

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Palsonify 20 mg comprimidos revestidos por película  
Palsonify 30 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Palsonify 20 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de paltusotina (na forma de cloridrato de paltusotina).

### Palsonify 30 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de paltusotina (na forma de cloridrato de paltusotina).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

### Palsonify 20 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película cor-de-rosa, biconvexos, ovais, com 16 mm de comprimento e 8 mm de largura, com a marcação “PAL” num dos lados e “20” no outro lado.

### Palsonify 30 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película amarelos, biconvexos, ovais, com 18 mm de comprimento e 9 mm de largura, com a marcação “PAL” num dos lados e “30” no outro lado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Palsonify é indicado para o tratamento médico de doentes adultos com acromegalia.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

Em doentes sem tratamento médico anterior, a dose inicial recomendada é de 20 mg de Palsonify por via oral, uma vez por dia, durante 2 semanas e, caso seja bem tolerada, a dose deve ser aumentada para 40 mg, uma vez por dia. Após 2 a 4 semanas com Palsonify 40 mg, uma vez por dia, se os 40 mg forem bem tolerados, a dose pode ser aumentada para 60 mg, com base nos níveis de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) ou nos sinais e sintomas clínicos.

Em doentes com tratamento médico anterior, a dose inicial recomendada é de 40 mg de Palsonify por via oral, uma vez por dia. Após 2 a 4 semanas com Palsonify 40 mg, uma vez por dia, a dose pode ser aumentada para 60 mg, uma vez por dia, com base nos níveis de IGF-1 ou nos sinais ou sintomas clínicos.

Com base na tolerabilidade (ver secção 4.8), a dose poderá ser temporariamente reduzida em 20 mg. Assim que as reações adversas estejam resolvidas, a paltusotina pode ser retomada com a dose anterior.

Deve proceder-se à monitorização dos níveis de IGF-1 e à avaliação dos sintomas periodicamente, de acordo com o critério do médico. A normalização dos níveis de IGF-1 poderá exigir uma duração do tratamento mais longa nos doentes com níveis elevados de IGF-1 no início do tratamento. Nos doentes com níveis elevados de IGF-1 (p. ex.,  $\geq 2,5 \times$  limite superior do valor normal [LSN]) no início do tratamento, especialmente em doentes sem tratamento médico anterior, deverá considerar-se uma reavaliação mais regular do benefício-risco do tratamento em monoterapia.

#### *Omissão da dose*

Se a dose diária de Palsonify não for tomada, o doente deve ser informado a não tomar a dose em falta e continuar com a dose seguinte programada.

#### Interações medicamentosas

##### *Indutor forte da CYP3A4/5, UGT1A1 e gp-P*

Em caso de coadministração com indutores fortes (p. ex., carbamazepina), a dose de paltusotina deve ser aumentada até três vezes a dose terapêutica sem exceder os 120 mg por dia, com base nos níveis de IGF-1 e na segurança do doente (ver secção 4.5).

##### *Indutor moderado ou fraco da CYP3A4/gp-P*

Em caso de coadministração com indutores moderados (p. ex., efavirenz) ou fracos (p. ex., prednisona), a dose de paltusotina poderá ser aumentada sem exceder os 120 mg por dia, com base nos níveis de IGF-1 e na segurança do doente (ver secção 4.5).

##### *Inibidor da bomba de prótons (IBP)*

Em caso de coadministração com IBP (p. ex., lansoprazol, omeprazol), a dose de paltusotina poderá ser aumentada até duas vezes a dose terapêutica, com base nos níveis de IGF-1 e na segurança do doente (ver secção 4.5).

#### Populações especiais

##### *Idosos ( $\geq 65$ anos de idade)*

Não é necessário qualquer ajuste posológico com base na idade (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

##### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Palsonify em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

## Modo de administração

Via oral.

Este medicamento deve ser engolido inteiro com um copo de água, com o estômago vazio, pelo menos 6 horas após uma refeição (p. ex., após o jejum da noite) e, pelo menos, 1 hora antes de uma refeição.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Expansão do tumor

Dado que os tumores hipofisários secretores de hormona do crescimento (*growth hormone* - GH) poderão, por vezes, expandir, produzindo complicações sérias (p.ex., defeitos do campo visual), é essencial que todos os doentes sejam cuidadosamente monitorizados. Se houver evidência de expansão do tumor, poderão ser aconselháveis procedimentos alternativos.

### Mulheres com potencial para engravidar

Os benefícios terapêuticos de uma redução dos níveis de GH e a normalização da concentração do IGF-1 em doentes do sexo feminino acromegálicas poderão potencialmente restaurar a fertilidade. As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos adequados, se necessário, durante o tratamento com paltusotina (ver secção 4.6).

### Anomalias cardiovasculares

Ocorreram anomalias da condução cardíaca e outras alterações do ECG, tais como, prolongamento do intervalo PR e bradicardia, durante o tratamento com paltusotina nos estudos clínicos (ver secção 4.8). Estas alterações do ECG poderão ocorrer em doentes com acromegalia. Poderão ser necessários ajustes posológicos de medicamentos utilizados concomitantemente que tenham efeitos bradicárdicos (p. ex., bloqueadores beta) (ver secção 4.5).

### Acontecimentos relacionados com a vesícula biliar

Palsonify poderá inibir a contractibilidade da vesícula biliar e reduzir a secreção de biliar, o que poderá levar à formação de cálculos biliares ou lama biliar. Foram notificados casos de coledocistite, e complicações derivadas da mesma, com a utilização de paltusotina (ver secção 4.8). Se houver suspeita de complicações de coledocistite, deve proceder-se a uma avaliação da situação e iniciar tratamento apropriado, e deve considerar-se o perfil de benefício-risco ao determinar-se se se deverá continuar ou não o tratamento com a paltusotina.

### Metabolismo da glucose

Devido ao seu efeito na GH, no glucagon e na insulina, a paltusotina poderá afetar a regulação da glucose. Foi notificada hiperglicemia em doentes tratados com Palsonify em estudos clínicos (ver secção 4.8). Os níveis de glicemia deverão ser monitorizados ao iniciar-se o tratamento com Palsonify ou quando a dose for alterada, devendo ajustar-se o tratamento antidiabético em conformidade (ver secção 4.5).

### Anomalias na função da tiroide

Os análogos da somatostatina poderão suprimir a secreção de hormona estimulante da tiroide (*thyroid-stimulating hormone* - TSH), o que poderá resultar em hipotireoidismo. Recomenda-se a avaliação periódica da função tiroideia (TSH e T4 total e/ou livre) durante o tratamento com a paltusotina (ver secção 4.5).

## Nutrição

Os análogos da somatostatina poderão alterar a absorção da gordura presente na dieta alimentar em alguns doentes.

## Deficiência de vitamina B12

Foram observados níveis diminuídos de vitamina B12 em doentes tratados com análogos da somatostatina. Os níveis de vitamina B12 devem ser monitorizados durante o tratamento com Palsonify, caso seja clinicamente indicado.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Agentes que poderão diminuir a concentração plasmática da paltusotina

#### *Indutores fortes de múltiplas enzimas e transportadores (CYP3A4/5, UGT1A1 e gp-P)*

Um estudo clínico em indivíduos saudáveis demonstrou que após a administração de 60 mg de paltusotina, a carbamazepina, um indutor forte da CYP3A4/5, UGT1A1 e gp-P, reduziu a  $C_{max}$  e a AUC da paltusotina em, aproximadamente, 40% e 70%, respetivamente. A coadministração de paltusotina com indutores fortes poderá, como tal, diminuir a resposta terapêutica.

Em caso de coadministração com indutores fortes (p. ex., carbamazepina), a dose de paltusotina deve ser aumentada até três vezes a dose terapêutica sem exceder os 120 mg por dia, com base nos níveis de IGF-1 e na segurança do doente (ver secção 4.5).

#### *Indutores moderados ou fracos da CYP3A4/gp-P*

Com base na diminuição de 70% observada na exposição da paltusotina, após a administração com um indutor forte (carbamazepina), é de prever que haja uma diminuição menor na exposição após a administração com um indutor moderado ou fraco. A coadministração de paltusotina com um indutor moderado (p. ex., efavirenz) ou fraco (p. ex., prednisona) da CYP3A4/gp-P poderá, como tal, diminuir a resposta terapêutica e poderá ser necessário um ajuste posológico, de acordo com a resposta clínica.

