

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Palsonify 20 mg filmdragerade tabletter  
Palsonify 30 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Palsonify 20 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg paltusotin (som paltusotinhydroklorid).

Palsonify 30 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg paltusotin (som paltusotinhydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Palsonify 20 mg filmdragerade tabletter

Rosa, bikonvexa, ovala filmdragerade tabletter, 16 mm långa och 8 mm breda, präglade med "PAL" på ena sidan och "20" på den andra sidan.

Palsonify 30 mg filmdragerade tabletter

Gula, bikonvexa, ovala filmdragerade tabletter, 18 mm långa och 9 mm breda, präglade med "PAL" på ena sidan och "30" på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 *Terapeutiska indikationer*

Palsonify är avsett för läkemedelsbehandling till vuxna patienter med akromegali.

### 4.2 **Dosering och administreringsätt**

#### Dosering

För läkemedelsnaiva patienter är den rekommenderade startdosen 20 mg Palsonify via oral administrering en gång dagligen i 2 veckor, och om detta tolereras väl bör dosen ökas till 40 mg en gång dagligen. Efter 2 till 4 veckor på Palsonify 40 mg en gång dagligen kan dosen, om 40 mg tolereras väl, ökas till 60 mg baserat på nivåer av insulinliknande tillväxtfaktor I (IGF-1) eller kliniska tecken och symtom.

För icke läkemedelsnaiva patienter är den rekommenderade startdosen 40 mg Palsonify via oral administrering en gång dagligen. Efter 2 till 4 veckor på Palsonify 40 mg en gång dagligen kan dosen, baserat på IGF-1-nivåer eller kliniska tecken och symtom, ökas till 60 mg en gång dagligen.

Beroende på tolerabilitet (se avsnitt 4.8) kan dosen minskas tillfälligt med 20 mg. När biverkningarna har gått tillbaka kan den tidigare dosen av paltusotin återupptas.

Övervakning av IGF-1-nivåer och bedömning av symtom ska göras med jämna mellanrum enligt vad läkaren anser lämpligt. Normalisering av IGF-1-nivåerna kan kräva en längre behandlingstid för patienter med höga IGF-1-nivåer vid baslinjen. Hos patienter med förhöjda IGF-1-nivåer vid baslinjen (t.ex.  $\geq 2,5 \times$  övre normalgränsen [ULN]), i synnerhet läkemedelsnaiva patienter, bör en mer regelbunden utvärdering av nytta/risk för behandlingen som monoterapi övervägas.

#### *Glömd dos*

Om patienten glömmer att ta sin dagliga dos av Palsonify ska denne instrueras att inte ta dosen som glömts utan istället fortsätta med nästa planerade dos.

#### Läkemedelsinteraktioner

##### *Starka inducerare av CYP3A4/5, UGT1A1 och P-gp*

Vid samtidig administrering med starka inducerare (t.ex. karbamazepin) ska paltusotindosen ökas upp till tre gånger den terapeutiska dosen, baserat på IGF-1-nivåer och patientsäkerhet, dock utan att 120 mg dagligen överskrids (se avsnitt 4.5).

##### *Måttliga eller svaga inducerare av CYP3A4/P-gp*

Vid samtidig administrering med måttliga (t.ex. efavirenz) eller svaga (t.ex. prednison) inducerare kan paltusotindosen ökas, baserat på IGF-1-nivåer och patientsäkerhet, dock utan att 120 mg dagligen överskrids (se avsnitt 4.5).

##### *Protonpumpshämmare (PPI)*

Vid samtidig administrering med PPI:er (t.ex. lansoprazol, omeprazol) kan paltusotindosen ökas upp till två gånger den terapeutiska dosen, baserat på IGF-1-nivåer och patientsäkerhet (se avsnitt 4.5).

#### Särskilda populationer

##### *Äldre ( $\geq 65$ års ålder)*

Ingen dosjustering är nödvändig baserat på ålder (se avsnitt 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

##### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Palsonify för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Ska sväljas.

Detta läkemedel ska sväljas helt med ett glas vatten, på fastande mage, minst 6 timmar efter måltid (t.ex. efter en natts fasta) och minst 1 timme före måltid.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Tumörexansion

Eftersom tillväxthormon (GH)-utsöndrande hypofystrumörer ibland kan expandera och orsaka allvarliga komplikationer (t.ex. synfältsdefekter), är det viktigt att alla patienter övervakas noggrant. Om tecken på tumörexansion uppträder är alternativ behandling tillrådlig.

#### Fertila kvinnor

Som en följd av behandlingen kan en sänkning av tillväxthormonnivån och normalisering av koncentrationen av IGF-1 leda till att fertiliteten hos kvinnliga patienter med akromegali eventuellt återställs. Kvinnliga fertila patienter ska rådas att vid behov använda effektivt preventivmedel under behandling med paltusotin (se avsnitt 4.6).

#### Kardiovaskulära avvikelser

Rubbningar i retledningssystemet och andra EKG-förändringar såsom förlängt PR-intervall och bradykardi har förekommit vid behandling med paltusotin i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Sådana EKG-förändringar kan uppkomma hos patienter med akromegali. Dosjustering av andra läkemedel som används samtidigt och som har bradykardieffekter (t.ex. betablockerare) kan vara nödvändig (se avsnitt 4.5).

#### Gallblåsan och relaterade händelser

Palsonify kan hämma kontraktilitet i gallblåsan och minska utsöndringen av galla, vilket kan leda till gallblåsestenar eller gallsnor i gallblåsan. Kolelitiasis och dess komplikationer har rapporterats vid användning av paltusotin (se avsnitt 4.8). Om komplikationer av kolelitiasis misstänks ska utvärdering och lämplig behandling inledas, och nytta/risk ska övervägas vid beslut om huruvida behandlingen med paltusotin bör fortsätta.

#### Glukosmetabolism

På grund av dess verkan på tillväxthormon, glukagon och insulin kan paltusotin påverka glukosregleringen. Onormalt höga blodsockernivåer rapporterades hos patienter som behandlades med Palsonify i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Blodsockernivåer bör övervakas när behandling med Palsonify sätts in eller när dosen ändras, och diabetesbehandling bör justeras därefter (se avsnitt 4.5).

#### Avvikande sköldkörtelfunktion

Somatostatinanaloger kan hämma utsöndringen av tyreostimulerande hormon (TSH), vilket kan leda till hypotyreos. Regelbunden undersökning av sköldkörtelfunktion (TSH samt totalt och/eller fritt T4) rekommenderas under behandling med paltusotin (se avsnitt 4.5).

#### Nutrition

Somatostatinanaloger kan förändra absorptionen av fett från föda hos vissa patienter.

#### Brist på vitamin B12

Minskade nivåer av vitamin B12 har observerats hos patienter som behandlats med somatostatinanaloger. Nivåer av B12-vitamin bör övervakas under behandling med Palsonify om det är kliniskt indicerat.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Agenser som kan minska plasmakoncentrationen av paltusotin

#### *Starka inducerare av flera olika enzymer och transportörer (CYP3A4/5, UGT1A1 och P-gp)*

En klinisk studie med friska frivilliga deltagare visade att efter administrering av 60 mg paltusotin minskade karbamazepin – en stark inducerare av CYP3A4/5, UGT1A1 och P-gp –  $C_{\max}$  och AUC för paltusotin med cirka 40 % respektive 70 %. Samtidig administrering av paltusotin och starka inducerare kan därför minska behandlingssvaret.

Vid samtidig administrering med starka inducerare (t.ex. karbamazepin) ska paltusotindosen ökas upp till tre gånger den terapeutiska dosen, baserat på IGF-1-nivåer och patientsäkerhet, dock utan att 120 mg dagligen överskrids (se avsnitt 4.2).

