og nummenhet eller kribling).

Ved baseline var gjennomsnittlig total ASD-skår 17,48 i paltusotin-gruppen og 15,54 i placebo-gruppen.

ASD = symptomdagbok for akromegali, KI = konfidensintervall; LS = minste kvadrater, SE = standardfeil.

Resultater etter endring i ASD-skår for individuelt element fra baseline til uke 24 for alle pasienter viste for alle 7 elementene en fordelaktig trend for paltusotin. Fem av disse elementene var statistisk signifikante (hodepine, svetting, fatigue, svakhet i beina, hevelse, p-verdi < 0,05).

LS-gjennomsnittlig (SE) endring fra baseline til behandlingsslutt for de fleste ubehagelige symptomer var - 0,553 ($\pm 0,4219$) i paltusotin-gruppen og 0,357 ($\pm 0,3770$) i placebo-gruppen, med en behandlingsforskjell på -0,910 (95 % KI: -1,976, 0,157) i paltusotins favør (nominell p = 0,0935).

Den observerte sikkerhets- og tolerabilitetsprofilen forble uendret (se pkt. 4.8), og holdbarheten av de kliniske behandlingsfordelene ble opprettholdt hos pasienter dosert i 120 uker i den pågående OLE-studien PATHFNR-2.

Studie PATHFNR-1

Denne 36-ukers studien (PATHFNR-1) inkluderte 58 pasienter som var biokjemisk kontrollert på behandling med somatostatinreseptor-ligand med injiserbart depotokterotid eller -lanreotid. Alle pasienter måtte bli biokjemisk kontrollert (definert som IGF-1-nivå $\leq 1,0 \times \text{ULN}$) under screening og ved randomisering. Pasienter ble randomisert til å motta enten paltusotin (N = 30) eller placebo (N = 28) under den 36-ukers behandlingsperioden. Dosen kan titreres fra 40 mg til maksimalt 60 mg basert på IGF-1-verdi eller redusert basert på tolerabilitet. Etter uke 24 ble paltusotin-dosen opprettholdt til slutten av den randomiserte, kontrollerte perioden (uke 36).

Femtifem prosent (55 %) av pasientene var kvinner, 72 % var hvite, 3 % var asiatiske, 5 % var svarte eller afrikansk-amerikanske, 12 % annet, 7 % ukjent etnisitet. Gjennomsnittlig alder ved påmelding var 55 år (28 % var ≥ 65 år). Gjennomsnittlig tid siden akromegali-diagnosen var 155 måneder, og 86 % av pasientene gjennomgikk hypofysekirurgi innen en gjennomsnittlig varighet på 138 måneder før studiedeltakelse. Gjennomsnittlig IGF-1 ved baseline var $0,83 \times \text{ULN}$ med et gjennomsnittlig GH-nivå ved baseline på 0,90 ng/ml. 59 % av de inkluderte pasientene hadde tidligere blitt behandlet med oktreotid og 41 % med lanreotid. De fleste pasientene som var inkludert, tok mellomstore eller høye doser av godkjent behandling med somatostatinreseptor-ligand før screening.

Det primære endepunktet ble oppnådd, og 83,3 % av paltusotin-behandlede pasienter opprettholdt biokjemisk kontroll (IGF-1-nivå $\leq 1,0 \times \text{ULN}$) ved uke 36 sammenlignet med 3,6 % av placebo-behandlede pasienter (tabell 6).

