

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palsonify 20 mg comprimate filmate

Palsonify 30 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Palsonify 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține paltusotină 20 mg (sub formă de clorhidrat de paltusotină).

Palsonify 30 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține paltusotină 30 mg (sub formă de clorhidrat de paltusotină).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Palsonify 20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare roz, cu lungimea de 16 mm și lățimea de 8 mm, marcate cu „PAL” pe o parte și cu „20” pe cealaltă parte.

Palsonify 30 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare galbenă, cu lungimea de 18 mm și lățimea de 9 mm, marcate cu „PAL” pe o parte și cu „30” pe cealaltă parte.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Palsonify este indicat pentru tratamentul medical al pacienților adulți cu acromegalie.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru pacienții netratați anterior, doza inițială recomandată este de Palsonify 20 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 2 săptămâni, iar dacă este bine tolerată, doza trebuie crescută la 40 mg o dată pe zi. După 2 până la 4 săptămâni de tratament cu Palsonify 40 mg o dată pe zi, dacă doza de 40 mg este bine tolerată, doza poate fi crescută la 60 mg în funcție de valorile factorului de creștere de tip insulenic 1 (IGF-1) sau de semnele și simptomele clinice.

Pentru pacienții tratați anterior, doza inițială recomandată este de Palsonify 40 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi. După 2 până la 4 săptămâni de tratament cu Palsonify 40 mg o dată pe zi, în funcție de valorile IGF-1) sau de semnele și simptomele clinice, doza poate fi crescută la 60 mg o dată pe zi.

În funcție de tolerabilitate (vezi pct. 4.8), doza poate fi redusă temporar cu 20 mg. Odată ce reacțiile adverse s-au remis, tratamentul cu paltusotină poate fi reluat la doza anterioară.

Monitorizarea valorilor IGF-1 și evaluarea simptomelor trebuie efectuate periodic conform deciziei medicului. Normalizarea valorilor IGF-1 poate necesita o durată de tratament mai lungă la pacienții cu valori ridicate ale IGF-1 la momentul inițial. La pacienții cu valori inițiale ridicate ale IGF-1 (de exemplu  $\geq 2,5 \times$  limita superioară a normalului [LSN]), în special la pacienții netratați anterior, trebuie luată în considerare reevaluarea cu mai multă regularitate a raportului beneficiu-risc al tratamentului în monoterapie.

#### *Doză omisă*

Dacă doza zilnică de Palsonify este omisă, pacientului trebuie să i se spună să nu ia doza omisă și să continue cu următoarea doză programată.

#### Interacțiuni medicamentoase

##### *Inductor puternic al CYP3A4/5, UGT1A1 și gp-P*

În cazul administrării concomitente cu inductori puternici (de exemplu, carbamazepină), în funcție de valorile IGF-1 și de siguranța pacientului, doza de paltusotină trebuie crescută până la de trei ori doza terapeutică, fără a depăși 120 mg pe zi (vezi pct. 4.5).

##### *Inductor moderat sau slab al CYP3A4*

În cazul administrării concomitente cu inductori moderați (de exemplu, efavirenz) sau slabi (de exemplu, prednison), în funcție de valorile IGF-1 și de siguranța pacientului, doza de paltusotină poate fi crescută fără a depăși 120 mg pe zi (vezi pct. 4.5).

##### *Inhibitor al pompei de protoni (IPP)*

În cazul administrării concomitente cu IPP (de exemplu, lansoprazol, omeprazol), doza de paltusotină poate fi crescută până la de două ori doza terapeutică, în funcție de valorile IGF-1 și de siguranța pacientului (vezi pct. 4.5).

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici ( $\geq 65$ ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Palsonify la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Acest medicament trebuie înghițit întreg cu un pahar cu apă, pe stomacul gol, la cel puțin 6 ore după masă (de exemplu, după un repaus alimentar peste noapte), și cu cel puțin 1 oră înainte de masă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Expansiunea tumorii

Deoarece tumorile hipofizare care secretă hormon de creștere (GH) se pot extinde uneori, provocând complicații grave (de exemplu, defecte ale câmpului vizual), este esențial ca toți pacienții să fie atent monitorizați. Dacă apar dovezi de expansiune tumorală, pot fi recomandate proceduri alternative (vezi pct. 4.6).

#### Femei aflate la vârsta fertilă

Beneficiile terapeutice ale reducerii valorilor GH și ale normalizării concentrației IGF-1 la femei cu acromegalie ar putea restabili potențial fertilitatea. Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive adecvate, dacă este necesar, în timpul tratamentului cu paltusotină (vezi pct. 4.6).

#### Anomalii cardiovasculare

În studiile clinice, în timpul tratamentului cu paltusotină au apărut anomalii de conducere cardiacă și alte modificări ECG, cum ar fi prelungirea intervalului PR și bradicardia (vezi pct. 4.8). Aceste modificări ale ECG pot apărea la pacienții cu acromegalie. Pot fi necesare ajustări ale dozei pentru medicamentele utilizate concomitent care au efecte bradicardice (de exemplu, beta-blocante) (vezi pct. 4.5).

#### Evenimente legate de colecist

Palsonify poate inhiba contractilitatea colecistului și poate reduce secreția biliară, ceea ce poate duce la formarea de calculi biliari sau la apariția de nămol biliar. Colelitiiza și complicațiile acesteia au fost raportate în cazul utilizării paltusotinei (vezi pct. 4.8). Dacă se suspectează complicații ale colelitiizei, trebuie inițiată o evaluare și un tratament adecvat, iar raportul beneficiu-risc trebuie luat în considerare pentru a se determina dacă se continuă sau nu tratamentul cu paltusotină.

#### Metabolismul glucozei

Datorită efectului său asupra GH, glucagonului și insulinei, paltusotina poate afecta reglarea glucozei. Hiperglicemia a fost raportată la pacienții tratați cu Palsonify în studiile clinice (vezi pct. 4.8). Valorile glicemiei trebuie monitorizate la inițierea tratamentului cu Palsonify sau la modificarea dozei, iar tratamentul antidiabetic trebuie ajustat în consecință (vezi pct. 4.5).

#### Anomalii ale funcției tiroidiene

Analogii de somatostatina pot suprima secreția hormonului de stimulare tiroidiană (TSH), ceea ce poate duce la hipotiroidism. În timpul tratamentului cu paltusotină se recomandă evaluarea periodică a funcției tiroidiene (TSH și T4 total și/sau liber) (vezi pct. 4.5).

#### Nutriție

Analogii de somatostatina pot modifica absorbția grăsimilor alimentare la unii pacienți.

## Deficit de vitamina B12

La pacienții tratați cu analogi de somatostatină s-au observat valori scăzute de vitamina B12. Valorile vitaminei B12 trebuie monitorizate în timpul tratamentului cu Palsonify dacă este indicat clinic.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Medicamente care pot scădea concentrația plasmatică de paltusotină

##### *Inductori puternici ai mai multor enzime și transportori (CYP3A4/5, UGT1A1 și gp-P)*

Un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși a arătat că, în urma administrării unei doze de paltusotină 60 mg, carbamazepina, un inductor puternic al CYP3A4/5, UGT1A1 și gp-P, a redus valorile  $C_{max}$  și ASC ale paltusotinei cu aproximativ 40% și, respectiv, 70%. Administrarea concomitentă de paltusotină cu inductori puternici poate astfel să scadă răspunsul terapeutic.

În cazul administrării concomitente cu inductori puternici (de exemplu, carbamazepină), în funcție de valorile IGF-1 și siguranța pacientului, doza de paltusotină trebuie crescută până la de trei ori doza terapeutică fără a depăși 120 mg pe zi (vezi pct. 4.2).

##### *Inductori moderați sau slabi ai CYP3A4/gp-P*

Pe baza scăderii observate cu 70% a expunerii la paltusotină după administrarea unui inductor puternic (carbamazepină), este de așteptat o scădere mai mică a expunerii după administrarea unui inductor moderat sau slab. Administrarea concomitentă de paltusotină cu un inductor moderat (de exemplu, efavirenz) sau slab (de exemplu, prednison) al CYP3A4/gp-P poate scădea prin urmare răspunsul terapeutic, iar ajustarea dozei de paltusotină poate fi necesară în funcție de răspunsul clinic.