Em caso de coadministração com indutores moderados (p. ex., efavirenz) ou fracos (p. ex., prednisona) da CYP3A4/gp-P, a dose de paltusotina poderá ser aumentada sem exceder os 120 mg por dia, com base nos níveis de IGF-1 e na segurança do doente (ver secção 4.2).

#### *Inibidores da bomba de prótons*

Um estudo clínico em indivíduos saudáveis demonstrou que os IBP causaram uma redução dependente da dose na AUC da paltusotina de, aproximadamente, 20% e 40% após doses de 20 mg e 60 mg, respetivamente.

A coadministração de paltusotina com IBP apresentou uma redução dependente da dose na exposição da paltusotina que, como tal, poderá diminuir a resposta terapêutica e poderá ser necessário um ajuste posológico, de acordo com a resposta clínica.

Em caso de coadministração com IBP (p. ex., lansoprazol, omeprazol), a dose de paltusotina poderá ser aumentada para duas vezes a dose terapêutica, com base nos níveis de IGF-1 e na segurança do doente (ver secção 4.2).

#### *Ciclosporina*

Um estudo clínico realizado em indivíduos saudáveis demonstrou que, após a administração de 200 mg de ciclosporina, a exposição da paltusotina aumentou  $\leq$  duas vezes. Não é necessário um ajuste posológico da dose de paltusotina.

## Efeitos da paltusotina na farmacocinética de outros medicamentos

### *Ciclosporina*

Num estudo clínico em indivíduos saudáveis, 40 mg de paltusotina causaram reduções de, aproximadamente, 50% e 35% na  $C_{max}$  e AUC da ciclosporina no sangue total, respetivamente. A coadministração de paltusotina com ciclosporina resultou numa diminuição na biodisponibilidade da ciclosporina.

Poderá ser necessário ajustar a dose de ciclosporina para manter os níveis terapêuticos. Deve seguir-se a monitorização terapêutica de medicamentos recomendada para a ciclosporina.

### *Substratos da CYP3A4*

Num estudo clínico em indivíduos saudáveis, 60 mg de paltusotina causaram aumentos de, aproximadamente, 30% na AUC do midazolam, um substrato da CYP3A4. Não são necessários ajustes posológicos para substratos da CYP3A4 sem um índice terapêutico estreito. Recomenda-se precaução e monitorização apropriada se a paltusotina for coadministrada com um substrato da CYP3A4 com um índice terapêutico estreito (p. ex., tacrolímus).

### *Substratos da CYP2D6*

*In vitro*, a paltusotina é um inibidor da CYP2D6 (ver secção 5.2). Aconselha-se precaução se a paltusotina for coadministrada com um substrato da CYP2D6 (p. ex., carvedilol, nebivolol, metoprolol, fluoxetina ou dextrometorfano). Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa. Não são necessários ajustes posológicos para os substratos da CYP2D6.

### *Substratos da gp-P*

*In vitro*, a paltusotina é um inibidor da gp-P (ver secção 5.2). Aconselha-se precaução se a paltusotina for coadministrada com um substrato da gp-P com um índice terapêutico estreito (p. ex., digoxina). Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa. Não são necessários ajustes posológicos para os substratos da gp-P.

### *Metformina*

Um estudo clínico em voluntários saudáveis demonstrou que a administração concomitante de metformina e paltusotina resultou numa diminuição de 22% na exposição da metformina e de 39% na  $C_{max}$ . O resultado clínico é considerado relevante, uma vez que este resultado não é esperado, com base nos achados *in vitro* relacionados com a inibição dos MATE pela paltusotina. Contudo, a alteração na exposição da metformina não é considerada clinicamente significativa. Por conseguinte, não é necessário qualquer ajuste posológico.

## Interações farmacodinâmicas

### *Medicamentos antidiabéticos*

Poderão ser necessários ajustes posológicos da insulina e de medicamentos antidiabéticos quando a paltusotina é administrada concomitantemente (ver secção 4.4).

### *Medicamentos cardiovasculares*

Poderão ser necessários ajustes posológicos de medicamentos com efeitos bradicárdicos, tais como bloqueadores beta, bloqueadores dos canais de cálcio ou agentes para controlar os fluidos e o equilíbrio eletrolítico (ver secção 4.4).

### *Terapêutica de substituição de hormonas da tiroide*

Os análogos da somatostatina poderão afetar a função tiroideia (ver secção 4.4). Por conseguinte, recomenda-se a monitorização da função tiroideia e a monitorização clínica durante o tratamento concomitante com terapêutica de substituição de hormonas da tiroide, já que isto poderá levar a um desequilíbrio da tiroide.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Gravidez

Existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de paltusotina em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva com a exposição humana (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Palsonify durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se a paltusotina/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de paltusotina/metabolitos no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes a amamentar. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Palsonify.

### Fertilidade

Não existem dados disponíveis no ser humano sobre o efeito da paltusotina na fertilidade. Apesar de não terem sido identificados quaisquer efeitos no acasalamento ou na fertilidade nos estudos em animais, foram notificadas alterações nos parâmetros reprodutivos em ratos fêmeas (ver secção 5.3).

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Palsonify sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência com a paltusotina foram sintomas gastrointestinais de diarreia (18%), dor abdominal (7%), náuseas (5%) e mal-estar abdominal (3%).

### Lista tabelada de reações adversas

A segurança da paltusotina foi avaliada em 169 adultos com acromegalia em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo.

Um total de 233 doentes foram expostos à paltusotina em todos os estudos de acromegalia de fase 2 e 3 e de extensão, sem ocultação (ESO). A duração mediana do tratamento com paltusotina, em doentes com acromegalia, foi de 65,4 semanas (intervalo: 0,7 a 244,3 semanas).

As reações adversas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência do MedDRA, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência.

**Tabela 3: Reações adversas**

| Classes de sistemas de órgãos        | Reação adversa                   | Frequência       |
|--------------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Hiperglicemia                    | Frequentes       |
|                                      | Apetite diminuído                | Frequentes       |
| Doenças do sistema nervoso           | Cefaleia                         | Frequentes       |
|                                      | Tonturas                         | Pouco frequentes |
| Cardiopatias                         | Bradicardia sinusal <sup>a</sup> | Frequentes       |
| Doenças gastrointestinais            | Diarreia                         | Muito frequentes |
|                                      | Dor abdominal                    | Frequentes       |

| Classes de sistemas de órgãos                              | Reação adversa              | Frequência       |
|--|-----------------------------|------------------|
| Doenças do metabolismo e da nutrição                       | Hiperglicemia               | Frequentes       |
|  | Apetite diminuído           | Frequentes       |
|  | Náuseas                     | Frequentes       |
|  | Mal-estar abdominal         | Frequentes       |
|  | Distensão abdominal         | Frequentes       |
|  | Vômitos                     | Frequentes       |
| Afeções hepatobiliares                                     | Colelitíase                 | Frequentes       |
|  | Cálculo dos canais biliares | Pouco frequentes |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                 | Alopecia                    | Frequentes       |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Fadiga                      | Frequentes       |

<sup>a</sup> A bradicardia sinusal inclui os termos preferidos: bradicardia sinusal e bradicardia.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Bradicardia*

Ocorreram acontecimentos de bradicardia em 6% dos doentes tratados com paltusotina, os quais foram assintomáticos e não levaram à descontinuação do medicamento. Os acontecimentos ocorreram em doentes com e sem antecedentes de bradicardia, ocorreram nos primeiros três meses de tratamento e não houve uma associação clara com a dose. A redução média da frequência cardíaca foi de 6 batimentos por minuto (bpm) (ver secção 4.4).

##### *Reações adversas relacionadas com a vesícula biliar*

Em estudos aleatorizados, a colelitíase ocorreu entre os 6 e 9 meses após o início da paltusotina. Em todos os doentes expostos à paltusotina no programa de desenvolvimento clínico, ocorreram casos de colelitíase em 4,7% e cálculos do canal biliar em 0,4%. Nos doentes que não tinham recebido tratamento anterior com terapêuticas com ligandos dos recetores da somatostatina, foi notificada colelitíase em 8,3% (2/24) dos doentes. Nenhum doente descontinuou a paltusotina devido a colelitíase (ver secção 4.4).