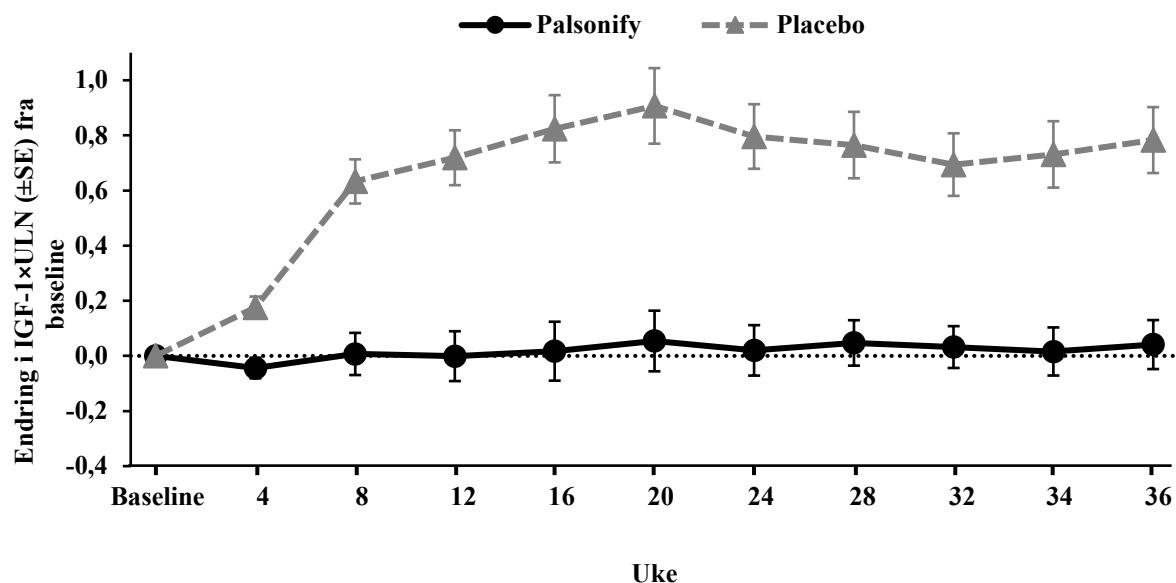
Tabell 6: Samlede effektresultater for studie PATHFNDR-1 basert på IGF-1-nivåer

IGF-1-normalisering	paltusotin (N = 30)	placebo (N = 28)	p-verdi
Andel av pasienter som opprettholdt respons for IGF-1 ved uke 36, ($\leq 1,0 \times \text{ULN}$), n (%)	25 (83,3 %)	1 (3,6 %)	< 0,0001
Endring i IGF-1 fra baseline	paltusotin (N = 30)	placebo (N = 28)	p-verdi
Endring i IGF-1 fra baseline ved uke 36 ($\times \text{ULN}$), LS-gjennomsnitt (SE)	0,042 ($\pm 0,093$)	0,833 ($\pm 0,096$)	< 0,0001

Uke 36 er slutten av den randomiserte kontrollerte delen av studien. Hvis en pasient fikk nødbehandling, ble siste undersøkelse før nødbehandlingen brukt.

IGF-1 = insulinlignende vekstfaktor 1, LS = minste kvadrater, SE = standardfeil, ULN = øvre normalgrense.

Paltusotin viste stabile IGF-1-nivåer hos pasienter som byttet fra tidligere behandling med somatostatinreseptor-ligand, som ble opprettholdt frem til slutten av den 36-ukers behandlingsperioden ($\text{IGF1} \times \text{ULN}$: $0,04 \pm 0,093$). Pasienter randomisert til placebo viste derimot en økning i IGF-nivåer ($\text{IGF-1} \times \text{ULN}$: $0,83 \pm 0,096$) ved uke 36, og forskjellen mellom gruppene ved slutten av behandlingsperioden var statistisk signifikant (p-verdi < 0,0001) (figur 2).



Figur 2: LS-gjennomsnittlig (±SE) endring i IGF-1 (×ULN) fra baseline i studie PATHFNDR-1 etter besøk for alle pasienter

Populasjonen inkluderer alle randomiserte pasienter basert på metoder med multipl imputering. IGF-1 = insulinlignende vekstfaktor-1, LS = minste kvadrater, SE = standardfeil, ULN = øvre normalgrense.

Målnivåer på < 1,0 ng/ml for GH ble opprettholdt hos 87 % av pasienter kontrollert ved baseline i paltusotin-behandlede pasienter, sammenlignet med 28 % hos placebo-behandlede pasienter (p-verdi < 0,0003) ved uke 34.