În cazul administrării concomitente cu inductori moderați (de exemplu, efavirenz) sau slabi (de exemplu, prednison) ai CYP3A4/gp-P, în funcție de valorile IGF-1 și de siguranța pacientului, doza de paltusotină poate fi crescută fără a depăși 120 mg pe zi (vezi pct. 4.2)

##### *Inhibitori ai pompei de protoni*

Un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși a demonstrat că IPP determină scăderi dependente de doză ale valorii ASC a paltusotinei de aproximativ 20% și, respectiv, 40% pentru dozele de paltusotină de 20 mg, respectiv 60 mg.

Administrarea concomitentă de paltusotină cu IPP a demonstrat o scădere dependentă de doză a expunerii la paltusotină care poate scădea în acest fel răspunsul terapeutic, iar ajustarea dozei de paltusotină poate fi necesară în funcție de răspunsul clinic.

În cazul administrării concomitente cu IPP (de exemplu, lansoprazol, omeprazol), doza de paltusotină poate fi crescută de două ori doza terapeutică în funcție de valorile IGF-1 și de siguranța pacientului (vezi pct. 4.2).

##### *Ciclosporină*

Un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși a arătat că, în urma administrării de ciclosporină 200 mg, expunerea la paltusotină a crescut  $\leq$  două ori. Nu este necesară ajustarea dozei de paltusotină.

#### Efectele paltusotinei asupra farmacocineticii altor medicamente

##### *Ciclosporină*

Într-un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși, paltusotina 40 mg a provocat scăderea cu aproximativ 50% și, respectiv, 35% a valorilor  $C_{max}$  și ASC ale ciclosporinei în sângele integral. Administrarea concomitentă de paltusotină cu ciclosporină a dus la o scădere a biodisponibilității ciclosporinei.

Poate fi necesară ajustarea dozei de ciclosporină pentru a menține nivelurile terapeutice. Trebuie urmată recomandarea de monitorizare a terapiei cu medicamente care conțin ciclosporină.

#### *Substraturi ale CYP3A4*

Într-un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși, paltusotină 60 mg a provocat creșterea cu aproximativ 30% a valorii ASC pentru midazolam, un substrat CYP3A4. Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru substraturile CYP3A4 fără un indice terapeutic îngust. Se recomandă prudență și monitorizare adecvată dacă paltusotina este administrată concomitent cu un substrat CYP3A4 cu indice terapeutic îngust (de exemplu, tacrolimus).

#### *Substraturi ale CYP2D6*

*In vitro*, paltusotina este un inhibitor al CYP2D6 (vezi pct. 5.2). Se recomandă prudență dacă paltusotina este administrată concomitent cu un substrat CYP2D6 (de exemplu, carvedilol, nebivolol, metoprolol, fluoxetină sau dextrometorfan). Nu s-a efectuat niciun studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase. Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru substraturile CYP2D6.

#### *Substraturi ale gp-P*

*In vitro*, paltusotina este un inhibitor al gp-P (vezi pct. 5.2). Se recomandă prudență dacă paltusotina este administrată concomitent cu un substrat gp-P cu indice terapeutic îngust (de exemplu, digoxin). Nu s-a efectuat niciun studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase. Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru substraturile gp-P.

#### *Metformină*

Un studiu clinic efectuat la subiecți voluntari sănătoși a arătat că administrarea concomitentă de metformină și paltusotină a dus la o scădere de 22% a expunerii la metformină și de 39% a valorii  $C_{max}$ . Rezultatul clinic este considerat relevant întrucât acest rezultat nu este unul anticipat pe baza dovezilor *in vitro* privind inhibarea MATE (*multidrug and toxin extrusion proteins*, proteine de eliminare a compușilor toxici și a medicamentelor) de către paltusotină. Cu toate acestea, modificarea expunerii la metformină nu este considerată semnificativă clinic. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei.

### Interacțiuni farmacodinamice

#### *Medicamente antidiabetice*

Poate fi necesară ajustarea dozei de insulină și de medicamente antidiabetice atunci când se administrează concomitent cu paltusotină (vezi pct. 4.4).

#### *Medicamente cardiovasculare*

Poate fi necesară ajustarea dozei de medicamente care au efecte bradicardice, cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu sau medicamente care controlează echilibrul hidro-electrolitic (vezi pct. 4.4).

#### *Terapia de substituție cu hormoni tiroidieni*

Analogii somatostatinei pot afecta funcția tiroidiană (vezi pct. 4.4). Prin urmare, se recomandă monitorizarea funcției tiroidiene și monitorizarea clinică în timpul tratamentului concomitent cu terapie de substituție cu hormoni tiroidieni, întrucât aceasta poate duce la un dezechilibru tiroidian.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea paltusotinei la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale nu evidențiază efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte, pentru expunerea la om, asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Palsonify în timpul sarcinii.

## Alăptarea

Nu se cunoaște dacă paltusotina/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Datele toxicologice la animale au evidențiat excreția paltusotinei/metaboliților acesteia în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuții/sugarii alăptați. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Palsonify.

## Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul paltusotinei asupra fertilității la om. Deși în studiile la animale nu s-au identificat efecte asupra împerecherii sau fertilității, s-au raportat modificări ale parametrilor reproductivi la femelele de șobolan (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Palsonify nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Simptomele gastrointestinale de diaree (18%), durere abdominală (7%), greață (5%) și disconfort abdominal (3%) au fost reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la administrarea de paltusotină.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța paltusotinei a fost evaluată la 169 de adulți cu acromegalie în două studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo.

În total, 233 de pacienți au fost expuși la paltusotină în toate studiile de fază 2 și 3, precum și în studiile de extensie în regim deschis (*open label extension*, OLE) privind acromegalia. Durata mediană a tratamentului cu paltusotină la pacienții cu acromegalie a fost de 65,4 săptămâni (interval: 0,7 - 244,3 săptămâni).

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ), foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1: Reacții adverse**

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacție adversă</b>	<b>Frecvență</b>
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperglicemie	Frecvente
	Scăderea apetitului alimentar	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Amețeală	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Bradycardie sinusală <sup>a</sup>	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente
	Durere abdominală	Frecvente
	Greață	Frecvente
	Disconfort abdominal	Frecvente
	Distensie abdominală	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Vărsături	Frecvente
	Colelitiază	Frecvente

	Litiază a tractului biliar	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Frecvente

<sup>a</sup> Bradicardia sinusală include termenii preferați: bradicardie sinusală și bradicardie.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Bradycardie*

Evenimentele de bradicardie au apărut la 6% dintre pacienții tratați cu paltusotină, au fost asimptomatice și nu au dus la oprirea administrării medicamentului. Evenimentele au apărut la pacienți cu și fără un istoric de bradicardie, au apărut în primele trei luni de tratament și nu a existat o asocieră clară cu doza. Reducerea medie a ratei cardiace a fost de 6 bătăi pe minut (bpm) (vezi pct. 4.4).

#### *Reacții adverse legate de colecist*

În studiile randomizate, colelitiiza a apărut între 6 și 9 luni de la inițierea tratamentului cu paltusotină. La toți pacienții expuși la paltusotină în programul de dezvoltare clinică, colelitiiza a apărut la 4,7% dintre pacienți, iar litiaza tractului biliar la 0,4%. La pacienții cărora nu li se administrase tratament anterior cu liganzi ai receptorilor de somatostatină, colelitiiza a fost raportată la 8,3% (2/24) dintre pacienți. Niciun pacient nu a oprit tratamentul cu paltusotină din cauza colelitiizei (vezi pct. 4.4).