##### *Doenças gastrointestinais*

A maior parte das reações adversas gastrointestinais ocorreram nos primeiros dois meses após o início da paltusotina, tendo sido todas de natureza não séria e com uma duração mediana que variou entre 4 a 12 dias. A maioria das reações adversas foram ligeiras, nenhuma foi grave e melhoraram com o tratamento continuado. Não ocorreram quaisquer descontinuações devido a reações adversas gastrointestinais.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os efeitos associados a uma sobredosagem e não foram observados quaisquer incidentes de sobredosagem com a paltusotina. Os estudos em animais indicam que a bradicardia ou hipertensão poderão resultar de uma sobredosagem. Se houver suspeita de uma sobredosagem, deve empregar-se tratamento de suporte na gestão da sobredosagem com um medicamento com potencial para bradicardia.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas hipofisárias e hipotalâmicas e suas análogas, código ATC: H01CB06

#### Mecanismo de ação

Tal como a hormona natural somatostatina (SST), a paltusotina demonstra uma supressão potente da secreção da GH e da IGF-1. A paltusotina exerce a sua atividade farmacológica através da ligação altamente seletiva ( $> 4000$  vezes) ao recetor da somatostatina do tipo 2 (SST2) e exibe pouca ou nenhuma afinidade para outros subtipos de recetores da SST. A paltusotina inibe a acumulação de adenosina monofosfato cíclica (AMPc) através da ativação da SST2 humana, com uma concentração farmacológica (agonista) média que resulta numa resposta semi-máxima (EC50) de 0,25 nM.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A paltusotina reduz substancialmente e, em muitos casos, normaliza os níveis de IGF-1 e de GH em doentes com acromegalia.

#### *Eletrofisiologia cardíaca*

Não se observou um prolongamento clinicamente significativo do intervalo QTc com 4,6 vezes a exposição com a dose terapêutica de 60 mg de paltusotina.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança da paltusotina, no tratamento médico de adultos com acromegalia, foram estabelecidas em dois estudos clínicos de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, em grupos paralelos, controlados com placebo (PATHFNDR-2 e PATHFNDR-1).

#### *Estudo PATHFNDR-2*

Este estudo (PATHFNDR-2) de 24 semanas recrutou 111 doentes adultos com acromegalia que não estavam a receber tratamento médico e não estavam bioquimicamente controlados aquando da aleatorização. Os doentes ou não tinham recebido tratamento médico anterior ou não tinham recebido tratamento nos 4 meses anteriores ao rastreio (não medicamente tratados), ou estavam a receber tratamento e encontravam-se num período de eliminação (*washout*) de monoterapia com ligandos dos recetores da somatostatina com octreotida ou com lanreotida durante o rastreio (período de eliminação). Os níveis de IGF-1 tinham de ser  $\geq 1,3 \times$  LSN para aqueles não medicamente tratados e  $\geq 1,1 \times$  LSN, com um aumento de, pelo menos, 30% no IGF-1, durante o período de rastreio nos doentes sujeitos ao período de eliminação. Os doentes foram aleatorizados para receber paltusotina (N = 54) ou placebo (N = 57) durante o período de tratamento de 24 semanas. A dose inicial foi de 20 mg/dia durante 2 semanas e a dose podia ser aumentada para 40 mg/dia na visita da semana 2 após confirmação da tolerabilidade. Na semana 6, a dose poderia ser aumentada para 60 mg, uma vez por dia, se a dose de 40 mg fosse tolerada de forma aceitável, e com base no controlo bioquímico, e o IGF-1 da semana 4 fosse  $> 0,9 \times$  LSN. Era permitida uma redução gradual da dose em qualquer altura durante a fase de controlo aleatorizada do estudo, caso a dose não fosse tolerada. Após a semana 12, a dose foi mantida até ao fim do período controlado aleatorizado do estudo (semana 24).

Cinquenta e três por cento (53%) dos doentes eram do sexo feminino; 52% eram caucasianos, 31% eram asiáticos, 3% eram negros ou afroamericanos, 9% eram de outra raça e 5% eram de raça desconhecida. A idade média aquando do recrutamento era de 47 anos (9% tinham  $\geq 65$  anos). A duração média desde o diagnóstico de acromegalia foi de 87 meses, com 89% dos doentes a receberem cirurgia hipofisária num período com uma duração média de 75 meses antes da participação no estudo. A média global dos níveis de IGF-1 no início do estudo era de  $2,3 \times$  LSN nos doentes não medicamente tratados e de  $1,5 \times$  LSN nos doentes sujeitos ao período de eliminação.

O parâmetro de avaliação primário foi satisfeito, sendo que 55,6% dos doentes tratados com paltusotina atingiram controlo bioquímico (nível de IGF-1  $\leq 1,0 \times$  LSN) na semana 24 em comparação com 5,3% dos doentes tratados com placebo (valor de  $p < 0,0001$ ).

Além de atingir o parâmetro de avaliação primário, a paltusotina produziu reduções estatisticamente significativas (valor de  $p < 0,0001$ ) do IGF-1 para níveis normais, tanto nos doentes não medicamente tratados (42,5%) e naqueles sujeitos ao período de eliminação (92,9%), em comparação com os doentes tratados com placebo, independentemente do historial de tratamento anterior (Tabela 2).

Uma análise da alteração dos níveis de IGF-1, desde o início do estudo até à semana 24, demonstraram que, apesar de os níveis médios de IGF-1  $\times$  LSN no início do estudo serem consistentes entre os grupos da paltusotina e do placebo (2,0 e 2,2, respetivamente), a paltusotina resultou numa diferença estatisticamente significativa (valor de  $p < 0,0001$ ) em comparação com os doentes tratados com placebo entre todos os doentes, assim como, nos grupos dos doentes não medicamente tratados e nos que foram sujeitos ao período de eliminação (Tabela 2).

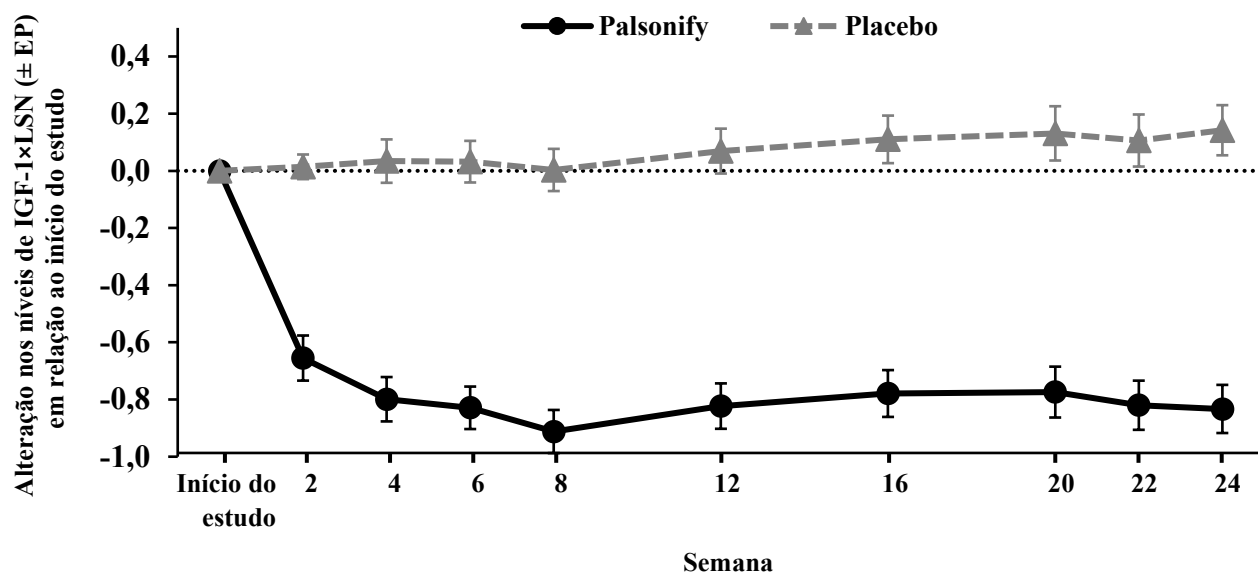
**Tabela 2: Resultados globais da eficácia do estudo PATHFNDR-2 com base nos níveis de IGF-1**