#### *Måttliga eller svaga inducerare av CYP3A4/P-gp*

Baserat på den 70-procentiga minskning av paltusotinxponeringen som observerats efter en stark inducerare (karbamazepin) förväntas en mindre minskning av exponeringen efter en måttlig eller svag inducerare. Samtidig administrering av paltusotin och en måttlig (t.ex. efavirenz) eller svag (t.ex. prednison) inducerare av CYP3A4/P-gp kan därför minska behandlingssvaret och dosjustering kan krävas beroende på det kliniska svaret.

Vid samtidig administrering av måttliga (t.ex. efavirenz) eller svaga (t.ex. prednison) CYP3A4/P-gp - inducerare kan paltusotindosen ökas, baserat på IGF-1-nivåer och patientsäkerhet, dock utan att 120 mg dagligen överskrids (se avsnitt 4.2).

#### *Protonpumpshämmare*

En klinisk studie med friska frivilliga deltagare visade att protonpumpshämmare orsakade dosberoende minskningar av AUC för paltusotin på cirka 20 % och 40 % efter paltusotindoser på 20 mg respektive 60 mg.

Samtidig administrering av paltusotin och protonpumpshämmare uppvisade en dosberoende minskning av exponeringen för paltusotin, vilket därmed kan minska behandlingssvaret och dosjustering kan krävas beroende på det kliniska svaret.

Vid samtidig administrering med protonpumpshämmare (t.ex. lansoprazol, omeprazol) kan paltusotindosen ökas till två gånger den terapeutiska dosen, baserat på IGF-1-nivåer och patientsäkerhet (se avsnitt 4.2).

#### *Ciklosporin*

En klinisk studie som utfördes med friska frivilliga deltagare visade att paltusotinxponeringen efter administrering av 200 mg ciklosporin ökades  $\leq$  tvåfaldigt. Ingen justering av paltusotindosen är nödvändig.

### Effekter av paltusotin på farmakokinetiken hos andra läkemedel

#### *Ciklosporin*

I en klinisk studie med friska frivilliga deltagare orsakade 40 mg paltusotin minskningar av  $C_{\max}$  och AUC för ciklosporin i helblod på cirka 50 % respektive 35 %. Samtidig administrering av paltusotin och ciklosporin resulterade i minskad biotillgänglighet av ciklosporin.

Justering av ciklosporindosen kan vara nödvändig för att bibehålla terapeutiska nivåer. Rekommenderad behandlingsövervakning för ciklosporin bör följas.

#### *CYP3A4-substrat*

I en klinisk studie med friska frivilliga deltagare orsakade 60 mg paltusotin ökning av AUC för midazolam, ett CYP3A4-substrat, på cirka 30 %. Dosjustering för CYP3A4-substrat utan ett smalt

terapeutiskt index är inte nödvändig. Försiktighet och lämplig övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av paltusotin och CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index (t.ex. takrolimus).

#### *CYP2D6-substrat*

*In vitro* är paltusotin en hämmare av CYP2D6 (se avsnitt 5.2). Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av paltusotin och CYP2D6-substrat (t.ex. karvedilol, nebivolol, metoprolol, fluoxetin eller dextrometorfan). Ingen klinisk studie av läkemedelsinteraktioner utfördes. Dosjustering för CYP2D6-substrat är inte nödvändig.

#### *P-gp-substrat*

*In vitro* är paltusotin en hämmare av P-gp (se avsnitt 5.2). Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av paltusotin och P-gp-substrat med smalt terapeutiskt index (t.ex. digoxin). Ingen klinisk studie av läkemedelsinteraktioner utfördes. Dosjustering för P-gp-substrat är inte nödvändig.

#### *Metformin*

En klinisk studie med friska frivilliga deltagare visade att samtidig administrering av metformin och paltusotin resulterade i en minskning av metforminexponeringen med 22 %,  $C_{max}$  med 39 %. Det kliniska resultatet anses relevant eftersom detta resultat inte förväntas baserat på *in vitro*-fynd av MATE-hämning av paltusotin. Ändringen av metforminexponering anses trots detta inte kliniskt signifikant. Därför är ingen dosjustering nödvändig.

### Farmakodynamiska interaktioner

#### *Antidiabetika*

Dosjustering av insulin och antidiabetika kan krävas vid samtidig administrering med paltusotin (se avsnitt 4.4).

#### *Kardiovaskulära läkemedel*

Dosjustering av läkemedel som har bradykardiska effekter, till exempel betablockerare, kalciumkanalblockerare eller medel som styr vätske- och elektrolytbalansen, kan vara nödvändig (se avsnitt 4.4).

#### *Sköldkörtelhormonersättningsbehandling*

Somatostatinanaloger kan påverka sköldkörtelfunktionen (se avsnitt 4.4). Därför rekommenderas övervakning av sköldkörtelfunktion och klinisk övervakning under samtidig behandling med sköldkörtelhormonersättning eftersom det kan leda till obalans i sköldkörteln.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av paltusotin hos gravida kvinnor. Data från djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter vid mänskliga exponeringsnivåer (se 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Palsonify under graviditet.

### Amning

Det är okänt om paltusotin/metaboliter från paltusotin utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga toxikologiska djurdata har visat att paltusotin/metaboliter från paltusotin utsöndras i mjölk (se 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Palsonify.

## Fertilitet

Inga humandata om effekten av paltusotin på fertilitet finns tillgängliga. Djurstudier har inte identifierat några effekter på parning eller fertilitet, men förändrade reproduktionsparametrar har rapporterats hos honråttor (se 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Palsonify har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Mag-tarmsymtomen lös avföring (18 %), buksmärta (7 %), illamående (5 %) och obehag i buken (3 %) var de vanligast rapporterade biverkningarna för paltusotin.

#### Tabell över biverkningar

Säkerheten för paltusotin utvärderades hos 169 vuxna personer med akromegali i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier.

Totalt exponerades 233 patienter för paltusotin i samtliga akromegalistudier i fas 2, fas 3 och öppen förlängning (OLE). Mediantiden för behandling med paltusotin hos patienter med akromegali var 65,4 veckor (intervall: 0,7 till 244,3 veckor).

Biverkningarna anges efter MedDRA-organsystemklass och frekvens, enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna anges inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1: Biverkningar**

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens</b>
Metabolism och nutrition	Onormalt höga blodsockernivåer	Vanligt
	Minskad aptit	Vanligt
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanligt
	Yrsel	Mindre vanligt
Hjärtat	Sinusbradykardi <sup>a</sup>	Vanligt
Magtarmkanalen	Lös avföring	Mycket vanligt
	Buksmärta	Vanligt
	Illamående	Vanligt
	Obehag i buken	Vanligt
	Bukdistension	Vanligt
Lever och gallvägar	Kräkningar	Vanligt
	Kolelitis	Vanligt
Hud och subkutan vävnad	Gallgångssten	Mindre vanligt
	Alopeci	Vanligt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattning	Vanligt

<sup>a</sup> Sinusbradykardi inkluderar de rekommenderade termerna sinusbradykardi och bradykardi.

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Bradykardi*

Asymtomatiska bradykardihändelser, som inte ledde till utsättning av läkemedlet, förekom hos 6 % av patienterna som behandlades med paltusotin. Händelserna uppkom hos patienter med och utan anamnes på bradykardi, uppkom under behandlingens första tre månader och saknade tydligt dossamband. Medelreduktionen av hjärtfrekvens var 6 slag per minut (se avsnitt 4.4).