Studien PATHFNDR-1 målte alvorlighetsgraden av kliniske symptomer for akromegali ved hjelp av 7 elementer (hodepine, leddsmerter, svetting, fatigue, svakhet i beina, hevelse og nummenhet eller kribling) ved bruk av ASD. Et preliminært terskelområde for å karakterisere meningsfull endring innen-pasient for total ASD-skår er -4 til -6 poengs endring for forbedring eller forverring der totalskår er 70. Ved baseline hadde pasientene milde til moderate symptomer. Endring fra baseline til uke 36 i total ASD-skår viste en forbedring på -0,606 for paltusotin-behandlede pasienter sammenlignet med en forverring på 4,558 for placebo-behandlede pasienter (p-verdi = 0,0216) (tabell 7).

Tabell 7: Endring i total ASD-skår fra baseline til uke 36 i studien PATHFNDR-1

	paltusotin (N = 30)	placebo (N = 28)	Behandlingsforskj ell (95 % KI)	p-verdi
Endring i ASD-totalskår fra baseline til uke 36				
LS-gjennomsnitt (SE)	-0,606 (\pm 1,504)	4,558 (\pm 1,593)	-5,164 (-9,536, -0,792)	0,0216

Uke 36 er slutten av den randomiserte kontrollerte delen av studien. Hvis en pasient fikk nødbehandling, ble siste undersøkelse før nødbehandlingen brukt. Total ASD ved baseline er summen av det ukentlige gjennomsnittet på eller før dag 1, og total ASD etter baseline er summen av det ukentlige gjennomsnittet på eller før den planlagt besøksdatoen, inklusiv datoen besøket fant sted, for 7 elementer (hodepine, leddsmerter, svetting, fatigue, svakhet i beina, hevelse og nummenhet eller kribling).

Ved baseline var gjennomsnittlig total ASD-skår 13,21 i paltusotin-gruppen og 10,86 i placebo-gruppen.

ASD = symptomdagbok for akromegali, KI = konfidensintervall; LS = minste kvadrater, SE = standardfeil.

Resultater etter endring i ASD-skår for individuelt element fra baseline til uke 36 viste for alle 7 elementene en trend i favør av paltusotin. To av disse elementene var statistisk signifikante (leddsmerter og nummenhet eller kribling, p-verdi < 0,05). Intet enkelt ASD-element påvirket den totale ASD-skåren i dominerende grad, noe som indikerer at det var forbedring og stabilisering på tvers av akromegali-symptomer hos paltusotin-behandlede pasienter sammenlignet med placebo-behandlede pasienter.

LS-gjennomsnittlig (\pm SE) endring fra baseline til behandlingsslutt for de fleste ubehagelige symptomene var -0,530 (\pm 0,360) i paltusotin-gruppen og 0,617 (\pm 0,381) i placebo-gruppen, med en behandlingsforskjell på -1,147 (95 % KI: -2,199, -0,094) i paltusotins favør (nominalell p = 0,0335).

Den observerte sikkerhets- og tolerabilitetsprofilen forble uendret (se pkt. 4.8), og holdbarheten av kliniske gevinster ved behandling ble opprettholdt hos pasienter som ble dosert i 120 uker i den pågående OLE-studien PATHFNDR-1.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Palsonify i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved akromegali (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hos friske forsøkspersoner varierte median T_{max} fra 1,4 til 2,0 t etter en oral enkeltdose (tabell 8). Ved steady state, etter en dose på 60 mg, var geometrisk gjennomsnittlig (geometrisk %CV) C_{max} for paltusotin 290 (67,5) ng/ml, og geometrisk gjennomsnittlig (geometrisk %CV) AUC_{0-24} var 2 890 (63,5) ng*t/ml. I den farmakokinetiske (PK) populasjonsanalysen var akkumuleringsforholdene

1,31 for C_{\max} og 1,55 for AUC_{0-24} . Steady state oppnås etter 1 uke. PK hos friske forsøkspersoner ligner den hos pasienter med akromegali.

Tabell 8: Eksponeringsparametre for enkeltdose av paltusotin når administrert med en 1-times faste etter dosering

	20 mg	40 mg	60 mg
C_{\max} (ng/ml)	80,7 (54)	153 (36)	258 (51)
AUC (ng*t/ml)	651 (53)	1310 (41)	2370 (45)
t_{\max} (t)	1,4 (0,8–4,0)	1,5 (1,5–4,0)	2,0 (1,0–4,0)

Data vises som geometriske gjennomsnitt (geometrisk %CV) unntatt T_{\max} , som vises som median (variasjonsbredde).