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Majoritatea reacțiilor adverse gastro-intestinale au apărut în primele două luni de la inițierea tratamentului cu paltusotină, niciuna nu a fost gravă și toate au avut o durată mediană cuprinsă între 4 și 12 zile. Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare, niciuna nu a fost severă și s-au ameliorat odată cu continuarea tratamentului. Tratamentul nu a fost oprit din cauza reacțiilor adverse gastro-intestinale.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu există date clinice disponibile privind efectele asociate cu supradozajul și nu s-au observat incidente de supradozaj cu paltusotină. Studiile la animale indică faptul că supradozajul poate provoca bradicardie sau hipertensiune arterială. Dacă se suspectează un supradozaj, trebuie utilizat un tratament de susținere pentru abordarea terapeutică a supradozajului cu un medicament cu potențial de bradicardie.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: hormoni și analogi hipofizari și hipotalamici, codul ATC: H01CB06

#### Mecanism de acțiune

Similar hormonului natural somatostatină (SST), paltusotina demonstrează o suprimare puternică a secreției de GH și IGF-1. Paltusotina își exercită activitatea farmacologică prin legare extrem de

selectivă (>4 000 de ori) la receptorul 2 al somatostatinei (SST2) și prezintă o afinitate mică sau absentă pentru alte subtipuri de receptori SST. Paltusotina inhibă acumularea de adenzin-monofosfat ciclic (cAMP) prin activarea receptorului uman SST2, cu o concentrație medie a medicamentului (agonist) care determină un răspuns pe jumătate maxim ( $EC_{50}$ ) de 0,25 nM.

### Efecte farmacodinamice

Paltusotina reduce substanțial și, în multe cazuri, normalizează valorile IGF-1 și GH la pacienții cu acromegalie.

#### *Electrofiziologie cardiacă*

La o expunere de 4,6 ori mai mare decât doza terapeutică de paltusotină 60 mg, nu s-a observat o prelungire semnificativă clinic a intervalului QTc.

### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța paltusotinei pentru tratamentul medical al adulților cu acromegalie au fost stabilite în două studii clinice de fază 3 randomizate, în regim dublu-orb, cu grupuri paralele, controlate cu placebo (PATHFNR-2 și PATHFNR-1).

#### *Studiul PATHFNR-2*

În acest studiu cu durata de 24 de săptămâni (PATHFNR-2) au fost înrolați 111 pacienți adulți cu acromegalie cărora nu li se administra tratament medical și nu erau controlați biochimic la momentul randomizării. Pacienții fie nu au fost tratați medical anterior, fie nu au luat niciun tratament în ultimele 4 luni înainte de selecție (netratați medical), fie li se administra monoterapie cu ligand al receptorului de somatostatină cu octreotidă sau lanreotidă și tratamentul le-a fost eliminat în timpul selecției (eliminare). A fost necesar ca valorile IGF-1 să fie  $\geq 1,3 \times \text{LSN}$  pentru cei netratați medical și  $\geq 1,1 \times \text{LSN}$  cu o creștere de cel puțin 30% a IGF-1 în timpul perioadei de selecție pentru pacienții la care s-a eliminat tratamentul. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie paltusotină (N=54), fie placebo (N=57) pe durata perioadei de tratament de 24 de săptămâni. Doza inițială a fost de 20 mg/zi timp de 2 săptămâni, iar doza putea fi crescută la 40 mg/zi la vizita din săptămâna 2, după confirmarea tolerabilității. În săptămâna 6, doza putea fi crescută la 60 mg o dată pe zi, dacă doza de 40 mg era tolerată în mod acceptabil și în funcție de controlul biochimic, iar IGF-1 în săptămâna 4 era  $> 0,9 \times \text{LSN}$ . Titrarea descendentă a dozei a fost permisă în orice moment în timpul fazei de control randomizate a studiului, dacă doza nu era tolerată. După săptămâna 12, doza a fost menținută până la sfârșitul perioadei randomizate controlate a studiului (săptămâna 24).

Cincizeci și trei la sută (53%) dintre pacienți au fost femei; 52% au fost albi, 31% asiatici, 3% negri sau afro-americani, 9% alte rase și 5% de rasă necunoscută. Vârsta medie la momentul înrolării a fost 47 de ani (9% aveau  $\geq 65$  de ani). Durata medie de la diagnosticarea acromegaliei a fost de 87 de luni, 89% dintre pacienți suferind o intervenție chirurgicală la nivelul glandei pituitare în decursul unei perioade medii de 75 de luni înainte de participarea la studiu. Valoarea medie generală inițială a IGF-1 a fost  $2,3 \times \text{LSN}$  la pacienții netratați medical și de  $1,5 \times \text{LSN}$  la pacienții la care s-a eliminat tratamentul.

Criteriul final principal de evaluare a fost atins, 55,6% dintre pacienții tratați cu paltusotină atingând controlul biochimic (valoare IGF-1  $\leq 1,0 \times \text{LSN}$ ) în săptămâna 24, comparativ cu 5,3% dintre pacienții tratați cu placebo (valoarea  $p < 0,0001$ ).

Pe lângă atingerea criteriului final principal de evaluare, paltusotina a produs reduceri semnificative statistic (valoare  $p < 0,0001$ ) ale IGF-1 la niveluri normale atât la pacienții netratați medical (42,5%), cât și la cei la care s-a eliminat tratamentul (92,9%), comparativ cu pacienții tratați cu placebo, indiferent de antecedentele de tratament (Tabelul 2).

O analiză a modificării IGF-1 față de valoarea inițială până în săptămâna 24 a arătat că, deși valorile medii ale IGF-1  $\times \text{LSN}$  la momentul inițial au fost consecvente între grupurile cu paltusotină și placebo

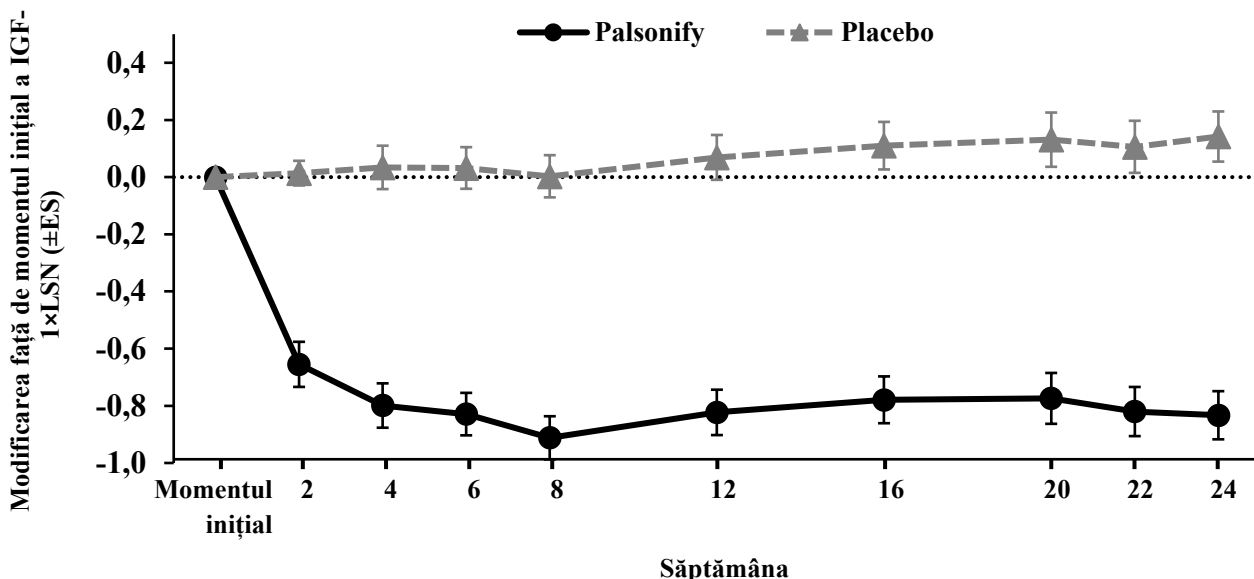
(2,0 și, respectiv, 2,2), paltusotina a determinat o diferență semnificativă statistic (valoarea  $p < 0,0001$ ) comparativ cu pacienții tratați cu placebo, la toți pacienții, atât în grupul netratat medical, cât și în grupul la care s-a eliminat tratamentul (Tabelul 2).