### *Gallblåsan och relaterade reaktioner*

I randomiserade studier uppkom kolelitiasis mellan 6 och 9 månader efter insättning av paltusotin. Av alla patienter som exponerades för paltusotin i det kliniska utvecklingsprogrammet förekom kolelitiasis hos 4,7 % och gallgångssten hos 0,4 %. Av de patienter som inte hade fått tidigare behandling med somatostatin-receptor-ligander rapporterades kolelitiasis hos 8,3 % (2/24). Inga patienter avbröt behandlingen med paltusotin på grund av kolelitiasis (se avsnitt 4.4).

### *Magtarmkanalen*

De flesta gastrointestinala biverkningar uppkom under de första två månaderna efter insättning av paltusotin, varav inga var allvarliga, och de hade en medianvaraktighet på mellan 4 och 12 dagar. Majoriteten av biverkningarna var lindriga, inga var allvarliga och de förbättrades under fortsatt behandling. Ingen avbröt behandlingen på grund av gastrointestinala biverkningar.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Inga kliniska data är tillgängliga angående effekterna vid överdosering, och inga fall av överdosering har observerats för paltusotin. Djurstudier tyder på att överdosering kan ge upphov till bradykardi eller hypertoni. Om överdosering misstänks ska stödbehandling inledas för hantering av överdos av läkemedel med potentiell bradykardi.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofys- och hypotalamushormoner och analoger, ATC-kod: H01CB06

#### Verkningsmekanism

I likhet med det naturliga hormonet somatostatin (SST) uppvisar paltusotin en starkt hämmande verkan på utsöndringen av tillväxthormon and IGF-1. Den farmakologiska aktiviteten hos paltusotin verkar genom högsektiv bindning (> 4 000-faldig) till somatostatinreceptor 2 (SST2). Paltusotin uppvisar liten eller ingen affinitet för andra subtyper av SST-receptorn. Paltusotin hämmar ackumulering av cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP) via human SST2-aktivering med en genomsnittlig läkemedels-(agonist-)koncentration som resulterar i halv maximeffekt (EC<sub>50</sub>) på 0,25 nmol/l.

#### Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med akromegali ger paltusotin en avsevärd sänkning och, i många fall, en normalisering av IGF-1- och tillväxthormonnivåer.

### Hjärtelektrofysiologi

Ingen kliniskt signifikant förlängning av QTc-intervallet observerades vid 4,6 gånger exponeringen av den terapeutiska paltusotindosen på 60 mg.

### Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för paltusotin vid läkemedelsbehandling till vuxna personer med akromegali fastställdes i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska fas 3-studier med parallellgrupper (PATHFNDR-2 och PATHFNDR-1).

#### *Studien PATHFNDR-2*

Vid denna 24 veckor långa studie (PATHFNDR-2) registrerades 111 vuxna patienter med akromegali som inte stod på läkemedelsbehandling och som var biokemiskt okontrollerade vid randomisering. Patienterna hade antingen inte fått någon läkemedelsbehandling tidigare eller inte fått någon behandling under de föregående fyra månaderna fram till screeningen (icke läkemedelsbehandlade) eller hade fått, och genomgått en washout-period för, somatostatin-receptor-liganden oktreotid eller lanreotid som monoterapi under screeningen (washout). IGF-1-nivåerna var tvungna att vara  $\geq 1,3 \times$  ULN för de som inte var läkemedelsbehandlade och  $\geq 1,1 \times$  ULN med åtminstone en 30-procentig ökning av IGF-1 under screeningperioden för washout-patienterna. Patienterna randomiserades till att få antingen paltusotin (N = 54) eller placebo (N = 57) för den 24 veckor långa behandlingsperioden. Startdosen var 20 mg/dag under 2 veckor och dosen kunde ökas till 40 mg/dag vid besöket i vecka 2 efter att tolerabilitet bekräftats. I vecka 6 kunde dosen ökas till 60 mg en gång dagligen om tolerabilitet för 40 mg-dosen var godtagbar och baserat på biokemisk kontroll och om IGF-1 i vecka 4 var  $> 0,9 \times$  ULN. Nedtitring av dosen var tillåten när som helst under studiens randomiserade kontrollfas om dosen inte tolererades. Efter vecka 12 bibehölls dosen fram till slutet på studiens randomiserade kontrollperiod (vecka 24).

Femtiotre procent (53 %) av patienterna var kvinnor; 52 % var vita, 31 % var asiater, 3 % var svarta eller afroamerikaner, 9 % var övriga och 5 % var av okänd etnisk tillhörighet. Genomsnittsåldern vid inskrivning i studien var 47 år (9 % var  $\geq 65$  år). Genomsnittlig varaktighet sedan akromegalidiagnos var 87 månader, och 89 % av patienterna genomgick hypofysoperation inom en genomsnittlig varaktighet på 75 månader före studiedeltagandet. Total genomsnittlig IGF-1 vid baslinjen var  $2,3 \times$  ULN hos de icke läkemedelsbehandlade patienterna och  $1,5 \times$  ULN hos washout-patienterna.

Det primära effektmåttet uppfylldes, och 55,6 % av paltusotinpatienterna uppnådde biokemisk kontroll (IGF-1-nivå  $\leq 1,0 \times$  ULN) i vecka 24 jämfört med 5,3 % av de placebobehandlade patienterna (p-värde  $< 0,0001$ ).

Förutom att uppfylla det primära effektmåttet gav paltusotin även statistiskt signifikanta (p-värde  $< 0,0001$ ) minskningar av IGF-1 till normala nivåer hos både icke läkemedelsbehandlade patienter (42,5 %) och washout-patienter (92,9 %) jämfört med placebobehandlade patienter oavsett tidigare behandlingshistorik (tabell 2).

En analys av förändring av IGF-1 från baslinjen till vecka 24 visade att genomsnittliga IGF-1  $\times$  ULN-nivåer vid baslinjen överensstämde mellan paltusotin- och placebogrupperna (2,0 respektive 2,2), men paltusotin resulterade i en statistiskt signifikant skillnad (p-värde  $< 0,0001$ ) jämfört med de placebobehandlade patienterna bland alla patienter samt hos både den icke läkemedelsbehandlade gruppen och washout-gruppen (tabell 2).

**Tabell 2: Totala effektergebnat i studien PATHFNDR-2 baserat på IGF-1-nivåer**

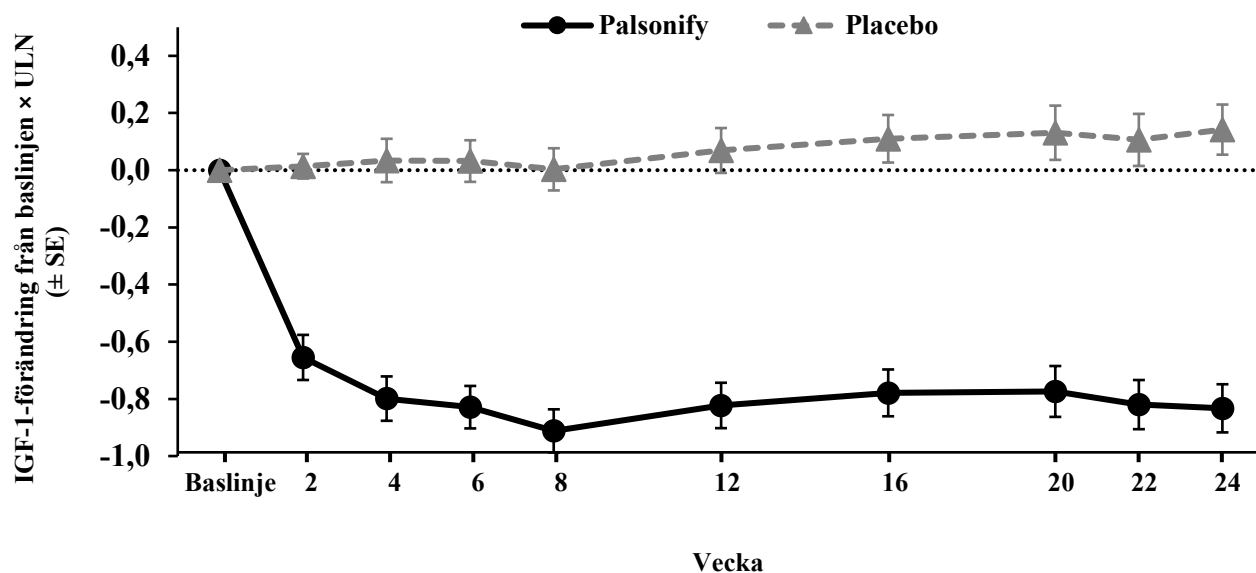
Normalisering av IGF-1	paltusotin (N = 54)	placebo (N = 57)	p-värde
Andel patienter som uppnådde IGF-1-nivå på $\leq 1,0 \times$ ULN i vecka 24, n (%)	30 (55,6 %)	3 (5,3 %)	$< 0,0001$