AUC_{0-24} = areal under plasmakonsentrasjon-tid-kurven fra tid 0 til 24 timer, C_{\max} = maksimal (topp) plasmakonsentrasjon av legemiddel, T_{\max} = tid til å nå maksimal (topp) plasmakonsentrasjon av legemiddel etter administrasjon av legemiddel

Absolutt biotilgjengelighet av paltusotin filmdrasjerte tabletter er 51 %.

Effekt av mat på oral absorpsjon

I forhold til administrasjon på tom mage ga administrasjon av paltusotin sammen med et måltid med høyt fettinnhold en reduksjon i AUC og C_{\max} på henholdsvis 85 % og 81 %. Administrasjon av paltusotin med et lavfettholdig måltid reduserte AUC med 72 % og C_{\max} med 68 % (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum (V_z/F) av paltusotin filmdrasjerte tabletter er 406 l. Paltusotin er sterkt bundet til plasmaproteiner, både albumin (> 99 %) og α -1-syreglukoprotein (> 98 %). Blod til plasma-forholdet var nær 1.

Biotransformasjon

Paltusotin metaboliseres hovedsakelig i leveren via glukuronidering og oksidering. *In vitro* var glukuronidering den største metabolismeveien og er primært mediert av UGT1A1 og UGT1A9. Oksidering var en annen metabolismevei og var primært katalysert av CYP3A4/5 med et mindre bidrag fra CYP2D6. Paltusotin er et P-gp-substrat. *In vitro*-studier tyder på at hemming av UGT1A1 ikke er forventet å gi en klinisk meningsfull økning i paltusotin-eksponering.

Eliminasjon

Etter at maksimalkonsentrasjoner ble oppnådd sank paltusotin-konsentrasjonen med tilsynelatende terminal halveringstid ($t_{1/2}$) på 25,5 timer, noe som understøtter dosering én gang daglig. Tilsynelatende clearance av paltusotin filmdrasjerte tabletter er 11,0 l/t.

Etter oral administrasjon av radiomerket paltusotin var utskillelse via avføring den mest fremtredende eliminasjonsveien med en observert gjennomsnittlig gjenfinning av totalt administrert radioaktivitet på henholdsvis 90 % og 3,9 % i avføring og urin. Uforandret paltusotin var en stor komponent i ekskret.

Linearitet

Paltusotin vise doseproporsjonale økninger i eksponering for doser i området 20 mg til 120 mg hos friske forsøkspersoner. Tilsynelatende doseproporsjonale økninger ble observert for gjennomsnittlig steady state bunnkonsentrasjoner på opptil 60 mg én gang daglig hos pasienter med akromegali.

Spesielle populasjoner

Alder, kroppsvekt, kjønn, etnisitet og UGT1A1-polymorfisme

Kjønn og UGT1A1-polymorfisme har ikke klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til paltusotin. Ingen dosejusteringer av paltusotin basert på disse faktorene er nødvendig.

Basert på PK-populasjonsanalyse hadde alder (290 deltakere [92 %] i alderen 18–65 år og 25 eldre deltakere [8 %], inkludert 20 i alderen 65–74 år, 5 i alderen 75–84 år, ingen i alderen 85 år eller over) ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til paltusotin.

Basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen hadde kroppsvekt (gjennomsnitt: 76 kg; median: 73 kg; interkvartil område: 65–85 kg; min: 45 kg; maks: 138 kg) ingen klinisk meningsfull effekt på eksponering for paltusotin.

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse (196 hvite deltakere, 12 svarte eller afrikansk-amerikanske deltakere, 17 kinesiske deltakere, 35 japanske deltakere, 48 av annen etnisitet og 7 av ukjent etnisitet) hadde etnisitet ingen klinisk meningsfull effekt på eksponering for paltusotin.