**Tabelul 2: Rezultatele generale ale eficacității studiului PATHFND-2 pe baza valorilor IGF-1**

<b>Normalizarea IGF-1</b>	<b>paltusotină (N=54)</b>	<b>placebo (N=57)</b>	<b>Valoarea p</b>
Proporția pacienților care au atins o valoare IGF-1 $\leq 1,0 \times \text{LSN}$ în săptămâna 24, n (%)	30 (55,6%)	3 (5,3%)	<0,0001
Netratați medical sau tratați anterior, n/N (%)	17/40 (42,5%)	1/42 (2%)	<0,0001
Neexpuși la tratament, n/N (%)	5/22 (22,7%)	1/24 (4,2%)	0,1509
Tratați anterior, n/N (%)	12/18 (66,7%)	0/18 (0)	<0,0001
Eliminare, n/N (%)	13/14 (92,9%)	2/15 (13,3%)	<0,0001
<b>Modificarea față de momentul inițial a IGF-1</b>	<b>paltusotină (N=54)</b>	<b>placebo (N=57)</b>	<b>Valoarea p</b>
Modificarea față de momentul inițial a IGF-1 în săptămâna 24 ( $\times \text{LSN}$ ), media CMMP (ES)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	<0,0001
Netratați medical sau tratați anterior, media CMMP (ES)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	<0,0001
Neexpuși la tratament, media CMMP (ES)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	<0,0001
Tratați anterior, media CMMP (ES)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	<0,0001
Eliminare, media CMMP (ES)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	<0,0001

IGF-1 în săptămâna 24 se bazează pe media ultimelor 2 măsurători ale IGF-1 colectate în săptămânile 22 și 24. Când una dintre ultimele două măsurători IGF-1 lipsea, a fost utilizată o singură valoare. Săptămâna 24 reprezintă sfârșitul părții randomizate controlate a studiului; dacă unui pacient i s-a administrat terapie de salvare, s-a utilizat ultima evaluare anterioară terapiei de salvare. IGF-1 = factor de creștere de tip insulinic-1, CMMP = metoda celor mai mici pătrate, ES = eroare standard, LSN = limita superioară a normalului.

Tratamentul cu paltusotină a dus la o reducere de aproximativ 37% a IGF-1 la 4 săptămâni după inițierea tratamentului și acesta s-a menținut până la sfârșitul perioadei de tratament (Figura 1).



**Figura 11: Modificarea medie a valorilor CMMP (±ES) ale IGF-1 (×LSN) în studiul PATHFND-2, față de momentul inițial, în funcție de vizită, pentru toți pacienții**

Populația include toți pacienții randomizați pe baza unor metode multiple de imputare.

IGF-1 = factor de creștere de tip insulenic-1, CMMP = metoda celor mai mici pătrate, LSN = limita superioară a normalului.

O analiză a timpului până la răspuns în urma randomizării a demonstrat că 59% dintre pacienții tratați cu paltusotină au atins normalizarea IGF-1, comparativ cu 9% în grupul tratat cu placebo în timpul studiului. Majoritatea evenimentelor de normalizare a IGF-1 au avut loc în primele 4 săptămâni de tratament. Aceste rezultate sunt în concordanță cu analiza criteriului final principal de evaluare, care a demonstrat un răspuns continuu la majoritatea pacienților tratați cu paltusotină până la sfârșitul săptămânii 24.

**Tabelul 3: Proporția pacienților cu IGF-1 <1,3×LSN în studiul PATHFND-2**

IGF-1 <1,3×LSN	paltusotină (N=54)	placebo (N=57)	Valoarea p
Proporția pacienților care au atins o valoare IGF-1 <1,3×LSN în săptămâna 24, n (%)	36 (66,7%)	8 (14%)	<0,0001
Netratați medical sau tratați anterior, n/N (%)	22/40 (55%)	4/42 (9,5%)	<0,0001
Neexpuși la tratament, n/N (%)	8/22 (36,4%)	2/24 (8,3%)	0,0495
Tratați anterior, n/N (%)	14/18 (77,8%)	2/18 (11,1%)	0,0001
Eliminare, n/N (%)	14/14 (100%)	4/15 (26,7%)	<0,0001

IGF-1 în săptămâna 24 se bazează pe media ultimelor 2 măsurători ale IGF-1 colectate în săptămânile 22 și 24. Când una dintre ultimele două măsurători IGF-1 lipsea, a fost utilizată o singură valoare.

Săptămâna 24 reprezintă sfârșitul părții randomizate controlate a studiului; dacă unui pacient i s-a administrat terapie de salvare, s-a utilizat ultima evaluare anterioară terapiei de salvare.

IGF-1 = factor de creștere de tip insulenic-1, LSN = limita superioară a normalului.

În concordanță cu mecanismul de acțiune al paltusotinei, nivelurile țintă de GH <1,0 ng/ml au fost atinse la 57,4% dintre pacienții tratați cu paltusotină, comparativ cu 17,5% dintre pacienții tratați cu placebo (valoare p <0,0001) în săptămâna 24 (Tabelul 4).

**Tabelul 4: Proporția pacienților cu GH <1,0×LSN în studiul PATHFND-2**

GH <1,0×LSN	paltusotină (N=54)	placebo (N=57)	Valoarea p
Proporția pacienților care au atins o valoare GH <1,0×LSN în săptămâna 22, n (%)	31 (57,4%)	10 (17,5%)	<0,0001
Netratați medical sau tratați anterior, n/N (%)	21/40 (52,5%)	3/42 (7,1%)	<0,0001
Neexpuși la tratament, n/N (%)	8/22 (36,4%)	1/24 (4,2%)	0,0148
Tratați anterior, n/N (%)	13/18 (72,2%)	2/18 (11,1%)	0,0005
Eliminare, n/N (%)	10/14 (71,4%)	7/15 (46,7%)	0,3297

IGF-1 = hormon de creștere, LSN = limita superioară a normalului.

Studiul PATHFND-2 a măsurat severitatea simptomelor clinice pentru 7 itemi asociați cu acromegalia (cefalee, dureri articulare, transpirații, fatigabilitate, slăbiciune la nivelul picioarelor, tumefiere și senzație de amorțeală sau furnicăături) utilizând Jurnalul simptomelor de acromegalie (Acromegaly Symptoms Diary, ASD), scorul fiecărui item variind de la 0 (fără simptome) la 10 (cele mai rele simptome). Un interval limită preliminar pentru caracterizarea unei schimbări semnificative a pacientului în ceea ce privește totalul ASD reprezintă o modificare de -4 până la -6 puncte pentru îmbunătățire sau înrăutățire, dintr-un scor total de 70. La momentul inițial, pacienții au prezentat simptome ușoare până la moderate. Modificarea scorului total ASD de la momentul inițial până la săptămâna 24 arată o îmbunătățire semnificativă statistic de -2,669 pentru pacienții tratați cu paltusotină, comparativ cu o înrăutățire de 2,754 pentru pacienții tratați cu placebo (valoarea p = 0,0039). La pacienții netratați medical sau tratați anterior cărora li s-a administrat paltusotină, scorul ASD a arătat o îmbunătățire de -4,187 comparativ cu o înrăutățire de 0,163 la pacienții tratați cu placebo. La pacienții la care s-a eliminat tratamentul, cei cărora li s-a administrat paltusotină au prezentat o îmbunătățire de -1,610 comparativ cu o înrăutățire de 5,777 la cei cărora li s-a administrat placebo (Tabelul 5).