Icke läkemedelsbehandlade eller tidigare behandlade, n/N (%)	17/40 (42,5 %)	1/42 (2 %)	< 0,0001
Läkemedelsnaiva, n/N (%)	5/22 (22,7 %)	1/24 (4,2 %)	0,1509
Tidigare behandlade, n/N (%)	12/18 (66,7 %)	0/18 (0)	< 0,0001
Washout, n/N (%)	13/14 (92,9 %)	2/15 (13,3 %)	< 0,0001
<b>IGF-1-förändring från baslinjen</b>	<b>paltusotin (N = 54)</b>	<b>placebo (N = 57)</b>	<b>p-värde</b>
IGF-1-förändring från baslinjen i vecka 24 ( $\times$ ULN), LS-medel (SE)	-0,819 (0,0789)	0,087 (0,0751)	< 0,0001
Icke läkemedelsbehandlade eller tidigare behandlade, LS-medel (SE)	-0,887 (0,0903)	0,070 (0,0881)	< 0,0001
Läkemedelsnaiva, LS-medel (SE)	-0,829 (0,1357)	0,046 (0,1299)	< 0,0001
Tidigare behandlade, LS-medel (SE)	-0,964 (0,1151)	0,108 (0,1151)	< 0,0001
Washout, LS-medel (SE)	-0,600 (0,1044)	0,152 (0,1008)	< 0,0001

IGF-1 i vecka 24 baseras på genomsnittet av de senaste två IGF-1-måtten som uppmättes vecka 22 och 24. Där det ena av de två senaste IGF-1-måtten saknades använde man bara ett värde. Vecka 24 är slutet på den randomiserade, kontrollerade delen av studien; om en patient fick vidbehovsbehandling användes den sista bedömningen innan vidbehovsbehandlingen gavs.

IGF-1 = insulinliknande tillväxtfaktor I, LS = minstakvadrat, SE = standardfel, ULN = övre normalgräns.

Behandling med paltusotin resulterade i en minskning av IGF-1 med cirka 37 % fyra veckor efter insatt behandling, som bibehölls fram till slutet av behandlingsperioden (figur 1).



**Figur 11: LS-medel ( $\pm$  SE) för IGF-1-förändring från baslinjen ( $\times$  ULN) efter besök för alla patienter i studien PATHFND-2**

Populationen inkluderar alla randomiserade patienter baserat på flera imputationsmetoder. IGF-1 = insulinliknande tillväxtfaktor I, LS = minstakvadrat, SE = standardfel, ULN = övre normalgräns.

En analys av tid till respons från randomisering visade att 59 % av patienterna som behandlades med paltusotin uppnådde IGF-1-normalisering, jämfört med 9 % av gruppen som behandlades med placebo under studien. Flertalet händelser av IGF-1-normalisering inträffade under de första fyra behandlingsveckorna. Dessa resultat överensstämmer med analysen av det primära effektmåttet, vilken visade fortsatt respons hos flertalet av patienterna som behandlades med paltusotin fram till slutet av vecka 24.

**Tabell 3: Andel patienter med IGF-1 < 1,3 × ULN i studien PATHFNDR-2**

IGF-1 < 1,3 × ULN	paltusotin (N = 54)	placebo (N = 57)	p-värde
Andel patienter som uppnådde IGF-1-nivå på $\leq 1,3 \times \text{ULN}$ i vecka 24, n (%)	36 (66,7 %)	8 (14 %)	< 0,0001
Icke läkemedelsbehandlade eller tidigare behandlade, n/N (%)	22/40 (55 %)	4/42 (9,5 %)	< 0,0001
Läkemedelsnaiva, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	2/24 (8,3 %)	0,0495
Tidigare behandlade, n/N (%)	14/18 (77,8 %)	2/18 (11,1 %)	0,0001
Washout, n/N (%)	14/14 (100 %)	4/15 (26,7 %)	< 0,0001

IGF-1 i vecka 24 baseras på genomsnittet av de senaste två IGF-1-måtten som uppmättes vecka 22 och 24. Där det ena av de två senaste IGF-1-måtten saknades använde man bara ett värde. Vecka 24 är slutet på den randomiserade, kontrollerade delen av studien; om en patient fick vidbehovsbehandling användes den sista bedömningen innan vidbehovsbehandlingen gavs.

IGF-1 = insulinliknande tillväxtfaktor I, ULN = övre normalgräns.

I enlighet med paltusotins verkningsmekanism uppnåddes målnivåerna för tillväxthormon på < 1,0 ng/ml hos 57,4 % av patienterna som behandlades med paltusotin, jämfört med 17,5 % av de placebobehandlade patienterna (p-värde < 0,0001), i vecka 24 (tabell 4).

**Tabell 4: Andel patienter med tillväxthormon (GH) < 1,0 × ULN i studien PATHFNDR-2**

GH < 1,0 × ULN	paltusotin (N = 54)	placebo (N = 57)	p-värde
Andel patienter som uppnådde GH $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ i vecka 22, n (%)	31 (57,4 %)	10 (17,5 %)	< 0,0001
Icke läkemedelsbehandlade eller tidigare behandlade, n/N (%)	21/40 (52,5 %)	3/42 (7,1 %)	< 0,0001
Läkemedelsnaiva, n/N (%)	8/22 (36,4 %)	1/24 (4,2 %)	0,0148
Tidigare behandlade, n/N (%)	13/18 (72,2 %)	2/18 (11,1 %)	0,0005
Washout, n/N (%)	10/14 (71,4 %)	7/15 (46,7 %)	0,3297

GH = tillväxthormon, ULN = övre normalgräns.

I studien PATHFNDR-2 mättes svårighetsgraden för sju kliniska symtom som är förknippade med akromegali (huvudvärk, ledsmärta, svettning, utmattning, svaghet i benen, svullnad och domning eller pirningar) med hjälp av en symtomdagbok för akromegali (ASD), där varje symtom bedöms på en skala från 0 (inga symtom) till 10 (värsta tänkbara symtom). Ett preliminärt tröskelintervall för att beteckna betydelsefull förändring av total ASD-poäng för en viss patient är en förändring på -4 till -6 poäng, för förbättring eller försämring, av en totalpoäng på 70. Vid baslinjen uppvisade patienterna lindriga till måttliga symtom. Förändring i vecka 24 jämfört med vid baslinjen avseende total ASD-poäng uppvisade en statistiskt signifikant förbättring på -2,669 för patienterna som behandlades med paltusotin, jämfört med en försämring på 2,754 för de placebobehandlade patienterna (p-värde = 0,0039). Hos icke läkemedelsbehandlade eller tidigare behandlade patienter som fick paltusotin uppvisade ASD-poängen en förbättring på -4,187, jämfört med en försämring på 0,163 för de placebobehandlade patienterna. För washout-patienter uppvisade de som fick paltusotin en förbättring på -1,610, jämfört med en försämring på 5,777 hos de som fick placebo (tabell 5).