| <b>Normalização do IGF-1</b>   | <b>Paltusotina<br/>(N = 54)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 57)</b> | <b>Valor de <i>p</i></b> |
|--|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Proporção de doentes que atingiram níveis de IGF 1 $\leq 1,0 \times$ LSN na semana 24, n (%)                                     | 30 (55,6%)                      | 3 (5,3%)                    | < 0,0001                 |
| Não medicamente tratados ou tratados anteriormente, n/N (%)  | 17/40 (42,5%)                   | 1/42 (2%)                   | < 0,0001                 |
| Sem tratamento médico anterior, n/N (%)  | 5/22 (22,7%)                    | 1/24 (4,2%)                 | 0,1509                   |
| Tratados anteriormente, n/N (%)  | 12/18 (66,7%)                   | 0/18 (0)                    | < 0,0001                 |
| Período de eliminação ( <i>washout</i> ), n/N (%)  | 13/14 (92,9%)                   | 2/15 (13,3%)                | < 0,0001                 |
| <b>Alteração nos níveis de IGF-1 em relação ao início do estudo</b>  | <b>Paltusotina<br/>(N = 54)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 57)</b> | <b>Valor de <i>p</i></b> |
| Alteração nos níveis de IGF-1 na semana 24 ( $\times$ LSN) em relação ao início do estudo, média dos mínimos quadrados (MQ) (EP) | -0,819 (0,0789)                 | 0,087 (0,0751)              | < 0,0001                 |
| Não medicamente tratados ou tratados anteriormente, média dos MQ (EP)  | -0,887 (0,0903)                 | 0,070 (0,0881)              | < 0,0001                 |
| Sem tratamento médico anterior, média dos MQ (EP)  | -0,829 (0,1357)                 | 0,046 (0,1299)              | < 0,0001                 |
| Tratados anteriormente, média dos MQ (EP)  | -0,964 (0,1151)                 | 0,108 (0,1151)              | < 0,0001                 |
| Período de eliminação, média dos MQ (EP)   | -0,600 (0,1044)                 | 0,152 (0,1008)              | < 0,0001                 |

O IGF-1 na semana 24 baseia-se na média das 2 últimas medidas de IGF-1 recolhidas nas semanas 22 e 24. Quando uma das duas últimas medições de IGF-1 estava em falta, utilizou-se um valor único. A semana 24 corresponde ao final da porção controlada aleatorizada do estudo; se um doente recebeu terapêutica de resgate, utiliza-se a última avaliação anterior ao resgate.

IGF-1 = fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1, MQ = mínimos quadrados, EP = erro padrão, LSN = limite superior do valor normal.

O tratamento com paltusotina resultou numa redução de, aproximadamente, 37% nos níveis de IGF-1 às 4 semanas após o início do tratamento e manteve-se até ao final do período de tratamento (Figura 1).



**Figura 11: Alteração na média dos MQ ( $\pm$  EP) do IGF-1 ( $\times$  LSN) em relação ao início do estudo, por visita, para todos os doentes no estudo PATHFND-2**

A população inclui todos os doentes aleatorizados, com base em métodos de imputação múltipla. IGF-1 = fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1, MQ = mínimos quadrados, EP = erro padrão, LSN = limite superior do valor normal.

Uma análise do tempo até à resposta desde a aleatorização demonstrou que 59% dos doentes tratados com paltusotina atingiram a normalização dos níveis de IGF-1, em comparação com 9% no grupo tratado com placebo durante o estudo. A maioria dos acontecimentos de normalização dos níveis de IGF-1 ocorreu durante as primeiras 4 semanas de tratamento. Estes resultados são consistentes com a análise do parâmetro de avaliação primário, a qual demonstrou uma resposta continuada numa maioria de doentes tratados com paltusotina até ao fim da semana 24.

**Tabela 3: Proporção de doentes no estudo PATHFND-2 com níveis de IGF-1  $< 1,3 \times$  LSN**

| IGF-1 $< 1,3 \times$ LSN  | Paltusotina (N = 54) | Placebo (N = 57) | Valor de <i>p</i> |
|---|----------------------|------------------|-------------------|
| Proporção de doentes que atingiram um nível de IGF-1 $< 1,3 \times$ LSN na semana 24, n (%) | 36 (66,7%)           | 8 (14%)          | $< 0,0001$        |
| Não medicamente tratados ou tratados anteriormente, n/N (%)                                 | 22/40 (55%)          | 4/42 (9,5%)      | $< 0,0001$        |
| Sem tratamento médico anterior, n/N (%)   | 8/22 (36,4%)         | 2/24 (8,3%)      | 0,0495            |
| Tratados anteriormente, n/N (%)   | 14/18 (77,8%)        | 2/18 (11,1%)     | 0,0001            |
| Período de eliminação ( <i>washout</i> ), n/N (%)   | 14/14 (100%)         | 4/15 (26,7%)     | $< 0,0001$        |

O IGF-1 na semana 24 baseia-se na média das 2 últimas medidas de IGF-1 recolhidas nas semanas 22 e 24. Quando uma das duas últimas medições de IGF-1 estava em falta, utilizou-se um valor único. A semana 24 corresponde ao final da porção controlada aleatorizada do estudo; se um doente recebeu terapêutica de resgate, utiliza-se a última avaliação anterior ao resgate.

IGF-1 = fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1, LSN = limite superior do valor normal.

De forma consistente com o mecanismo de ação da paltusotina, foram atingidos níveis alvo de GH < 1,0 ng/ml em 57,4% dos doentes tratados com paltusotina, em comparação com 17,5% nos doentes tratados com placebo (valor de  $p < 0,0001$ ) na semana 24 (Tabela 4).

**Tabela 4: Proporção de doentes no estudo PATHFNDR-2 com níveis de IGF-1 < 1,0 × LSN**

| GH < 1,0 × LSN  | Paltusotina<br>(N = 54) | Placebo<br>(N = 57) | Valor de $p$ |
|---|-------------------------|---------------------|--------------|
| Proporção de doentes que atingiram níveis de GH < 1,0 × LSN na semana 22, n (%) | 31 (57,4%)              | 10 (17,5%)          | < 0,0001     |
| Não medicamente tratados ou tratados anteriormente, n/N (%)                     | 21/40 (52,5%)           | 3/42 (7,1%)         | < 0,0001     |
| Sem tratamento médico anterior, n/N (%)   | 8/22 (36,4%)            | 1/24 (4,2%)         | 0,0148       |
| Tratados anteriormente, n/N (%)   | 13/18 (72,2%)           | 2/18 (11,1%)        | 0,0005       |
| Período de eliminação ( <i>washout</i> ), n/N (%)                               | 10/14 (71,4%)           | 7/15 (46,7%)        | 0,3297       |

GH = hormona do crescimento, LSN = limite superior do valor normal.

O estudo PATHFNDR-2 mediu a gravidade dos sintomas clínicos em relação a 7 itens associados à acromegalia (cefaleia, dor articular, sudorese, fadiga, fraqueza nas pernas, tumefação e dormência ou formigueiro) utilizando o diário de sintomas de acromegalia (DSA), com a pontuação de cada item a variar de 0 (sem sintomas) a 10 (os piores sintomas). Um intervalo de limiar preliminar para caracterizar a alteração significativa inerente ao doente para o total no DAS consiste numa alteração de -4 a -6 pontos para a melhoria ou agravamento numa pontuação total de 70. No início do estudo, os doentes apresentaram sintomas ligeiros a moderados. A alteração na pontuação total no DSA, desde o início do estudo até à semana 24, revelou uma melhoria estatisticamente significativa de -2,669 para os doentes tratados com paltusotina, em comparação com um agravamento de 2,754 para os doentes tratados com placebo (valor de  $p = 0,0039$ ). Nos doentes não medicamente tratados ou tratados anteriormente que receberam paltusotina, a pontuação no DSA apresentou uma melhoria de -4,187 em comparação com um agravamento de 0,163 nos doentes tratados com placebo. Nos doentes sujeitos a um período de eliminação, aqueles que estavam a receber paltusotina exibiram uma melhoria de -1,610 em comparação com um agravamento de 5,777 naqueles que estavam a receber placebo (Tabela 5).