**Tabelul 5: Modificarea scorului total ASD în săptămâna 24 față de momentul inițial, în studiul PATHFND-2**

	paltusotină (N=54)	placebo (N=57)	Diferența între tratamente (ÎI 95%)	Valoarea p
<b>Modificarea scorului total ASD în săptămâna 24 față de momentul inițial</b>				
Media CMMP (ES)	-2,669 (±1,422)	2,754 (±1,364)	-5,423 (-9,070, -1,776)	0,0039
Netratați medical sau tratați anterior	-4,187 (±1,605)	0,163 (±1,565)	-4,349 (-8,831, 0,132)	0,0570
Neexpuși la tratament	-3,189 (±1,976)	2,669 (±1,848)	-5,868 (-11,336, -0,380)	0,0367
Tratați anterior	-5,344 (±2,547)	-3,381 (±2,621)	-1,963 (-9,44, 5,518)	0,5967
Eliminare	-1,610 (±2,209)	5,777 (±2,054)	-7,387 (-13,638, -1,137)	0,0224

Săptămâna 24 reprezintă sfârșitul părții randomizate controlate a studiului; dacă unui pacient i s-a administrat terapie de salvare, s-a utilizat ultima evaluare anterioară terapiei de salvare. Scorul total ASD inițial este suma mediei săptămânale la sau înainte de ziua 1, iar scorul total ASD după momentul inițial este suma mediei săptămânale la sau înainte de data programată a vizitei, inclusiv data vizitei, pentru 7 itemi (cefalee, durere articulară, transpirație, fatigabilitate, slăbiciune la nivelul picioarelor, tumefiere și senzație de amorțeală sau furnicăături).

La momentul inițial, scorul total mediu ASD a fost 17,48 în grupul tratat cu paltusotină și 15,54 în grupul placebo.

ASD = Jurnalul simptomelor de acromegalie, Î = interval de încredere, CMMP = metoda celor mai mici pătrate, ES = eroare standard.

Rezultatele în funcție de modificarea scorului individual al itemilor ASD de la momentul inițial până la săptămâna 24 pentru toți pacienții au arătat, pentru toți cei 7 itemi, o tendință în favoarea paltusotinei, 5 dintre aceștia fiind semnificativi statistic (cefalee, transpirație, fatigabilitate, slăbiciune la nivelul picioarelor, tumefiere;  $p < 0,05$ ).

Valorile CMMP medii ( $\pm$ ES) în ceea ce privește modificarea de la momentul inițial până la sfârșitul tratamentului pentru cele mai supărătoare simptome au fost  $-0,553 (\pm 0,4219)$  în grupul tratat cu paltusotină și  $0,357 (\pm 0,3770)$  în grupul cu placebo, cu o diferență între tratamente de  $-0,910$  (Î 95%:  $-1,976, 0,157$ ) în favoarea paltusotinei ( $p$  nominală =  $0,0935$ ).

Profilul de siguranță și tolerabilitate observat a rămas neschimbat (vezi pct. 4.8), iar durabilitatea beneficiilor tratamentului clinic s-a menținut la pacienții cărora li s-a administrat doza timp de 120 de săptămâni în studiul PATHFNR-2.

#### Studiul PATHFNR-1

În acest studiu cu durata de 36 de săptămâni (PATHFNR-1) au fost înrolați 58 de pacienți care au fost controlați biochimic prin terapie injectabilă cu octreotidă depot sau lanreotidă cu ligand al receptorului de somatostatina. Toți pacienții au fost controlați biochimic (definiți ca având valori IGF-1  $\leq 1,0 \times$ LSN) în timpul selecției și la randomizare. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie paltusotină (N=30), fie placebo (N=28) pe durata perioadei de tratament de 36 de săptămâni. Doza a putut fi titrată de la 40 mg până la maximum 60 mg, în funcție de valoarea IGF-1 sau scăzută în funcție de tolerabilitate. După săptămâna 24, doza de paltusotină a fost menținută până la sfârșitul perioadei randomizate controlate (săptămâna 36).

Cincizeci și cinci la sută (55%) dintre pacienți au fost femei; 72% au fost albi, 3% asiatici, 5% negri sau afro-americani, 12% alte rase și 7% de rasă necunoscută. Vârsta medie la momentul înrolării a fost 55 de ani (28% aveau  $\geq 65$  de ani). Durata medie de la diagnosticarea acromegaliei a fost de 155 de luni, 86% dintre pacienți suferind o intervenție chirurgicală la nivelul glandei pituitare în decursul unei perioade medii de 138 de luni înainte de participarea la studiu. Valoarea medie inițială a IGF-1 a fost  $0,83 \times$ LSN, cu o valoare medie inițială a GH de 0,90 ng/ml. Dintre pacienții înrolați, 59% au fost tratați anterior cu octreotidă și 41% au fost tratați anterior cu lanreotidă. Majoritatea pacienților înrolați luau doze medii sau mari de terapie aprobată cu ligand al receptorilor de somatostatina înainte de selecție.

Criteriul final principal de evaluare a fost atins, 83,3% dintre pacienții tratați cu paltusotină menținând controlul biochimic (valoare IGF-1  $\leq 1,0 \times$ LSN) în săptămâna 36, comparativ cu 3,6% dintre pacienții tratați cu placebo (Tabelul 6).

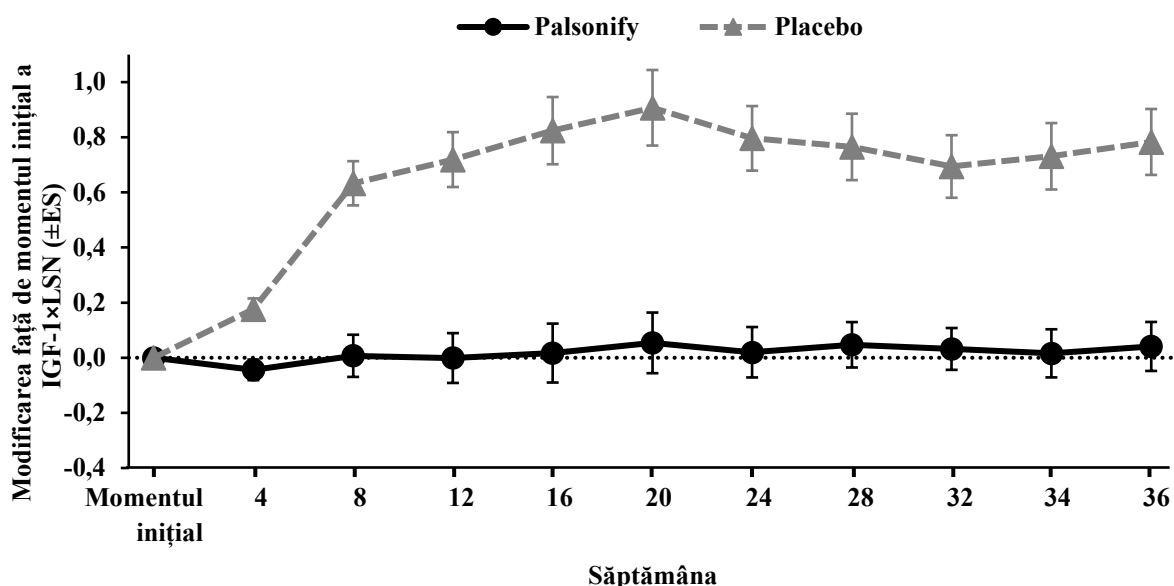
**Tabelul 6: Rezultatele generale ale eficacității studiului PATHFNR-1 pe baza valorilor IGF-1**

<b>Normalizarea IGF-1</b>	<b>paltusotină (N=30)</b>	<b>placebo (N=28)</b>	<b>Valoarea p</b>
Proporția pacienților care au menținut răspunsul IGF-1 în săptămâna 36 ( $\leq 1,0 \times$ LSN), n (%)	25 (83,3%)	1 (3,6%)	<0,0001
<b>Modificarea față de momentul inițial a IGF-1</b>	<b>paltusotină (N=30)</b>	<b>placebo (N=28)</b>	<b>Valoarea p</b>
Modificarea față de momentul inițial a IGF-1 în săptămâna 36 (xLSN), media CMMP (ES)	0,042 ( $\pm 0,093$ )	0,833 ( $\pm 0,096$ )	<0,0001

Săptămâna 36 reprezintă sfârșitul părții randomizate controlate a studiului; dacă unui pacient i s-a administrat terapie de salvare, s-a utilizat ultima evaluare anterioară terapiei de salvare.

IGF-1 = factor de creștere de tip insulenic-1, CMMP = metoda celor mai mici pătrate, ES = eroare standard, LSN = limita superioară a normalului.