**Tabell 5: Förändring i vecka 24 jämfört med vid baslinjen avseende total ASD-poäng i studien PATHFNR-2**

	<b>paltusotin (N = 54)</b>	<b>placebo (N = 57)</b>	<b>Behandlingsskillnad ad (95 % KI)</b>	<b>p-värde</b>
<b>Förändring i vecka 24 jämfört med vid baslinjen avseende total ASD-poäng</b>				
LS-medel (SE)	-2,669 (± 1,422)	2,754 (± 1,364)	-5,423 (-9,070; -1,776)	0,0039
Icke läkemedelsbehandlade eller tidigare behandlade	-4,187 (± 1,605)	0,163 (± 1,565)	-4,349 (-8,831; 0,132)	0,0570
Läkemedelsnaiva	-3,189 (± 1,976)	2,669 (± 1,848)	-5,868 (-11,3364; -0,380)	0,0367
Tidigare behandlade	-5,344 (± 2,547)	-3,4381 (± 2,621)	-1,9630 (-9,44; 5,518)	0,5967
Washout	-1,610 (± 2,209)	5,777 (± 2,054)	-7,387 (-13,6384; -1,137)	0,0224

Vecka 24 är slutet på den randomiserade, kontrollerade delen av studien; om en patient fick vid behovsbehandling användes den sista bedömningen innan vid behovsbehandlingen gavs. Total ASD vid baslinjen är summan av det veckovisa genomsnittet på eller före dag 1, och total ASD efter baslinjen är summan av det veckovisa genomsnittet på eller före det inplanerade besöksdatumet, inklusive själva besöksdatumet, för sju symtom (huvudvärk, ledsmärta, svettning, utmattning, svaghet i benen, svullnad och domning eller pirningar). Vid baslinjen var den genomsnittliga totala ASD-poängen 17,48 i paltusotingruppen och 15,54 i placebogruppen.

ASD = symtomdagbok för akromegali, KI = konfidensintervall, LS = minstakvadrat, SE = standardfel.

Resultat efter poängförändring för enskilt ASD-symtom i vecka 24 jämfört med vid baslinjen för alla patienter visade en trend för samtliga sju symtom som var gynnsam för paltusotin, varav fem var statistiskt signifikanta (huvudvärk, svettning, utmattning, svaghet i benen, svullnad; p-värde < 0,05).

LS-medel (± SE) för förändring från baslinjen fram till behandlingsavslut för de mest besvärliga symtomen var -0,553 (± 0,4219) i paltusotingruppen och 0,357 (± 0,3770) i placebogruppen, med en behandlingsskillnad på -0,910 (95 % KI: -1,976; 0,157) som var gynnsam för paltusotin (nominellt p-värde = 0,0935).

Den observerade säkerhets- och tolerabilitetsprofilen förblev oförändrad (se avsnitt 4.8) och de kliniska behandlingsfördelarnas varaktighet bibehölls för patienter som doserades under 120 veckor i den pågående OLE-studien PATHFNR-2.

#### *Studien PATHFNR-1*

Vid denna 36 veckor långa studie (PATHFNR-1) registrerades 58 patienter som var biokemiskt kontrollerade med somatostatin-receptor-ligand-behandling som depotinjektion av oktreotid eller lanreotid. Alla patienter behövde vara biokemiskt kontrollerade (definierat som IGF-1-nivå på  $\leq 1,0 \times$  ULN) under screening och vid randomisering. Patienterna randomiserades till att få antingen paltusotin (N = 30) eller placebo (N = 28) under den 36 veckor långa behandlingsperioden. Dosen kunde titreras från 40 mg till högst 60 mg baserat på IGF-1-värde eller sänkas baserat på tolerabilitet. Efter vecka 24 bibehölls paltusotindosen fram till slutet på den randomiserade kontrollperioden (vecka 36).

Femtiofem procent (55 %) av patienterna var kvinnor; 72 % var vita, 3 % var asiater, 5 % var svarta eller afroamerikaner, 12 % var övriga och 7 % var av okänd etnisk tillhörighet. Genomsnittsåldern vid inskrivning i studien var 55 år (28 % var  $\geq 65$  år). Genomsnittlig varaktighet sedan akromegalidiagnos var 155 månader, och 86 % av patienterna genomgick hypofysoperation inom en genomsnittlig varaktighet på 138 månader före studiedeltagandet. Genomsnittlig IGF-1 vid baslinjen var  $0,83 \times$  ULN

med en genomsnittlig tillväxthormonnivå på 0,90 ng/ml. Av de inskrivna patienterna hade 59 % behandlats tidigare med oktreotid och 41 % hade behandlats tidigare med lanreotid. Flertalet inskrivna patienter stod på medelhöga eller höga doser av godkänd somatostatin-receptor-ligand-behandling före screeningen.

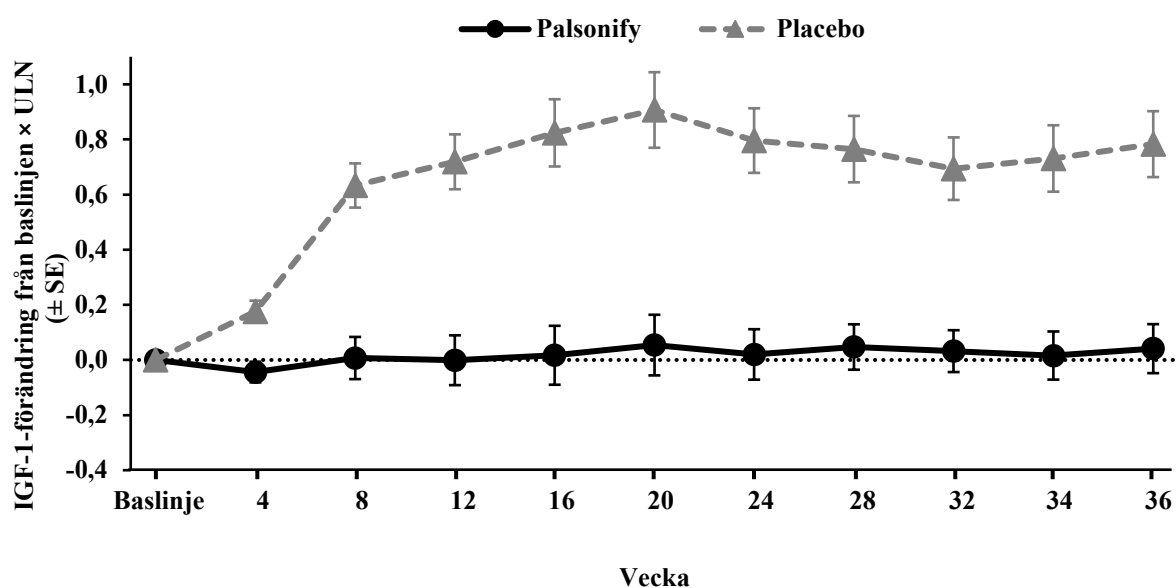
Det primära effektmåttet uppfylldes, och 83,3 % av patienterna som behandlades med paltusotin bibehöll biokemisk kontroll (IGF-1-nivå  $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ ) i vecka 36 jämfört med 3,6 % av de placebobehandlade patienterna (tabell 6).