Nedsatt leverfunksjon

I en studie som sammenlignet deltakere med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon med deltakere med normal leverfunksjon var det ingen endring i paltusotin-eksponering. Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ettersom nyreclearance bidrar mindre til eliminering hos mennesker, ble ingen spesifikk PK-studie utført på pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 279 deltakere med normal nyrefunksjon (eGFR \geq 90 ml/min), 32 med lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR 60 til $<$ 90 ml/min) og 4 med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30 til $<$ 60 ml/min) hadde nyrefunksjon ingen meningsfull effekt på paltusotin-eksponering. Det finnes ingen tilgjengelige data på pasienter med alvorlig og terminal nedsatt nyrefunksjon (eGFR $<$ 30 ml/min).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av akutt og gjentatt dosetoksisitet, sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensial.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

I studier av fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter ved doser på opptil 500 mg/kg/dag (18 ganger den kliniske dosen på 60 mg basert på AUC) ble ingen paltusotin-effect på paring eller fertilitet observert. Derimot presenterte hunndyr ved dette doseringsnivået redusert antall corpora lutea og implanteringssteder, samt økt preimplanteringstap, noe som resulterte i færre levedyktige embryoer. Disse funnene ble ikke rapportert ved doser opptil 75 mg/kg/dag (5 ganger den kliniske dosen på 60 mg basert på AUC).

Studier av embryoføtal utvikling hos rotter og kaniner ved doser opptil 500 mg/kg/dag (rotte) og 75 mg/kg/dag (kanin) fant ingen holdepunkter for teratogene effekter (opptil 11 ganger og 5,2 ganger den kliniske dosen på 60 mg basert på AUC hos henholdsvis rotter og kaniner). Hos kaniner viser den høyeste dosen økt insidens av aborter forbundet med morstoksisitet (redusert matinntak og vekttap) og en reduksjon i gjennomsnittlig fostervekt. Dette ble ikke observert ved dosen på 25 mg/kg/dag (2,9 ganger den kliniske dosen på 60 mg basert på AUC).

I en pre- og postnatal utviklingsstudie av rotter ble en reduksjon i kroppsvekt observert under utviklingsperiodene før og etter delaktasjon ved 500 mg/kg/dag, som var den høyeste dosen som ble testet. Det var ingen behandlingsrelaterte effekter på seksuell modning, nevroatferd eller reproduksjonsfunksjon av første filialgenerasjon (F1) av rotter ved noe som helst dosenivå. Utskillelse

av paltusotin i morsmelk ble demonstrert med et konsentrasjonsforhold for melk-til-plasma 4 timer etter dosering på laktasjonsdag (LD) 20 som varierte fra 2,4 til 3,8 ganger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Kopovidon
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Krysspovidon
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat
Mannitol (E 421)

Filmdrasjering

Palsonify 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Triacetin (E 1518)
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)

Palsonify 30 mg tabletter, filmdrasjerte

Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Triacetin (E 1518)
Jernoksid, gult (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

En varmeinduksjonsforseglet, hvit flaske av høytetthets polyetylen (HDPE) med en hvit barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP).

Hver flaske inneholder 60 filmdrasjerte tabletter og et tørkemiddel av silikagel.
Hver eske inneholder én flaske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozziilaan 201
1083HN Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2021

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/en>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE – 20 mg tabletter, filmdrasjerte****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Palsonify 20 mg tabletter, filmdrasjerte
paltusotin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg paltusotin (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Oral bruk. Svelg tablettene hele.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

Barbara Strozzi laan 201
1083HN Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/26/2021 60 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Palsonify 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT – 20 mg tabletter, filmdrasjerte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palsonify 20 mg
paltusotin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver tablett inneholder 20 mg paltusotin (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter
60 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/26/2021 60 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE – 30 mg tabletter, filmdrasjerte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palsonify 30 mg tabletter, filmdrasjerte
paltusotin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg paltusotin (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter, filmdrasjerte
60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozziilaan 201
1083HN Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/26/2021 60 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Palsonify 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT – 30 mg tabletter, filmdrasjerte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palsonify 30 mg
paltusotin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver tablett inneholder 30 mg paltusotin (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter
60 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/26/2021 60 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Palsonify 20 mg tabletter, filmdrasjerte Palsonify 30 mg tabletter, filmdrasjerte paltusotin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder Informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Palsonify er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Palsonify
3. Hvordan du bruker Palsonify
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Palsonify
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Palsonify er og hva det brukes mot

Palsonify inneholder virkestoffet paltusotin. Det virker spesifikt på en reseptor til et naturlig forekommende hormon i kroppen kalt somatostatin, som virker ved å redusere produksjon av veksthormon i hypofyse tumorer.