Paltusotina a demonstrat valori stabile ale IGF-1 la pacienții care au trecut de la terapia anterioară cu ligand al receptorului de somatostatina, valori menținute până la sfârșitul perioadei de tratament de 36 de săptămâni (IGF-1 $\times$ LSN: 0,04 $\pm$ 0,093). În schimb, pacienții randomizați la placebo au prezentat o creștere a valorilor IGF (IGF-1 $\times$ LSN: 0,83 $\pm$ 0,096) în săptămâna 36, iar diferența dintre grupuri la sfârșitul perioadei de tratament a fost semnificativă statistic (valoarea p <0,0001) (Figura 2).



**Figura 2: Modificarea medie a valorilor CMMP ( $\pm$ ES) ale IGF-1 ( $\times$ LSN) în studiul PATHFND-1, față de momentul inițial, în funcție de vizită, pentru toți pacienții**

Populația include toți pacienții randomizați pe baza unor metode multiple de imputare. IGF-1 = factor de creștere de tip insulenic-1, CMMP = metoda celor mai mici pătrate, LSN = limita superioară a normalului.

Nivelurile țintă de GH <1,0 ng/ml s-au menținut la 87% dintre pacienții controlați la momentul inițial din grupul tratat cu paltusotină, comparativ cu 28% dintre pacienții tratați cu placebo (valoarea p <0,0003) în săptămâna 34.

Studiul PATHFND-1 a măsurat severitatea simptomelor clinice de acromegalie pentru 7 itemi (cefalee, dureri articulare, transpirații, fatigabilitate, slăbiciune la nivelul picioarelor, tumefiere și senzație de amorțeală sau furnicăături) utilizând ASD. Un interval limită preliminar pentru caracterizarea unei schimbări semnificative a pacientului în ceea ce privește totalul ASD reprezintă o modificare de -4 până la -6 puncte pentru îmbunătățire sau înrăutățire, dintr-un scor total de 70. La momentul inițial, pacienții au prezentat simptome ușoare până la moderate. Modificarea scorului total ASD de la momentul inițial până la săptămâna 36 a arătat o îmbunătățire de -0,606 pentru pacienții tratați cu paltusotină, comparativ cu o înrăutățire de 4,558 pentru pacienții tratați cu placebo (valoarea p = 0,0216) (Tabelul 7).

**Tabelul 7: Modificarea scorului total ASD în săptămâna 36 față de momentul inițial, în studiul PATHFNR-1**

	<b>paltusotină (N=30)</b>	<b>placebo (N=28)</b>	<b>Diferența între tratamente (Î 95%)</b>	<b>Valoarea p</b>
<b>Modificarea scorului total ASD în săptămâna 36 față de momentul inițial</b>				
Media CMMP (ES)	-0,606 (±1,504)	4,558 (±1,593)	-5,164 (-9,536, - 0,792)	0,0216

Săptămâna 36 reprezintă sfârșitul părții randomizate controlate a studiului; dacă unui pacient i s-a administrat terapie de salvare, s-a utilizat ultima evaluare anterioară terapiei de salvare. Scorul total ASD inițial este suma mediei săptămânale la sau înainte de ziua 1, iar scorul total ASD după momentul inițial este suma mediei săptămânale la sau înainte de data programată a vizitei, inclusiv data vizitei, pentru 7 itemi (cefalee, durere articulară, transpirație, fatigabilitate, slăbiciune la nivelul picioarelor, tumefiere și senzație de amorțeală sau furnicăături).

La momentul inițial, scorul total mediu ASD a fost 13,21 în grupul tratat cu paltusotină și 10,86 în grupul placebo.

ASD = Jurnalul simptomelor de acromegalie, Î = interval de încredere, CMMP = metoda celor mai mici pătrate, ES = eroare standard.

Rezultatele în funcție de modificarea scorului individual al itemilor ASD de la momentul inițial până la săptămâna 36 au arătat, pentru toți cei 7 itemi, o tendință în favoarea paltusotinei, 2 dintre aceștia fiind semnificativi statistic (durere articulară și senzație de amorțeală sau furnicăături;  $p < 0,05$ ). Niciun item ASD nu a afectat predominant scorul total ASD, ceea ce indică o îmbunătățire și o stabilizare a simptomelor de acromegalie evaluate la pacienții tratați cu paltusotină, comparativ cu pacienții tratați cu placebo.

Valorile CMMP medii ( $\pm$ ES) în ceea ce privește modificarea de la momentul inițial până la sfârșitul tratamentului pentru cele mai supărătoare simptome au fost -0,530 ( $\pm$ 0,360) în grupul tratat cu paltusotină și 0,617 ( $\pm$ 0,381) în grupul cu placebo, cu o diferență între tratamente de -1,147 (Î 95%: -2,199, -0,094) în favoarea paltusotinei ( $p$  nominală = 0,0335).

Profilul de siguranță și tolerabilitate observat a rămas neschimbat (vezi pct. 4.8), iar durabilitatea beneficiilor tratamentului clinic s-a menținut la pacienții cărora li s-a administrat doza timp de 120 de săptămâni în studiul OLE PATHFNR-1, aflat în desfășurare.

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Palsonify la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul acromegaliei (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

La voluntarii sănătoși, după o singură doză orală, valoarea mediană a  $T_{max}$  a variat între 1,4 și 2,0 ore (Tabelul 8). La starea de echilibru, după administrarea unei doze de 60 mg, media geometrică (%CV geometric) a valorii  $C_{max}$  a paltusotinei a fost de 290 (67,5) ng/ml, iar media geometrică (%CV geometric) a valorii  $ASC_{0-24}$  a fost de 2 890 (63,5) ng\*oră/ml. În analiza farmacocinetică (FC) populațională, rapoartele de acumulare au fost de 1,31 pentru  $C_{max}$  și 1,55 pentru  $ASC_{0-24}$ . Starea de echilibru este atinsă în 1 săptămână. FC la voluntarii sănătoși este similară cu cea a pacienților cu acromegalie.

**Tabelul 8: Parametrii de expunere ai unei doze unice de paltusotină administrată cu un repaus alimentar de 1 oră după administrare**

	<b>20 mg</b>	<b>40 mg</b>	<b>60 mg</b>
$C_{max}$ (ng/ml)	80,7 (54)	153 (36)	258 (51)
$ASC_{0-24}$ (ng*oră/ml)	651 (53)	1 310 (41)	2 370 (45)
$T_{max}$ (oră)	1,4 (0,8-4,0)	1,5 (1,5-4,0)	2,0 (1,0-4,0)

Datele sunt prezentate ca medii geometrice (%CV geometric), cu excepția valorii  $T_{max}$ , care este prezentată ca mediană (interval).

$ASC_{0-24}$  = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul 0 la 24 de ore,  $C_{max}$  = concentrația plasmatică maximă (de vârf) a medicamentului,  $T_{max}$  = timpul necesar pentru atingerea concentrației plasmatice maxime (de vârf) după administrarea medicamentului

Biodisponibilitatea absolută a comprimatelor filmate de paltusotină este de 51%.

#### *Efectul alimentelor asupra absorbției orale*

Comparativ cu administrarea à jeun, administrarea paltusotinei cu o masă cu conținut lipidic ridicat a redus valoarea ASC cu 85% și valoarea  $C_{max}$  cu 81%. Administrarea paltusotinei cu o masă cu conținut lipidic scăzut a redus valoarea ASC cu 72% și valoarea  $C_{max}$  cu 68% (vezi pct. 4.2).

#### Distribuție

Volumul aparent de distribuție ( $V_z/F$ ) al comprimatelor filmate de paltusotină este de 406 l. Paltusotina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice atât de albumină (>99%), cât și de  $\alpha$ -1-glicoproteina acidă (>98%). Raportul sânge-plasmă a fost aproape de 1.

#### Metabolism

Paltusotina este metabolizată în principal hepatic prin glucuronidare și oxidare. *In vitro*, glucuronidarea a fost principala cale de metabolizare și este mediată în principal de UGT1A1 și UGT1A9. Oxidarea a fost o cale secundară și a fost catalizată în principal de CYP3A4/5, cu o contribuție minoră din partea CYP2D6. Paltusotina este un substrat al gp-P. Studiile *in vitro* sugerează că nu se anticipează ca inhibarea UGT1A1 să aibă o creștere semnificativă clinic a expunerii la paltusotină.