**Tabell 6: Totala effekter i studien PATHFNDR-1 baserat på IGF-1-nivåer**

Normalisering av IGF-1	paltusotin (N = 30)	placebo (N = 28)	p-värde
Andel patienter som bibehöll IGF-1-respons i vecka 36 ( $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ ), n (%)	25 (83,3 %)	1 (3,6 %)	< 0,0001
IGF-1-förändring från baslinjen	paltusotin (N = 30)	placebo (N = 28)	p-värde
IGF-1-förändring från baslinjen i vecka 36 ( $\times \text{ULN}$ ), LS-medel (SE)	0,042 ( $\pm 0,093$ )	0,833 ( $\pm 0,096$ )	< 0,0001

Vecka 36 är slutet på den randomiserade, kontrollerade delen av studien; om en patient fick vidbehovsbehandling användes den sista bedömningen innan vidbehovsbehandlingen gavs. IGF-1 = insulinliknande tillväxtfaktor I, LS = minstakvadrat, SE = standardfel, ULN = övre normalgräns.

Paltusotin uppvisade stabila IGF-1-nivåer hos patienter som bytte från tidigare somatostatin-receptor-ligand-behandling, vilka bibehölls fram till slutet av den 36 veckor långa behandlingsperioden (IGF-1  $\times \text{ULN}$ :  $0,04 \pm 0,093$ ). Patienter som randomiserades till att få placebo uppvisade däremot ökade IGF-1-nivåer (IGF-1  $\times \text{ULN}$ :  $0,83 \pm 0,096$ ) i vecka 36 och skillnaden mellan grupperna i slutet av behandlingsperioden var statistiskt signifikant (p-värde < 0,0001) (figur 2).



**Figur 2: LS-medel ( $\pm \text{SE}$ ) för IGF-1-förändring från baslinjen ( $\times \text{ULN}$ ) efter besök för alla patienter i studien PATHFNDR-1**

Populationen inkluderar alla randomiserade patienter baserat på flera imputationsmetoder.

IGF-1 = insulinliknande tillväxtfaktor I, LS = minstakvadrat, SE = standardfel, ULN = övre normalgräns.

Målnivåerna för tillväxthormon på < 1,0 ng/ml bibehölls hos 87 % av patienterna som var kontrollerade vid baslinjen i gruppen med paltusotinbehandlade patienter, jämfört med 28 % av de placebobehandlade patienterna (p-värde < 0,0003), i vecka 34.

I studien PATHFNDR-1 mättes svårighetsgraden för sju kliniska symtom (huvudvärk, ledsmärta, svettning, utmattning, svaghet i benen, svullnad och domning eller pirringar) med hjälp av en symtomdagbok för akromegali (ASD). Ett preliminärt tröskelintervall för att beteckna betydelsefull förändring av total ASD-poäng för en viss patient är en förändring på -4 till -6 poäng, för förbättring eller försämring, av en totalpoäng på 70. Vid baslinjen uppvisade patienterna lindriga till måttliga symtom. Förändring i vecka 36 jämfört med vid baslinjen avseende total ASD-poäng uppvisade en förbättring på -0,606 för patienterna som behandlades med paltusotin, jämfört med en försämring på 4,558 för de placebobehandlade patienterna (p-värde = 0,0216) (tabell 7).

**Tabell 7: Förändring i vecka 36 jämfört med vid baslinjen avseende total ASD-poäng i studien PATHFNDR-1**

	<b>paltusotin (N = 30)</b>	<b>placebo (N = 28)</b>	<b>Behandlingsskillnad (95 % KI)</b>	<b>p-värde</b>
<b>Förändring i vecka 36 jämfört med vid baslinjen avseende total ASD-poäng</b>				
LS-medel (SE)	-0,606 (± 1,504)	4,558 (± 1,593)	-5,164 (-9,5536; -0,792)	0,0216

Vecka 36 är slutet på den randomiserade, kontrollerade delen av studien; om en patient fick vidbehovsbehandling användes den sista bedömningen innan vidbehovsbehandlingen gavs. Total ASD vid baslinjen är summan av det veckovisa genomsnittet på eller före dag 1, och total ASD efter baslinjen är summan av det veckovisa genomsnittet på eller före det inplanerade besöksdatumet, inklusive själva besöksdatumet, för sju symtom (huvudvärk, ledsmärta, svettning, utmattning, svaghet i benen, svullnad och domning eller pirringar). Vid baslinjen var den genomsnittliga totala ASD-poängen 13,21 i paltusotingruppen och 10,86 i placebogrupperna.

ASD = symtomdagbok för akromegali, KI = konfidensintervall, LS = minstakvadrat, SE = standardfel.

Resultat efter poängförändring för enskilt ASD-symtom i vecka 36 jämfört med vid baslinjen visade en trend för samtliga sju symtom som var gynnsam för paltusotin, varav två var statistiskt signifikanta (ledsmärta och domning eller pirringar; p-värde < 0,05). Inget enskilt ASD-symtom påverkade övervägande den totala ASD-poängen, vilket tyder på att alla akromegalisymtom förbättrades och stabiliserades hos de patienter som behandlades med paltusotin, jämfört med hos de placebobehandlade patienterna.

LS-medel (± SE) för förändring från baslinjen fram till behandlingsavslut för de mest besvärliga symtomen var -0,530 (± 0,360) i paltusotingruppen och 0,617 (± 0,381) i placebogrupperna, med en behandlingsskillnad på -1,147 (95 % KI: -2,199; -0,094) som var gynnsam för paltusotin (nominellt p-värde = 0,0335).

Den observerade säkerhets- och tolerabilitetsprofilen förblev oförändrad (se avsnitt 4.8) och de kliniska behandlingsfördelarnas varaktighet bibehölls för patienter som doserades under 120 veckor i den pågående OLE-studien PATHFNDR-1.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Palsonify för alla grupper av den pediatrika populationen för akromegali (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Hos friska frivilliga varierade medianvärdet för  $T_{max}$  mellan 1,4 och 2,0 h efter en oral engångsdos (tabell 8). Vid steady state, efter en 60 mg dos, var det geometriska medelvärdet (geometrisk %CV) för  $C_{max}$  av paltusotin 290 (67,5) ng/ml och det geometriska medelvärdet (geometrisk %CV) för  $AUC_{0-24}$  var 2 890 (63,5) ng\*h/ml. I den populationsfarmakokinetiska analysen (PK) var ackumulationskvoten 1,31 för  $C_{max}$  och 1,55 för  $AUC_{0-24}$ . Steady state uppnås efter en vecka. Farmakokinetiken hos friska frivilliga är likartad den hos patienter med akromegali.

**Tabell 8: Exponeringsparametrar för engångsdos av paltusotin vid fasta under en timme efter administreringen**

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

Data anges som geometriska medelvärden (geometrisk %CV) förutom för  $T_{max}$ , vilket anges som medianvärde (intervall).

$AUC_{0-24}$  = area under plasmakoncentration-tidskurvan från tidpunkt 0 till 24 timmar,  $C_{max}$  = maximal (högsta) plasmakoncentration av läkemedlet,  $T_{max}$  = tid tills maximal (högsta) plasmakoncentration uppnås efter läkemedelsadministrering.

Den absoluta biotillgängligheten av paltusotin filmdragerade tabletter är 51 %.

### *Effekt av föda på oral absorption*

I förhållande till administrering på fastande mage minskade administrering av paltusotin med en fettrik måltid  $AUC$  med 85 % och  $C_{max}$  med 81 %. Administrering av paltusotin med en fettsnål måltid minskade  $AUC$  med 72 % och  $C_{max}$  med 68 % (se avsnitt 4.2).

### Distribution

Skenbar distributionsvolym ( $V_z/F$ ) för paltusotin filmdragerade tabletter är 406 liter. Paltusotin har hög plasmaproteinbindning till både albumin (> 99 %) och surt alfa-1-glykoprotein (> 98 %). Blod/plasma-kvoten var nära 1.