**Tabela 5: Alteração na pontuação total no DSA desde o início do estudo até à semana 24, no estudo PATHFNDR-2**

|   | Paltusotina<br>(N = 54) | Placebo<br>(N = 57)   | Diferença entre tratamentos<br>(IC de 95%) | Valor de $p$ |
|---|-------------------------|-----------------------|--|--------------|
| <b>Alteração na pontuação total no DSA desde o início do estudo até à semana 24</b> |                         |                       |  |              |
| Média dos MQ (EP)   | -2,669 ( $\pm$ 1,422)   | 2,754 ( $\pm$ 1,364)  | -5,423 (-9,070; -1,776)                    | 0,0039       |
| Não medicamente tratados ou tratados anteriormente                                  | -4,187 ( $\pm$ 1,605)   | 0,163 ( $\pm$ 1,565)  | -4,349 (-8,831; 0,132)                     | 0,0570       |
| Sem tratamento médico anterior  | -3,189 ( $\pm$ 1,976)   | 2,669 ( $\pm$ 1,848)  | -5,868 (-11,336; -0,380)                   | 0,0367       |
| Tratados anteriormente  | -5,344 ( $\pm$ 2,547)   | -3,381 ( $\pm$ 2,621) | -1,963 (-9,44; 5,518)                      | 0,5967       |
| Período de eliminação ( <i>washout</i> )  | -1,610 ( $\pm$ 2,209)   | 5,777 ( $\pm$ 2,054)  | -7,387 (-13,638; -1,137)                   | 0,0224       |

A semana 24 corresponde ao final da porção controlada aleatorizada do estudo; se um doente recebeu terapêutica de resgate, utiliza-se a última avaliação anterior ao resgate. A pontuação total no DSA no início do estudo é a soma da média semanal no dia 1 ou antes do dia 1, e a pontuação total no DSA

após o início do estudo é a soma da média semanal na data da visita programada ou antes da mesma, incluindo a data da visita, para 7 itens (cefaleia, dor articular, sudorese, fadiga, fraqueza nas pernas, tumefação e dormência ou formigueiro). No início do estudo, a pontuação total média no DSA foi de 17,48 no grupo da paltusotina e de 15,54 no grupo do placebo.

DSA = diário de sintomas de acromegalia, IC = intervalo de confiança, MQ = mínimos quadrados, EP = erro padrão.

Os resultados em função da alteração na pontuação dos itens individuais no DSA, desde o início do estudo até à semana 24, para todos os doentes, revelaram uma tendência a favor da paltusotina para os 7 itens, 5 dos quais foram estatisticamente significativos (cefaleia, sudorese, fadiga, fraqueza nas pernas, tumefação;  $p < 0.05$ ).

A alteração nas médias dos MQ ( $\pm$  EP), desde o início do estudo até ao fim do tratamento, na maioria dos sintomas incómodos foi de -0,553 ( $\pm$  0,4219) no grupo da paltusotina e de 0,357 ( $\pm$  0,3770) no grupo do placebo, com uma diferença entre tratamentos de -0,910 (IC 95%: -1,976; 0,157) a favor da paltusotina ( $p$  nominal = 0,0935).

O perfil de segurança e tolerabilidade observado permaneceu inalterado (ver secção 4.8) e a durabilidade dos benefícios do tratamento clínico manteve-se nos doentes que receberam o medicamento durante 120 semanas no estudo de ESO, a decorrer, PATHFNDR-2.

#### *Estudo PATHFNDR-1*

Este estudo (PATHFNDR-1) de 36 semanas recrutou 58 doentes que estavam bioquimicamente controlados com terapêutica com ligandos dos recetores da somatostatina com octreotida na forma de injeção de ação prolongada ou lanreotida. Todos os doentes tinham de estar bioquimicamente controlados (definido como níveis de IGF-1  $\leq 1,0 \times$  LSN) durante o rastreio e aquando da aleatorização. Os doentes foram aleatorizados para receber paltusotina (N = 30) ou placebo (N = 28) durante um período de tratamento de 36 semanas. A dose podia ser titulada de 40 mg para um máximo de 60 mg, com base no valor do IGF-1, ou reduzida com base na tolerabilidade. Após a semana 24, a dose foi mantida até ao fim do período controlado aleatorizado do estudo (semana 36).

Cinquenta e cinco por cento (55%) dos doentes eram do sexo feminino, 72% eram caucasianos, 3% eram asiáticos, 5% eram negros ou afroamericanos, 12% eram de outra raça, 7% eram de raça desconhecida. A idade média na altura do recrutamento era de 55 anos (28% tinham  $\geq 65$  anos). A duração média desde o diagnóstico de acromegalia foi de 155 meses, com 86% dos doentes a receber cirurgia hipofisária num período de duração média de 138 meses antes da participação no estudo. O nível médio de IGF-1 no início do estudo era de  $0,83 \times$  LSN, com um nível médio de GH no início do estudo de 0,90 ng/ml. Dos doentes incluídos, 59% tinham sido anteriormente tratados com octreotida e 41% tinham sido anteriormente tratados com lanreotida. A maioria dos doentes incluídos estavam a receber terapêutica aprovada com ligandos dos recetores da somatostatina em doses médias ou elevadas, antes do rastreio.

O parâmetro de avaliação primário foi satisfeito, sendo que 83,3% dos doentes tratados com paltusotina mantiveram controlo bioquímico (nível de IGF-1  $\leq 1,0 \times$  LSN) na semana 36, em comparação com 3,6% dos doentes tratados com placebo (Tabela 6).

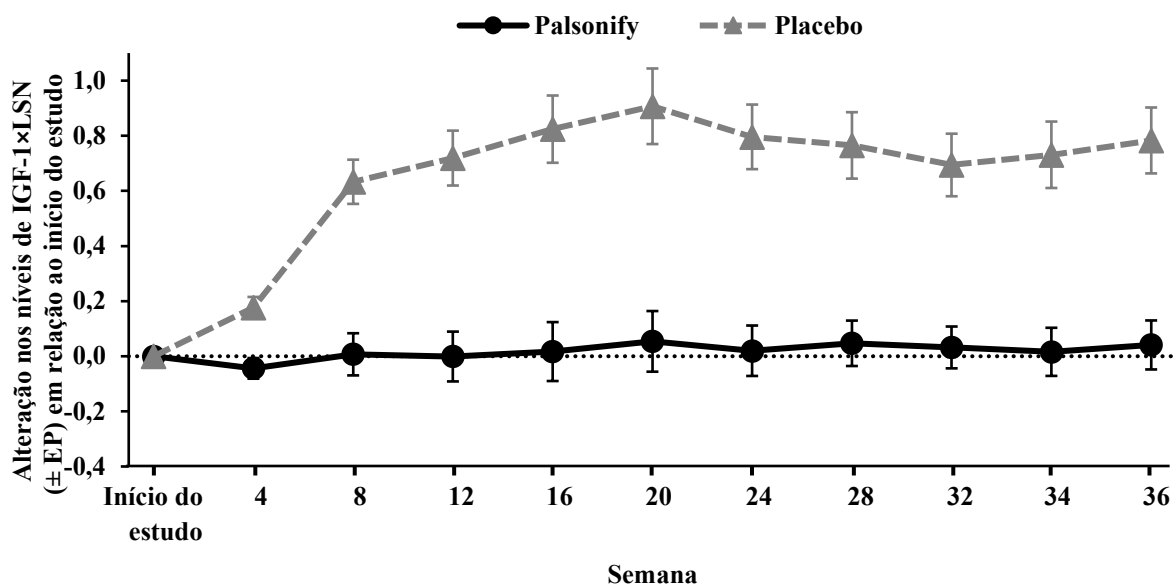
**Tabela 6: Resultados globais da eficácia no estudo PATHFNR-1 com base nos níveis de IGF-1**

| <b>Normalização do IGF-1</b>  | <b>Paltusotina<br/>(N = 30)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 28)</b> | <b>Valor de <i>p</i></b> |
|---|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Proporção de doentes que mantiveram uma resposta nos níveis de IGF 1 na semana 36 ( $\leq 1,0 \times \text{LSN}$ ), n (%) | 25 (83,3%)                      | 1 (3,6%)                    | < 0,0001                 |
| <b>Alteração nos níveis de IGF-1 em relação ao início do estudo</b>   | <b>Paltusotina<br/>(N = 30)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 28)</b> | <b>Valor de <i>p</i></b> |
| Alteração nos níveis de IGF-1 na semana 36 ( $\times \text{LSN}$ ) em relação ao início do estudo, média dos MQ (EP)      | 0,042<br>( $\pm 0,093$ )        | 0,833<br>( $\pm 0,096$ )    | < 0,0001                 |

A semana 36 corresponde ao final da porção controlada aleatorizada do estudo; se um doente recebeu terapêutica de resgate, utiliza-se a última avaliação anterior ao resgate.