#### Eliminare

După atingerea concentrațiilor maxime, concentrația de paltusotină a scăzut, cu un timp de înjumătățire plasmatică terminal aparent ( $t_{1/2}$ ) de 25,5 ore, ceea ce susține administrarea o dată pe zi. Clearance-ul aparent al comprimatelor filmate de paltusotină este de 11,0 l/oră.

După administrarea orală de paltusotină radiomarcată, excreția fecală a fost principala cale de eliminare, recuperarea medie observată a radioactivității totale administrate fiind 90% și, respectiv, 3,9% în materiile fecale și urină. Paltusotina nemodificată a fost o componentă majoră a excrețiilor.

#### Liniaritate

Paltusotina a prezentat creșteri proporționale cu doza ale expunerilor pentru doze cuprinse între 20 mg și 120 mg la participanții sănătoși. La pacienții cu acromegalie, s-au observat creșteri aparent proporționale cu doza a mediei concentrațiilor minime la starea de echilibru, în cazul dozelor de până la 60 mg administrate o dată pe zi.

## Grupe speciale de pacienți

### *Vârsta, greutate corporală, sex, rasă și polimorfism UGT1A1*

Sexul și polimorfismul UGT1A1 nu au un efect relevant clinic asupra farmacocineticii paltusotinei. Nu sunt necesare ajustări ale dozei de paltusotină în funcție de acești factori.

Pe baza analizei FC populaționale, vârsta (290 de participanți [92%] cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani și 25 de participanți vârstnici [8%], inclusiv 20 cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani, 5 cu vârsta cuprinsă între 75 și 84 de ani, niciunul cu vârsta de 85 de ani sau peste) nu a avut un efect relevant clinic asupra farmacocineticii paltusotinei.

Pe baza analizei FC populaționale, greutatea corporală (medie: 76 kg; mediană: 73 kg; interval între quartile: 65-85 kg; min: 45 kg; max: 138 kg) nu a avut un efect semnificativ clinic asupra expunerii la paltusotină.

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale (196 de participanți albi, 12 participanți negri sau afro-americieni, 17 participanți chinezi, 35 de participanți japonezi, 48 de altă rasă și 7 de rasă necunoscută), rasa nu a avut un efect semnificativ clinic asupra expunerii la paltusotină.

### *Insuficiență hepatică*

Într-un studiu care a comparat participarea cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă cu participarea cu funcție hepatică normală, expunerea la paltusotină nu a fost modificată. Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

### *Insuficiență renală*

Întrucât clearance-ul renal are o contribuție minoră la eliminarea paltusotinei la om, nu a fost efectuat niciun studiu farmacocinetic dedicat la pacienții cu insuficiență renală. Într-o analiză FC populațională care a inclus 279 de participanți cu funcție renală normală (RFGe  $\geq 90$  ml/min), 32 cu insuficiență renală ușoară (RFGe 60 și  $< 90$  ml/min) și 4 cu insuficiență renală moderată (RFGe 30 și  $< 60$  ml/min), funcția renală nu a avut un efect semnificativ asupra expunerii la paltusotină. Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență renală severă și în stadiu terminal (RFGe  $< 30$  ml/min).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze acute și repetate, evaluarea siguranței, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

### Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

În studiile privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară incipientă la șobolani, la doze de până la 500 mg/kg/zi (de 18 ori doza clinică de 60 mg, pe baza ASC), nu s-a observat niciun efect al paltusotinei asupra împerecherii sau fertilității. Cu toate acestea, femelele cărora li s-a administrat acest nivel de doză au prezentat un număr scăzut de corpi luteici și locuri de implantare, precum și o pierdere preimplantatorie crescută, rezultând un număr mai mic de embrioni vii; aceste constatări nu au fost raportate la doze de până la 75 mg/kg/zi (de 5 ori doza clinică de 60 mg, pe baza ASC).

Studiile privind dezvoltarea embrion-fetală la șobolani și iepuri, cu doze de până la 500 mg/kg/zi (șobolan) și 75 mg/kg/zi (iepure), nu au evidențiat efecte teratogene (de până la 11 ori și 5,2 ori doza clinică de 60 mg, pe baza ASC, la șobolan, respectiv la iepure). La iepuri, cea mai mare doză a demonstrat o incidență crescută a avorturilor asociate cu toxicitate maternă (scăderea aportului alimentar și a pierderii în greutate) și o scădere a mediei greutății corporale a feteșilor. Acest lucru nu a fost observat la doza de 25 mg/kg/zi (de 2,9 ori doza clinică de 60 mg, pe baza ASC).

Într-un studiu de dezvoltare pre- și postnatală la șobolani, s-a observat o scădere a greutății corporale în perioadele de dezvoltare pre- și post-ablactație la 500 mg/kg/zi, cea mai mare doză testată. Nu au existat efecte legate de tratament asupra maturării sexuale, funcției neurocomportamentale sau

reproductive la șobolanii din prima generație filială (F1) la niciun nivel de doză. Excreția paltusotinei în laptele matern a fost demonstrată prin raporturi între concentrația în lapte și plasmă la 4 ore după administrare în ziua de lactație (ZA) 20, care au crescut variind de 2,4 până la 3,8 ori.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Copovidonă  
Celuloză microcristalină  
Crospovidonă  
Siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu  
Manitol (E 421)

#### Film de acoperire

##### *Palsonify 20 mg comprimate filmate*

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E 171)  
Triacetină (E 1518)  
Oxid galben de fer (E 172)  
Oxid roșu de fer (E 172)

##### *Palsonify 30 mg comprimate filmate*

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E 171)  
Triacetină (E 1518)  
Oxid galben de fer (E 172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Un flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) albă, sigilat prin inducție termică, cu un capac din polipropilenă (PP) albă, cu închidere prevăzută cu un sistem de siguranță pentru copii.

Fiecare flacon conține 60 de comprimate filmate și un desicant cu silicagel.  
Fiecare cutie conține un flacon.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozzi laan 201  
1083HN Amsterdam  
Țările de Jos

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/26/2021

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări:

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/en>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE – 20 mg comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Palsonify 20 mg comprimate filmate  
paltusotină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține paltusotină 20 mg (sub formă de clorhidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 de comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală. Înghițiți comprimatele întregi.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozzi laan 201  
1083HN Amsterdam  
Țările de Jos

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/26/2021 60 de comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Palsonify 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI – 20 mg comprimate filmate**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Palsonify 20 mg comprimate  
paltusotină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat conține paltusotină 20 mg (sub formă de clorhidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate  
60 de comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/26/2021 60 de comprimate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE – 30 mg comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Palsonify 30 mg comprimate filmate  
paltusotină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține paltusotină 30 mg (sub formă de clorhidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate  
60 de comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozzi laan 201  
1083HN Amsterdam  
Țările de Jos

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/26/2021 60 de comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Palsonify 30 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI – 30 mg comprimate filmate**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Palsonify 30 mg comprimate  
paltusotină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat conține paltusotină 30 mg (sub formă de clorhidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate  
60 de comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/26/2021 60 de comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### **Palsonify 20 mg comprimate filmate** **Palsonify 30 mg comprimate filmate** paltusotină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Palsonify și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Palsonify
3. Cum să luați Palsonify
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Palsonify
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Palsonify și pentru ce se utilizează**

Palsonify conține substanța activă paltusotină. Aceasta are efect prin legarea de un receptor țintă al hormonului natural numit somatostatina din corpul dumneavoastră, și acționează prin reducerea producției de hormon de creștere de către tumora pituitară.

Palsonify este utilizat la adulți pentru tratamentul acromegaliei.

Acromegalia este o boală rară. Cel mai adesea este cauzată de o tumoare non-canceroasă aflată într-o glandă mică din creier (numită glanda pituitară). Această tumoare determină glanda să elibereze prea mult hormon de creștere (GH). Acest GH suplimentar duce la simptome precum creșterea mâinilor sau a picioarelor, durere de cap, transpirație excesivă, amorțeală la nivelul mâinilor și picioarelor, oboseală și durere articulară.