Palsonify brukes hos voksne til behandling av akromegali.

Akromegali er en sjelden tilstand. Som oftest er den forårsaket av en godartet svulst i en liten kjertel i hjernen (som kalles hypofysen). Denne svulsten gjør at kjertelen produserer for mye veksthormon. Dette ekstra veksthormonet fører til symptomer som større hender eller føtter, hodepine, overdreven svetting, nummenhet i hender og føtter, tretthet og leddsmerter.

Virkestoffet i Palsonify, paltusotin, blokkerer frigivelse av veksthormon fra hypofysen ved å binde seg til somatostatinreseptorene (målet). Det forventes at dette forbedrer symptomene på akromegali.

2. Hva du må vite før du bruker Palsonify

Bruk ikke Palsonify

- dersom du er allergisk overfor paltusotin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Palsonify dersom du har:

- hjerteproblemer: Palsonify kan påvirke hjertefrekvensen (se avsnitt 2 Andre legemidler og Palsonify).
- galleblæreproblemer: Palsonify kan forårsake dannelse av gallesteiner (med plutselig smerte i øvre høyre del av magen (abdomen), plutselig smerte i høyre skulder eller mellom skulderbladene, gulfarging av huden eller det hvite i øyet eller blek avføring).
- diabetes: Palsonify kan påvirke blodsukkeret. Økt blodsukker kan forekomme. Legen kan derfor anbefale at blodsukkeret overvåkes og at diabetes behandles (se avsnitt 2 Andre legemidler og Palsonify).
- noensinne manglet vitamin B12: Legemidler som er rettet mot somatostatinreseptor kan redusere vitamin B12-nivået i blodet. Det er mulig legen ønsker å sjekke vitamin B12-nivå med jevne mellomrom under behandling med Palsonify.

Overvåkning under behandling

Tumorer i hypofysen som produserer for mye veksthormon og fører til akromegali kan noen ganger vokse og forårsake alvorlige komplikasjoner, som problemer med synet. Legen vil overvåke deg for tegn og symptomer på tumorvekst mens du behandles med Palsonify. Hvis noe tyder på at svulsten vokser, kan det være at legen foreskriver en annen behandling.

Legen din vil sjekke skjoldbruskkjertelfunksjon under behandlingen.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år. Det er ikke kjent om det er sikkert eller effektivt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Palsonify

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk med lege hvis du tar noen av følgende legemidler, da virkningene eller bivirkningene kan endres når de brukes sammen med Palsonify. Hvis du tar noen av disse legemidlene, er det mulig at legen må justere dosene av legemidlene:

- legemidler som kalles betablokkere (f.eks. atenolol, metoprolol, karvedilol, nebivolol) og hjerteglykosider (f.eks. digoksin) brukt til å behandle høyt blodtrykk eller hjertesykdommer
- fluoksetin (et antidepressivt middel)
- deksametozon (et hostestillende middel)
- takrolimus (et legemiddel for å forhindre avstøtning av transplantat)
- insulin eller andre legemidler til å behandle diabetes

Snakk med lege dersom du tar noen av følgende legemidler, da de kan redusere effekten av Palsonify ved å redusere mengden av Palsonify i blodet:

- karbamazepin og fenytoin (brukt til å behandle krampeanfallet og epilepsi)
- apalutamid (brukt til å behandle prostatakreft)
- efavirenz (brukt til å behandle hiv)
- prednison (brukt til å dempe kroppens immunsystem)
- lansoprazol og lignende legemidler (brukt til å kontrollere eller redusere magesyre)

Snakk med lege dersom du tar følgende legemidler, da Palsonify kan redusere effekten av dette legemidlet. Hvis du tar dette legemidlet, er det mulig at legen må justere dosen av dette legemidlet:

- cyklosporin (et legemiddel for å forhindre avstøtning av transplantat, behandle alvorlige hudsykdommer, alvorlig øye- og leddbetennelse)

Snakk med lege eller apotek dersom du ikke er sikker på om informasjonen over gjelder for deg.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke bruke Palsonify dersom du er gravid.