IGF-1 = fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1, MQ = mínimos quadrados, EP = erro padrão, LSN = limite superior do valor normal.

A paltusotina produziu níveis estáveis de IGF-1 nos doentes que passaram da terapêutica com ligandos dos recetores da somatostatina, os quais se mantiveram até ao final do período de tratamento de 36 semanas (IGF-1  $\times$  LSN:  $0,04 \pm 0,093$ ). Por contraste, os doentes aleatorizados para o placebo apresentaram uma elevação nos níveis de IGF (IGF-1  $\times$  LSN:  $0,83 \pm 0,096$ ) na semana 36 e a diferença entre os grupos no final do período de tratamento foi estatisticamente significativa (valor de  $p < 0,0001$ ) (Figura 2).



**Figura 2: Alteração na média dos MQ ( $\pm$  EP) do IGF-1 ( $\times$  LSN) em relação ao início do estudo, por visita, para todos os doentes no estudo PATHFNR-1**

A população inclui todos os doentes aleatorizados, com base em métodos de imputação múltipla. IGF-1 = fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1, MQ = mínimos quadrados, EP = erro padrão, LSN = limite superior do valor normal.

Os níveis alvo de GH < 1,0 ng/ml mantiveram-se em 87% dos doentes controlados no início do estudo, no grupo dos doentes tratados com paltusotina, em comparação com 28% no grupo dos doentes tratados com placebo (valor de  $p < 0,0003$ ) na semana 34.

O estudo PATHFNDR-1 mediu a gravidade dos sintomas clínicos de acromegalia em relação a 7 itens (cefaleia, dor articular, sudorese, fadiga, fraqueza nas pernas, tumefação e dormência ou formigueiro) utilizando o DSA. Um intervalo de limiar preliminar para caracterizar a alteração significativa inerente ao doente para o total no DAS consiste numa alteração de -4 a -6 pontos para a melhoria ou agravamento numa pontuação total de 70. No início do estudo, os doentes apresentaram sintomas ligeiros a moderados. A alteração na pontuação total no DSA, desde o início do estudo até à semana 36, revelou uma melhoria de -0,606 para os doentes tratados com paltusotina, em comparação com um agravamento de 4,558 para os doentes tratados com placebo (valor de  $p = 0,0216$ ) (Tabela 7).

**Tabela 7: Alteração na pontuação total no DSA, desde o início do estudo até à semana 36, no estudo PATHFNDR-1**

|   | <b>Paltusotina<br/>(N = 30)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 28)</b> | <b>Diferença entre<br/>tratamentos<br/>(IC de 95%)</b> | <b>Valor<br/>de <math>p</math></b> |
|---|---------------------------------|-----------------------------|--|------------------------------------|
| <b>Alteração na pontuação total no DSA desde o início do estudo até à semana 36</b> |                                 |                             |  |                                    |
| Média dos MQ (EP)   | -0,606<br>(± 1,504)             | 4,558 (± 1,593)             | -5,164 (-9,536; -<br>0,792)                            | 0,0216                             |

A semana 36 corresponde ao final da porção controlada aleatorizada do estudo; se um doente recebeu terapêutica de resgate, utiliza-se a última avaliação anterior ao resgate. A pontuação total no DSA no início do estudo é a soma da média semanal no dia 1 ou antes do dia 1, e a pontuação total no DSA após o início do estudo é a soma da média semanal na data da visita programada ou antes da mesma, incluindo a data da visita, para 7 itens (cefaleia, dor articular, sudorese, fadiga, fraqueza nas pernas, tumefação e dormência ou formigueiro). No início do estudo, a pontuação total média no DSA foi de 13,21 no grupo da paltusotina e de 10,86 no grupo do placebo.

DSA = diário de sintomas de acromegalia, IC = intervalo de confiança, MQ = mínimos quadrados, EP = erro padrão.

Os resultados em função da alteração na pontuação nos itens individuais do DSA, desde o início do estudo até à semana 36, revelaram uma tendência a favor da paltusotina, para os 7 itens, 2 dos quais foram estatisticamente significativos (dor articular e dormência ou formigueiro; valor de  $p < 0,05$ ). Nenhum item singular do DSA afetou, de forma predominante, a pontuação total global no DSA, indicando ter havido uma melhoria e estabilização de todos os sintomas de acromegalia avaliados nos doentes tratados com paltusotina em comparação com os doentes tratados com placebo.

A alteração nas médias dos MQ ( $\pm$  EP) desde o início do estudo até ao fim do tratamento, na maioria dos sintomas incómodos, foi de -0,530 ( $\pm$  0,360) no grupo da paltusotina e de 0,617 ( $\pm$  0,381) no grupo do placebo, com uma diferença entre tratamentos de -1,147 (IC 95%: -2,199; -0,094) a favor da paltusotina ( $p$  nominal = 0,0335).

O perfil de segurança e tolerabilidade observado permaneceu inalterado (ver secção 4.8) e a durabilidade dos benefícios do tratamento clínico manteve-se nos doentes que receberam o medicamento durante 120 semanas no estudo de ESO, a decorrer, PATHFNDR-1.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Palsonify em todos os subgrupos da população pediátrica na acromegalia (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Em voluntários saudáveis, após uma dose única oral, o  $T_{max}$  mediano variou entre 1,4 e 2,0 h (Tabela 8). No estado estacionário, após uma dose de 60 mg, a média geométrica (%CV geométrica) da  $C_{max}$  da paltusotina foi de 290 (67,5) ng/ml e a média geométrica (%CV geométrica) da  $AUC_{0-24}$  foi de 2890 (63,5) ng\*h/ml. Na análise farmacocinética (PK) da população, as razões de acumulação foram de 1,31 para a  $C_{max}$  e de 1,55 para a  $AUC_{0-24}$ . O estado estacionário é atingido ao fim de 1 semana. A PK em voluntários saudáveis é semelhante à que é observada nos doentes com acromegalia.

**Tabela 8: Parâmetros de exposição de uma dose única de paltusotina, quando administrada com um jejum 1 hora pós-dose**

|                        | 20 mg         | 40 mg         | 60 mg         |
|------------------------|---------------|---------------|---------------|
| $C_{max}$ (ng/ml)      | 80,7 (54)     | 153 (36)      | 258 (51)      |
| $AUC_{0-24}$ (ng*h/ml) | 651 (53)      | 1310 (41)     | 2370 (45)     |
| $T_{max}$ (h)          | 1,4 (0,8-4,0) | 1,5 (1,5-4,0) | 2,0 (1,0-4,0) |

Os dados são apresentados na forma de médias geométricas (%CV geométrica), com exceção do  $T_{max}$ , que é apresentado como mediana (intervalo).

$AUC_{0-24}$  = área sob a curva da concentração plasmática-tempo de 0 às 24 horas,  $C_{max}$  = concentração plasmática máxima (pico) do fármaco,  $T_{max}$  = tempo até se atingir a concentração plasmática máxima após a administração do fármaco

A biodisponibilidade absoluta dos comprimidos revestidos por película de paltusotina é de 51%.

### *Efeito dos alimentos na absorção oral*

No que diz respeito à administração no estado de jejum, a administração de paltusotina com uma refeição com um elevado teor de gordura reduziu a AUC em 85% e a  $C_{max}$  em 81%. A administração de paltusotina com uma refeição com um baixo teor de gordura reduziu a AUC em 72% e a  $C_{max}$  em 68% (ver secção 4.2).

### Distribuição

O volume de distribuição aparente ( $V_z/F$ ) dos comprimidos revestidos por película de paltusotina é de 406 l. A paltusotina liga-se com elevada afinidade às proteínas do plasma, albumina (> 99%) e  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida (> 98%). A razão sangue-plasma aproximou-se de 1.