### Metabolism

Paltusotin metaboliseras främst via levern genom glukuronidering och oxidation. *In vitro* var glukuronidering den främsta metabola processen, till största delen medierad av UGT1A1 och UGT1A9. Oxidation var en sekundär metabol process, huvudsakligen katalyserad av CYP3A4/5 och i mindre utsträckning av CYP2D6. Paltusotin är ett P-gp-substrat. *In vitro*-studier tyder på att hämning av UGT1A1 inte förväntas ge någon kliniskt betydelsefull ökning av paltusotininexponeringen.

### Eliminering

Efter att maximala koncentrationer uppnåtts minskade koncentrationen av paltusotin med en skenbar terminal halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på 25,5 timmar, vilket stöder dosering en gång dagligen. Skenbar clearance av paltusotin filmdragerade tabletter är 11,0 l/h.

Efter oral administrering av radioaktivt märkt paltusotin var fekal utsöndring den huvudsakliga elimineringsvägen, med en observerad medelförekomst av den totala administrerade radioaktiviteten på 90 % och 3,9 % för avföring respektive urin. Oförändrat paltusotin utgjorde en huvudkomponent i utsöndrade produkter.

## Linjäritet

Paltusotin uppvisade dosproportionella ökningarna av exponeringen för doser mellan 20 mg och 120 mg hos friska deltagare. Skenbara dosproportionella ökningarna observerades för genomsnittliga lägsta koncentrationer vid steady state upp till 60 mg en gång dagligen hos patienter med akromegali.

## Särskilda populationer

### *Ålder, kroppsvikt, kön, etnisk tillhörighet och UGT1A1-polymorfism*

Kön och UGT1A1-polymorfism har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för paltusotin. Ingen dosjustering av paltusotin krävs baserat på dessa faktorer.

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade ålder (290 deltagare [92 %] i åldern 18–65 år och 25 äldre deltagare [8 %], varav 20 i åldern 65–74 år, 5 i åldern 75–84 år, ingen i åldern 85 år eller äldre) ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för paltusotin.

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade kroppsvikt (medel: 76 kg; median: 73 kg; interkvartilavstånd: 65–85 kg; min.: 45 kg; max.: 138 kg) ingen kliniskt betydelsefull effekt på exponeringen för paltusotin.

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade etnisk tillhörighet (196 vita deltagare, 12 svarta eller afroamerikanska deltagare, 17 kinesiska deltagare, 35 japanska deltagare, 48 deltagare av annan etnisk tillhörighet och 7 deltagare av okänd etnisk tillhörighet) ingen kliniskt betydelsefull effekt på exponeringen för paltusotin.

### *Nedsatt leverfunktion*

Exponeringen för paltusotin var oförändrad i en studie som jämförde deltagare som hade lätt, måttligt och svårt nedsatt leverfunktion med deltagare som hade normal leverfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.2).

### *Nedsatt njurfunktion*

Eftersom njurclearance eliminerar paltusotin i mindre utsträckning hos människa utfördes ingen särskild PK-studie på patienter med nedsatt njurfunktion. I en populationsfarmakokinetisk analys som omfattade 279 deltagare med normal njurfunktion (eGFR  $\geq$  90 ml/min), 32 med lätt nedsatt njurfunktion (eGFR 60 till < 90 ml/min) och 4 med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30 till < 60 ml/min) hade njurfunktionen ingen betydelsefull effekt på exponeringen för paltusotin. Inga data finns tillgängliga för patienter med svårt nedsatt njurfunktion och njursjukdom i slutstadiet (eGFR < 30 ml/min).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende akut toxicitet, allmäntoxicitet, säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

### Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

I studier av fertilitet och tidig utveckling av embryon hos råttor observerades ingen effekt av paltusotin på parning eller fertilitet vid doser på upp till 500 mg/kg/dag (18 gånger den kliniska dosen på 60 mg baserat på AUC). Hos honor återfanns dock ett minskat antal gulkroppar och implantationsställen samt ökade missfall före implantation vid denna dosnivå, vilket resulterade i ett färre antal levande embryon. Sådana fynd rapporterades inte vid doser på upp till 75 mg/kg/dag (5 gånger den kliniska dosen på 60 mg baserat på AUC).

Studier av embryo-/fosterutveckling hos råttor och kanin med doser på upp till 500 mg/kg/dag (råttor) och 75 mg/kg/dag (kanin) gav inga belägg för teratogena effekter (upp till 11 gånger och 5,2 gånger den kliniska dosen på 60 mg baserat på AUC hos råttor respektive kanin). Vid den högsta dosen hos

kanin återfanns en ökad incidens av missfall förknippade med maternell toxicitet (minskat födointag och minskad kroppsvikt) och minskad genomsnittlig kroppsvikt hos fostren. Detta observerades inte vid dosen 25 mg/kg/dag (2,9 gånger den kliniska dosen på 60 mg baserat på AUC).

I en studie av pre- och postnatal utveckling hos råttor observerades minskad kroppsvikt under utvecklingsstadierna före och efter avvänjning vid 500 mg/kg/dag, den högsta dosen som testades. Det förekom inga behandlingsrelaterade effekter på könsmognad, neurobeteendemässig funktion eller fortplantningsförmåga i den första filialgenerationens (F1) råttor vid någon dosnivå. Utsöndring av paltusotin i modersmjölk påvisades genom mjölk/plasma-koncentrationskvoter vid 4 timmar efter dosering på laktationsdag (LD) 20 som varierade mellan 2,4- och 3,8-faldiga.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Kopovidon  
Cellulosa, mikrokristallin  
Krospovidon  
Kiseldioxid, vattenfri kolloidal  
Magnesiumstearat  
Mannitol (E 421)

#### Filmdragering

##### *Palsonify 20 mg filmdragerade tabletter*

Hypromellos  
Titandioxid (E 171)  
Triacetin (E 1518)  
Järnoxid, gul (E 172)  
Järnoxid, röd (E 172)

##### *Palsonify 30 mg filmdragerade tabletter*

Hypromellos  
Titandioxid (E 171)  
Triacetin (E 1518)  
Järnoxid, gul (E 172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

En värmeinduktionsförseglad, vit burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med ett vitt, barnskyddande lock av polypropen (PP).

Varje burk innehåller 60 filmdragerade tabletter och kiselgel som torkmedel.  
Varje kartong innehåller en burk.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozziilaan 201  
1083HN Amsterdam  
Nederländerna

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/26/2021

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG – 20 mg filmdragerade tabletter**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Palsonify 20 mg filmdragerade tabletter  
paltusotin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg paltusotin (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Ska sväljas. Tabletterna sväljes hela.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

Barbara Strozzi 201  
1083HN Amsterdam  
Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/26/2021 60 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Palsonify 20 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT – 20 mg filmdragerade tabletter**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Palsonify 20 mg tabletter  
paltusotin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 20 mg paltusotin (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Tabletter  
60 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Ska sväljas  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/26/2021 60 tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG – 30 mg filmdragerade tabletter**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Palsonify 30 mg filmdragerade tabletter  
paltusotin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg paltusotin (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Ska sväljas  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozzi laan 201  
1083HN Amsterdam  
Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/26/2021 60 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Palsonify 30 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT – 30 mg filmdragerade tabletter**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Palsonify 30 mg tabletter  
paltusotin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 30 mg paltusotin (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Tabletter  
60 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Ska sväljas  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/26/2021 60 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

**Palsonify 20 mg filmdragerade tabletter**

**Palsonify 30 mg filmdragerade tabletter**

paltusotin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Palsonify är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Palsonify
3. Hur du tar Palsonify
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Palsonify ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Palsonify är och vad det används för**

Palsonify innehåller den aktiva substansen paltusotin. Det verkar genom att vara riktat mot ett naturligt hormon i kroppen som kallas somatostatin, vars funktion är att minska produktionen av tillväxthormon hos hypofystrumören.