Substanța activă din Palsonify, paltusotina, blochează eliberarea hormonului de creștere de către glanda pituitară prin atașarea la receptorii (țintele) ai somatostatinei. Se anticipează ca acest lucru să amelioreze simptomele acromegaliei.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Palsonify

### Nu luați Palsonify

- dacă sunteți alergic la paltusotină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Palsonify sau în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți:

- Probleme cu inima: Palsonify poate afecta ritmul bătăilor inimii (vezi pct. 2 „Palsonify împreună cu alte medicamente”).
- Probleme cu vezica biliară: Palsonify poate provoca formarea de calculi biliari (cu durere bruscă în zona dreaptă superioară a abdomenului, durere bruscă în umărul drept sau între omoplați, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, sau scaun deschis la culoare).
- Diabet: Palsonify vă poate afecta glicemia. Pot apărea niveluri crescute ale glicemiei. Prin urmare, medicul dumneavoastră vă poate recomanda monitorizarea valorilor glicemiei și tratament pentru diabet (vezi pct. 2 „Palsonify împreună cu alte medicamente”).
- Ați avut vreodată lipsă de vitamina B12: Medicamentele care se leagă de receptorul țintă al somatostatinei pot scădea nivelurile vitaminei B12 din sânge; medicul dumneavoastră poate să vă verifice periodic nivelul vitaminei B12 în timpul tratamentului cu Palsonify.

### Monitorizarea în timpul tratamentului

Tumorile glandei pituitare care produc hormon de creștere în exces și duc la acromegalie se extind uneori, provocând complicații grave, cum ar fi probleme de vedere. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru depistarea semnelor și simptomelor de creștere tumorală în timp ce urmați tratament cu Palsonify. Dacă apar dovezi de expansiune a tumorii, medicul vă poate prescrie un tratament diferit.

Medicul dumneavoastră vă va verifica regulat funcția tiroidiană în timpul tratamentului.

### Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților sub 18 ani. Nu se știe dacă este sigur sau eficient la această grupă de vârstă.

### Palsonify împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece activitatea sau reacțiile adverse ale acestora se pot modifica atunci când sunt utilizate împreună cu Palsonify. Dacă luați aceste medicamente, este posibil ca medicul dumneavoastră să fie nevoit să ajusteze dozele acestor medicamente:

- medicamente numite beta-blocante (de exemplu atenolol, metoprolol, carvedilol, nebivolol) și glicozide cardiace (de exemplu, digoxin), utilizate pentru tratarea hipertensiunii arteriale sau a bolilor de inimă
- fluoxetină (un antidepresiv)
- dextrometorfan (un antitusiv)
- tacrolimus (un medicament pentru suprimarea respingerii transplantului)
- insulină sau alte medicamente pentru tratarea diabetului

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următoarele medicamente, deoarece acestea pot reduce eficacitatea Palsonify prin reducerea cantității de Palsonify din sânge:

- carbamazepină și fenitoină (utilizate pentru tratamentul convulsiilor și epilepsiei)
- apalutamidă (utilizată pentru tratamentul cancerului de prostată)
- efavirenz (utilizat pentru tratamentul HIV)
- prednison (utilizat pentru suprimarea sistemului imunitar al corpului)
- lansoprazol și medicamente similare (utilizate pentru controlul sau reducerea acidității gastrice)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următorul medicament, deoarece Palsonify poate reduce eficacitatea acestui medicament. Dacă luați acest medicament, este posibil ca medicul dumneavoastră să fie nevoit să ajusteze dozele acestui medicament:

- ciclosporină (un medicament pentru suprimarea respingerii transplantului, tratarea bolilor de piele severe, a inflamațiilor oculare și articulare severe)

Dacă nu sunteți sigur dacă cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să utilizați Palsonify dacă sunteți gravidă.

Nu se cunoaște dacă Palsonify trece în laptele matern. Nu alăptați în timpul tratamentului cu Palsonify.

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Palsonify.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Palsonify nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## **3. Cum să luați Palsonify**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Palsonify este disponibil sub formă de comprimate filmate, administrate pe cale orală. Dacă este prima dată când luați medicamente pentru acromegalie, doza inițială recomandată este de 20 mg, administrată o dată pe zi. Dacă nu este prima dată când luați medicamente pentru acromegalie, doza inițială recomandată este de 40 mg, administrată o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră vă va verifica simptomele și valoarea unei substanțe numite factor de creștere de tip insulinic după cel puțin 2 până la 4 săptămâni de tratament pentru a verifica cum reacționați. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate crește doza până la 60 mg, administrată o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră poate reduce temporar doza cu 20 mg, în funcție de cât de bine tolerați tratamentul.

Medicul dumneavoastră poate crește temporar doza de paltusotină din cauza administrării concomitente cu alte medicamente (vezi pct. 2 „Palsonify împreună cu alte medicamente”).

Înghițiți comprimatele întregi cu un pahar cu apă, pe stomacul gol, la cel puțin 6 ore după masă (de exemplu, după un repaus alimentar peste noapte) și cu cel puțin 1 oră înainte de următoarea masă.

### **Dacă luați mai mult Palsonify decât trebuie**

Dacă ați luat mai mult Palsonify decât trebuie, opriți administrarea medicamentului și anunțați imediat medicul sau farmacistul.

### **Dacă uitați să luați Palsonify**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Treceți peste doza uitată și apoi luați următoarea doză ca de obicei în ziua următoare.

### **Dacă încetați să luați Palsonify**

Nu încetați să luați acest medicament fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă manifestați orice reacții adverse. Medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu Palsonify până când simptomele se ameliorează și/sau vă poate reduce doza pe care o luați.

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Diaree

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Valori crescute ale glucozei în sânge (hiperglicemie)
- Scăderea apetitului alimentar
- Cefalee
- Bătăi lente ale inimii (bradicardie sinusală)
- Durere de burtă (abdominală)
- Senzație de rău (greață)
- Disconfort abdominal
- Umflarea burții (distensie abdominală)
- Vărsături
- Calculi biliari (colelitiază)
- Căderea părului (alopecie)
- Fatigabilitate

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Litiază a tractului biliar (calculi ai căilor biliare)
- Amețeală

#### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### 5. Cum se păstrează Palsonify

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Palsonify

- Substanța activă este paltusotina (sub formă de clorhidrat de paltusotină).

Palsonify 20 mg comprimate filmate conține paltusotină 20 mg.

Palsonify 30 mg comprimate filmate conține paltusotină 30 mg.

- Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului: copovidonă, celuloză microcristalină, crospovidonă, siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, manitol (E 421).

Film de acoperire:

*Palsonify 20 mg comprimate filmate* Hipromeloză, dioxid de titan (E 171), triacetină (E 1518), oxid galben de fer (E 172), oxid roșu de fer (E 172).

*Palsonify 30 mg comprimate filmate* Hipromeloză, dioxid de titan (E 171), triacetină (E 1518), oxid galben de fer (E 172).

### Cum arată Palsonify și conținutul ambalajului

Palsonify 20 mg comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare roz, cu lungimea de 16 mm și lățimea de 8 mm, marcate cu „PAL” pe o parte și cu „20” pe cealaltă parte.

Palsonify 30 mg comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare galbenă, cu lungimea de 18 mm și lățimea de 9 mm, marcate cu „PAL” pe o parte și cu „30” pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate Palsonify 20 mg și 30 mg sunt disponibile în flacoane de plastic, cu închidere securizată pentru copii și sigilate prin inducție termică.

Fiecare flacon conține 60 de comprimate filmate și un desicant cu silicagel.

Fiecare cutie conține un flacon.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

Barbara Strozilaan 201

1083HN Amsterdam

Țările de Jos

### Fabricantul

Cilatus Manufacturing Services Limited

Pembroke House

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2

Co. Dublin D02 EK84

Irlanda

### Acest prospect a fost revizuit în

### Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.