### Metabolismo

A paltusotina é metabolizada primariamente a nível hepático por glucuronidação e oxidação. *In vitro*, a glucuronidação foi a principal via de metabolismo e é primariamente mediada pela UGT1A1 e UGT1A9. A oxidação foi a via secundária e foi primariamente catalisada pela CYP3A4/5, com uma contribuição menor da CYP2D6. A paltusotina é um substrato da gp-P. Os estudos *in vitro* sugerem que não é de se prever que a inibição da UGT1A1 provoque um aumento clinicamente significativo na exposição da paltusotina.

### Eliminação

Depois de se atingirem concentrações máximas, a concentração da paltusotina diminuiu com uma semivida ( $t_{1/2}$ ) terminal aparente de 25,5 horas, o que dá suporte à administração da dose uma vez por dia. A depuração aparente dos comprimidos revestidos por película de paltusotina é de 11,0 l/h.

Após a administração oral de paltusotina radiomarcada, a excreção fecal foi a via de eliminação predominante, sendo que a recuperação média observada da radioatividade total administrada foi de 90%, com 3,9% nas fezes e na urina, respectivamente. A paltusotina inalterada foi um componente importante no material excretado.

### Linearidade

A paltusotina apresentou aumentos nas exposições, proporcionais à dose, com as doses a variarem entre os 20 mg e 120 mg em participantes saudáveis. Foram observados aumentos proporcionais à dose, aparentes, para concentrações mínimas médias no estado estacionário, de até 60 mg administrados uma vez por dia, em doentes com acromegalia.

### Populações especiais

#### *Idade, peso corporal, sexo, raça e polimorfismo da UGT1A1*

O sexo e o polimorfismo da UGT1A1 não têm um efeito clinicamente relevante na farmacocinética da paltusotina. Não são necessários quaisquer ajustes posológicos da paltusotina com base nestes fatores.

Com base na análise da PK da população, a idade (290 participantes [92%] com idade entre os 18-65 anos e 25 participantes idosos [8%], incluindo 20 com idades entre os 65-74 anos, 5 com idades entre os 75-84 anos, nenhum com 85 anos de idade ou mais) não teve um efeito clinicamente relevante na farmacocinética da paltusotina.

Com base na análise da PK da população, o peso corporal (média: 76 kg; mediana: 73 kg; intervalo interquartil: 65-85 kg; min: 45 kg; max: 138 kg) não teve um efeito clinicamente significativo na exposição da paltusotina.

Com base na análise da PK da população (196 participantes caucasianos, 12 participantes negros ou afroamericanos, 17 participantes chineses, 35 participantes japoneses, 48 de outra raça e 7 de raça desconhecida), a raça não teve um efeito clinicamente significativo na exposição da paltusotina.

#### *Compromisso hepático*

Num estudo que comparou participantes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave, com participantes com uma função hepática normal, a exposição da paltusotina não foi alterada. Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 4.2).

#### *Compromisso renal*

Dado que a depuração renal apresenta uma contribuição menor para a eliminação da paltusotina no ser humano, não se efetuou qualquer estudo de PK específico em doentes com compromisso renal. Numa análise da PK da população que incluiu 279 participantes com uma função renal normal (TFGe  $\geq 90$  ml/min), 32 com compromisso renal ligeiro (TFGe de 60 a  $< 90$  ml/min) e 4 com compromisso renal moderado (TFGe de 30 a  $< 60$  ml/min), a função renal não teve um efeito significativo nas exposições da paltusotina. Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso renal grave e em fase terminal (TFGe  $< 30$  ml/min).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade aguda e de dose repetida, farmacologia de segurança, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

### Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Em estudos de fertilidade e de desenvolvimento embrionário precoce em ratos, com doses de até 500 mg/kg/dia (18 vezes a dose clínica de 60 mg, com base na AUC), não se observou qualquer efeito da paltusotina no acasalamento ou na fertilidade. Contudo, com este nível de dose, as fêmeas apresentaram uma diminuição nos números de corpos lúteos e de locais de implantação, assim como

um aumento da perda pré-implantação, o que resultou num número menor de embriões vivos; estes achados não foram observados com doses de até 75 mg/kg/dia (5 vezes a dose clínica de 60 mg, com base na AUC).

Os estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos, com doses até 500 mg/kg/dia (rato) e 75 mg/kg/dia (coelho), não mostraram evidência de efeitos teratogênicos (até 11 vezes e 5,2 vezes a dose clínica de 60 mg, com base na AUC no rato e no coelho, respetivamente). No coelho, a dose mais elevada revelou um aumento na incidência de abortos associados a toxicidade materna (diminuição da ingestão de alimentos e perda de peso corporal) e uma diminuição dos pesos corporais médios dos fetos. Isto não foi observado com a dose de 25 mg/kg/dia (2,9 vezes a dose clínica de 60 mg, com base na AUC).

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal no rato, observou-se uma diminuição do peso corporal durante os períodos de desenvolvimento pré-desmame e pós-desmame com 500 mg/kg/dia, a dose mais elevada testada. Não se observaram efeitos relacionados com o tratamento na maturação sexual, na função neurocomportamental ou reprodutiva da primeira geração filial (F1) de ratos com qualquer nível de dose. Foi demonstrado haver excreção de paltusotina no leite materno, com razões de concentração leite-plasma 4 horas após a administração da dose, no dia 20 de aleitamento (DA), com uma variação de 2,4 a 3,8 vezes.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Copovidona  
Celulose microcristalina  
Crospovidona  
Sílica coloidal anidra  
Estearato de magnésio  
Manitol (E 421)

#### Película de revestimento

*Palsonify 20 mg comprimidos revestidos por película*

Hipromelose  
Dióxido de titânio (E 171)  
Triacetina (E 1518)  
Óxido de ferro amarelo (E 172)  
Óxido de ferro vermelho (E 172)

*Palsonify 30 mg comprimidos revestidos por película*

Hipromelose  
Dióxido de titânio (E 171)  
Triacetina (E 1518)  
Óxido de ferro amarelo (E 172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

30 meses

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD), branco, selado por indução com calor, com um fecho de polipropileno (PP), branco, resistente à abertura por crianças.

Cada frasco contém 60 comprimidos revestidos por película e um excicante de sílica gel.  
Cada embalagem contém um frasco.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozziilaan 201  
1083HN Amsterdam  
Países Baixos

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/26/2021

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização:

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/en>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR – 20 mg comprimidos revestidos por película****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palsonify 20 mg comprimidos revestidos por película  
paltusotina

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de paltusotina (na forma de cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral. Engolir os comprimidos inteiros.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozziilaan 201  
1083HN Amsterdam  
Países Baixos

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/26/2021 60 mg comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Palsonify 20 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO – 20 mg comprimidos revestidos por película****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palsonify 20 mg comprimidos  
paltusotina

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido contém 20 mg de paltusotina (na forma de cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos  
60 comprimidos

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/26/2021 60 mg comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR – 30 mg comprimidos revestidos por película**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palsonify 30 mg comprimidos revestidos por película  
paltusotina

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de paltusotina (na forma de cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
60 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozziilaan 201  
1083HN Amsterdam  
Países Baixos

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/26/2021 60 mg comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Palsonify 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO – 30 mg comprimidos revestidos por película**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palsonify 30 mg comprimidos  
paltusotina

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido contém 30 mg de paltusotina (na forma de cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos  
60 comprimidos

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/26/2021 60 mg comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Palsonify 20 mg comprimidos revestidos por película Palsonify 30 mg comprimidos revestidos por película paltusotina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Palsonify e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Palsonify
3. Como tomar Palsonify
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Palsonify
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Palsonify e para que é utilizado**

Palsonify contém a substância ativa paltusotina. Esta funciona por ação dirigida a um recetor de uma hormona natural, que existe no seu corpo, chamada somatostatina, a qual atua ao reduzir a produção de hormona do crescimento por parte do tumor pituitário.

Palsonify é utilizado em adultos para o tratamento da acromegalia.

A acromegalia é uma afeção rara. Na maioria das vezes, é causada por um tumor não canceroso numa pequena glândula no cérebro (chamada glândula pituitária). Este tumor faz com que a glândula liberte demasiada hormona do crescimento (*growth hormone* - GH). Esta GH em excesso leva a sintomas, tais como, um aumento do tamanho das mãos e pés, dores de cabeça, transpiração excessiva, dormência nas mãos e pés, cansaço e dores nas articulações.