Det er ukjent om Palsonify overføres til morsmelk. Du skal ikke amme mens du bruker Palsonify.

Kvinner som kan bli gravide skal bruke effektiv prevensjon under behandling med Palsonify.

Kjøring og bruk av maskiner

Palsonify har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Palsonify

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Palsonify er tilgjengelig som filmdrasjerte tabletter som tas via munnen. Dersom det er første gang du tar et legemiddel mot akromegali, er den anbefalte startdosen 20 mg én gang daglig. Dersom det ikke er første gangen du tar legemidler mot akromegali, er den anbefalte startdosen 40 mg som tas én gang daglig.

Legen vil sjekke symptomene dine og nivået av et stoff som kalles insulinlignende vekstfaktor etter minst 2 til 4 ukers behandling, for å se om du responderer på behandlingen. Om nødvendig kan legen øke dosen til opptil 60 mg som tas én gang daglig.

Legen kan midlertidig redusere dosen med 20 mg basert på hvor godt du tolererer behandlingen.

Legen kan midlertidig øke dosen med paltusotin på grunn av administrering sammen med andre legemidler (se avsnitt 2 Andre legemidler og Palsonify).

Svelg tablettene hele med et glass vann, på tom mage, minst 6 timer etter et måltid (f.eks. etter faste over natten) og minst 1 time før ditt neste måltid.

Dersom du tar for mye av Palsonify

Dersom du har tatt mer Palsonify enn du skal, må du slutte å ta legemidlet og kontakte lege eller apotek umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Palsonify

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Hopp over den glemte dosen og ta neste dose som vanlig neste dag.

Dersom du avbryter behandling med Palsonify

Ikke slutt å bruke dette legemidlet uten å først diskutere det med legen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Legen kan sette behandlingen med Palsonify på pause til symptomene forbedres, og/eller legen kan redusere dosen du får.

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- diaré

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høyt blodsukker (hyperglykemi)
- redusert appetitt
- hodepine

- langsom puls (sinusbradykardi)
- magesmerter (abdominalsmerter)
- kvalme
- abdominalt ubehag
- oppblåst mage (abdominal distensjon)
- oppkast
- gallesteiner
- hårtap (alopesi)
- fatigue

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- gallegangssteiner
- svimmelhet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Palsonify

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller flasken etter “EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Palsonify

- Virkestoff er paltusotin (som paltusotinhydroklorid).

Palsonify 20 mg filmdrasjerte tabletter inneholder 20 mg paltusotin.

Palsonify 30 mg filmdrasjerte tabletter inneholder 30 mg paltusotin.

- Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne: kopovidon, mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat, mannitol (E 421).

Filmdrasjering:

Palsonify 20 mg tabletter, filmdrasjerte: Hypromellose, titandioksid (E 171), triacetin (E 1518), gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172).

Palsonify 30 mg tabletter, filmdrasjerte: Hypromellose, titandioksid (E 171), triacetin (E 1518), gult jernoksid (E 172).

Hvordan Palsonify ser ut og innholdet i pakningen

Palsonify 20 mg filmdrasjerte tabletter er rosa, bikonvekse og avlange filmdrasjerte tabletter, 16 mm lange og 8 mm brede, merket med “PAL” på en side og “20” på den andre siden.

Palsonify 30 mg filmdrasjerte tabletter er gule, bikonvekse og avlange filmdrasjerte tabletter, 18 mm lange og 9 mm brede, merket med “PAL” på en side og “30” på den andre siden.

Palsonify 20 mg og 30 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelige i plastflasker, sikret med barnesikret lukkeanordning og varmeinduksjonsforseglet.

Hver flaske inneholder 60 filmdrasjerte tabletter og et tørkemiddel av silikagel.
Hver eske inneholder én flaske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH
Barbara Strozziilaan 201
1083HN Amsterdam
Nederland

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).