A substância ativa presente em Palsonify, a paltusotina, bloqueia a libertação da hormona do crescimento por parte da glândula pituitária, ao ligar-se aos recetores da somatostatina (alvos). Prevê-se que isto melhor os sintomas da acromegalia.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Palsonify**

##### **Não tome Palsonify**

- se tem alergia à paltusotina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Palsonify, ou durante o tratamento, se tiver:

- Problemas de coração: Palsonify pode afetar a frequência do seu batimento cardíaco (ver secção 2 Outros medicamentos e Palsonify).
- Problemas de vesícula biliar: Palsonify pode causar a formação de pedras na vesícula biliar (com dor súbita na parte superior direita da sua barriga [abdómen], dor súbita no ombro direito ou entre as suas omoplatas, amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, ou fezes pálidas).
- Diabetes: Palsonify poderá afetar o açúcar no seu sangue. Poderão ocorrer níveis elevados de açúcar no sangue. Por conseguinte, o seu médico poderá recomendar a monitorização dos níveis de açúcar no sangue e o tratamento da diabetes (ver secção 2 Outros medicamentos e Palsonify).
- Se alguma vez teve falta de vitamina B12: Os medicamentos direcionados ao recetor da somatostatina podem reduzir os níveis de vitamina B12 no sangue; o seu médico poderá querer verificar os seus níveis de vitamina B12 periodicamente durante o tratamento com Palsonify.

## **Monitorização durante o tratamento**

Os tumores da glândula pituitária que produzem um excesso de hormona do crescimento e que levam à acromegalia, por vezes expandem, causando complicações sérias, tais como problemas de visão. O seu médico irá monitorizá-lo para despistar sinais e sintomas de crescimento do tumor enquanto estiver a receber tratamento com Palsonify. Se surgir evidência de expansão do tumor, o seu médico poderá receitar um tratamento diferente.

O seu médico irá verificar a função da sua tiroide regularmente durante o tratamento.

## **Crianças e adolescentes**

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Desconhece-se se é seguro e eficaz neste grupo etário.

## **Outros medicamentos e Palsonify**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, uma vez que a sua atividade ou efeitos indesejáveis poderão mudar quando utilizados juntamente com Palsonify. Se tomar estes medicamentos, o seu médico poderá ter de ajustar as doses dos mesmos:

- medicamentos chamados bloqueadores beta (p. ex., atenolol, metoprolol, carvedilol, nebivolol) e glicosídeos cardíacos (p. ex., digoxina), utilizados para tratar a tensão arterial alta ou doenças do coração
- fluoxetina (um antidepressivo)
- dextrometorfano (um supressor da tosse)
- tacrolímus (um medicamento para suprimir a rejeição de transplantes)
- insulina ou outros medicamentos para tratar a diabetes

Informe o seu médico se estiver a tomar os seguintes medicamentos, pois poderão reduzir a eficácia de Palsonify ao reduzir a quantidade de Palsonify no sangue:

- carbamazepina e fenitoína (utilizados para tratar convulsões e epilepsia)
- apalutamida (utilizado para tratar o cancro da próstata)
- efavirenz (utilizado para tratar o VIH)
- prednisona (utilizado para ajudar a suprimir o sistema imunitário do organismo)
- lansoprazol e medicamentos semelhantes (utilizados para controlar ou reduzir o ácido no estômago)

Informe o seu médico se estiver a tomar o seguinte medicamento, pois Palsonify poderá reduzir a eficácia deste medicamento. Se tomar este medicamento, o seu médico poderá ter de ajustar as doses do mesmo:

- ciclosporina (um medicamento para suprimir a rejeição de transplantes, tratar doenças de pele graves, inflamações graves dos olhos e das articulações)

Se não tiver a certeza se as situações acima se aplicam a si, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve utilizar Palsonify se estiver grávida.

Não se sabe se Palsonify passa para o leite materno. Não amamente enquanto estiver a utilizar Palsonify.

As mulheres com capacidade para engravidar devem utilizar um método contraceptivo (contraceção) eficaz durante o tratamento com Palsonify.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de Palsonify sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## **3. Como tomar Palsonify**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Palsonify está disponível na forma de comprimidos revestidos por película para tomar pela boca. Se for a primeira vez que está a tomar um medicamento para a acromegalia, a dose inicial recomendada é de 20 mg tomados uma vez por dia. Se não for a primeira vez que toma um medicamento para a acromegalia, a dose inicial recomendada é de 40 mg tomados uma vez por dia.

O seu médico irá verificar os seus sintomas e o nível de uma substância chamada fator de crescimento semelhante à insulina depois de, pelo menos, 2 a 4 semanas de tratamento para ver se está a responder. Se necessário, o seu médico poderá aumentar a sua dose até 60 mg, tomados uma vez por dia.

O seu médico poderá reduzir a dose temporariamente para 20 mg, dependendo de quão bem tolera o tratamento.

O seu médico poderá aumentar a dose de paltusotina temporariamente devido à administração com outros medicamentos (ver secção 2 Outros medicamentos e Palsonify).

Engula os comprimidos inteiros com um copo de água, com o estômago vazio, pelo menos 6 horas após uma refeição (p. ex., depois do jejum da noite) e, pelo menos, 1 hora antes da sua refeição seguinte.

### **Se tomar mais Palsonify do que deveria**

Se tomar mais Palsonify do que deveria, pare de tomar o medicamento e contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Palsonify**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Não tome a dose em falta e depois tome a dose seguinte no dia seguinte, conforme é habitual.

### **Se parar de tomar Palsonify**

Não deixe de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte o seu médico se tiver quaisquer efeitos indesejáveis. O seu médico poderá parar o tratamento com Palsonify até os seus sintomas melhorarem e/ou poderá reduzir a dose que está a receber.

**Muito frequentes** (poderão afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- Diarreia

**Frequentes** (poderão afetar até 1 em 10 pessoas):

- Níveis elevados de glucose no sangue (hiperglicemia)
- Apetite diminuído
- Cefaleia
- Batimento lento do coração (bradicardia sinusal)
- Dores de barriga (abdominal)
- Sentir-se enjoado (náuseas)
- Mal-estar abdominal
- Enfartamento da barriga (distensão abdominal)
- Vômitos
- Pedras biliares (colelitíase)
- Perda de cabelo e pêlos (alopecia)
- Fadiga

**Pouco frequentes** (poderão afetar até 1 em 100 pessoas)

- Pedras biliares nos canais biliares
- Tonturas

#### Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### 5. Como conservar Palsonify

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não requer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

#### 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

##### Qual a composição de Palsonify

- A substância ativa é a paltusotina (na forma de cloridrato de paltusotina). Palsonify 20 mg comprimidos revestidos por película contém 20 mg de paltusotina. Palsonify 30 mg comprimidos revestidos por película contém 30 mg de paltusotina.

- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: copovidona, celulose microcristalina, crospovidona, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, manitol (E 421).  
Película de revestimento:  
*Palsonify 20 mg comprimidos revestidos por película*: Hipromelose, dióxido de titânio (E 171), triacetina (E 1518), óxido de ferro amarelo (E 172), óxido de ferro vermelho (E 172).  
*Palsonify 30 mg comprimidos revestidos por película*: Hipromelose, dióxido de titânio (E 171), triacetina (E 1518), óxido de ferro amarelo (E 172).

### **Qual o aspeto de Palsonify e conteúdo da embalagem**

Palsonify 20 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película cor-de-rosa, biconvexos, ovais, com 16 mm de comprimento e 8 mm de largura, com a marcação “PAL” num dos lados e “20” no outro lado.

Palsonify 30 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película amarelos, biconvexos, ovais, com 18 mm de comprimento e 9 mm de largura, com a marcação “PAL” num dos lados e “30” no outro lado.

Palsonify 20 mg e 30 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em frascos de plástico, com um fecho resistente à abertura por crianças e selados por indução com calor.

Cada frasco contém 60 comprimidos revestidos por película e um excipiente de sílica gel.  
Cada embalagem contém um frasco.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozziilaan 201  
1083HN Amsterdam  
Países Baixos

### **Fabricante**

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

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.