Palsonify används till vuxna för behandling av akromegali.

Akromegali är ett sällsynt tillstånd. Det orsakas oftast av en godartad tumör i en liten körtel i hjärnan (hypofysen). En sådan tumör orsakar att körteln utsöndrar för mycket tillväxthormon. Överskottet av tillväxthormon leder till symtom som förstorade händer eller fötter, huvudvärk, kraftig svettning, domning i händer och fötter, trötthet och ledsmärta.

Den aktiva substansen i Palsonify, paltusotin, stoppar utsöndringen av tillväxthormon från hypofysen genom att binda till somatostatin-receptorer (dess mål). Därigenom förväntas en förbättring av symtomen på akromegali.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Palsonify**

**Ta inte Palsonify:**

- om du är allergisk mot paltusotin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Palsonify, eller under behandlingen om du har följande:

- Hjärtproblem: Palsonify kan påverka pulsen (se avsnitt 2 Andra läkemedel och Palsonify).
- Problem med gallblåsan: Palsonify kan orsaka gallstenar (med plötslig smärta i övre högra delen av magen (buk), plötslig smärta i höger axel eller mellan skulderbladen, guldfärgad hudton eller guldfärgade ögonvitor eller ljus avföring).
- Diabetes: Palsonify kan påverka ditt blodsocker. Förhöjda blodsockernivåer kan förekomma. Läkaren kan därför rekommendera kontroller av blodsockernivån och behandling av diabetes (se avsnitt 2 Andra läkemedel och Palsonify).
- Tidigare haft brist på vitamin B12: Eftersom läkemedel som är riktade mot somatostatin-receptorn kan sänka nivån av vitamin B12 i blodet, kan läkaren vilja kontrollera dina B12-nivåer med jämna mellanrum under behandlingen med Palsonify.

## Kontroller under behandling

Det händer att hypofystrumörer som bildar för mycket tillväxthormon och leder till akromegali växer och orsakar allvarliga komplikationer såsom problem med synen. Läkaren kommer att övervaka dig avseende tecken och symtom på tumörtillväxt medan du behandlas med Palsonify. Om tecken på tumörtillväxt uppträder kan läkaren ordinera en alternativ behandling.

Läkaren kommer att kontrollera din sköldkörtelfunktion med jämna mellanrum under behandlingen.

## Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år. Det är inte känt om det är säkert eller effektivt för denna åldersgrupp.

## Andra läkemedel och Palsonify

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala om för läkare om du tar något av följande läkemedel eftersom deras verkan eller biverkningar kan förändras om de används tillsammans med Palsonify. Om du tar dessa läkemedel kan din läkare behöva justera dosen av dem:

- läkemedel som kallas betablockerare (t.ex. atenolol, metoprolol, karvedilol, nebivolol) och hjärtglykosider (t.ex. digoxin) som används för att behandla högt blodtryck eller hjärtsjukdom
- fluoxetin (ett antidepressivt läkemedel)
- dextrometorfan (ett hostdämpande läkemedel)
- takrolimus (ett läkemedel för att hämma avstötning av organ i samband med transplantation)
- insulin eller andra läkemedel mot diabetes.

Tala om för läkare om du tar något av följande läkemedel eftersom de kan minska effektiviteten hos Palsonify genom att minska mängden Palsonify i blodet:

- karbamazepin och fenytoin (används för att behandla krampanfall och epilepsi)
- apalutamid (används för att behandla prostatacancer)
- efavirenz (används för att behandla HIV)
- prednison (används för att bidra till att hämma kroppens immunförsvar)
- lansoprazol och liknande läkemedel (används för att reglera eller minska magsyra).

Tala om för läkare om du tar följande läkemedel eftersom Palsonify kan minska det här läkemedlets effektivitet. Om du tar detta läkemedel kan din läkare behöva justera dosen av det:

- ciklosporin (ett läkemedel för att hämma avstötning av organ i samband med transplantation, behandla allvarliga hudsjukdomar och allvarlig ögon- och ledinflammation).

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du inte vet om ovanstående gäller dig.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Använd inte Palsonify om du är gravid.

Det är okänt om Palsonify utsöndras i bröstmjolk. Amma inte under behandling med Palsonify.

Fertila kvinnor skall använda effektivt preventivmedel under behandling med Palsonify.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Palsonify har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **3. Hur du tar Palsonify**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Palsonify finns som filmdragerade tabletter som tas via munnen. Om det är första gången du tar läkemedel för akromegali är den rekommenderade startdosen 20 mg en gång om dagen. Om det inte är första gången du tar läkemedel för akromegali är den rekommenderade startdosen 40 mg en gång om dagen.

Din läkare kommer att kontrollera dina symtom och mängden av ett ämne som kallas insulinliknande tillväxtfaktor i kroppen efter åtminstone 2–4 veckors behandling för att se hur du svarar på läkemedlet. Vid behov kan läkaren öka din dos upp till 60 mg en gång om dagen.

Läkaren kan tillfälligt minska dosen med 20 mg beroende på hur väl du tolererar behandlingen.

Läkaren kan tillfälligt öka paltusotindosen på grund av samtidig användning med andra läkemedel (se avsnitt 2 Andra läkemedel och Palsonify).

Svälj tabletterna hela med ett glas vatten, på fastande mage, minst 6 timmar efter en måltid (t.ex. efter en natts fasta) och minst 1 timme före nästa måltid.

### **Om du har tagit för stor mängd av Palsonify**

Om du har tagit för stor mängd av Palsonify ska du sluta ta läkemedlet och omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal.

### **Om du har glömt att ta Palsonify**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Hoppa över den glömda dosen och ta sedan nästa dos som vanligt nästa dag.

### **Om du slutar att ta Palsonify**

Sluta inte att ta detta läkemedel utan att först tala med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta läkare om du får biverkningar. Läkaren kan göra ett uppehåll i behandlingen med Palsonify tills dina symtom har förbättrats och/eller minska dosen du får.

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Lös avföring

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Onormalt höga blodsockernivåer (hyperglykemi)
- Minskad aptit
- Huvudvärk
- Långsam puls (sinusbradykardi)
- Magont (buksmärta)
- Sjukdomskänsla (illamående)
- Obehag i magen (buken)
- Svullnad i magen (bukdistension)
- Kräkningar
- Gallstenar (kolelitis)
- Håravfall (alopeci)
- Utmattning

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Gallstenar i gallgången (gallgångssten)
- Yrsel

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Palsonify ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är paltusotin (som paltusotinhydroklorid).

Palsonify 20 mg filmdragerade tabletter innehåller 20 mg paltusotin.

Palsonify 30 mg filmdragerade tabletter innehåller 30 mg paltusotin.

- Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna: kopovidon, mikrokristallin cellulosa, krospovidon, vattenfri kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat, mannitol (E 421).

Filmdragering:

*Palsonify 20 mg filmdragerade tabletter:* Hypromellos, titandioxid (E 171), triacetin (E 1518), gul järnoxid (E 172), röd järnoxid (E 172).

*Palsonify 30 mg filmdragerade tabletter:* Hypromellos, titandioxid (E 171), triacetin (E 1518), gul järnoxid (E 172).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Palsonify 20 mg filmdragerade tabletter är rosa, bikonvexa, ovala filmdragerade tabletter, 16 mm långa och 8 mm breda, präglade med ”PAL” på ena sidan och ”20” på den andra sidan.

Palsonify 30 mg filmdragerade tabletter är gula, bikonvexa, ovala filmdragerade tabletter, 18 mm långa och 9 mm breda, präglade med ”PAL” på ena sidan och ”30” på den andra sidan.

Palsonify 20 mg och 30 mg filmdragerade tabletter finns i värmeinduktionsförseglade plastburkar med barnskyddande lock.

Varje burk innehåller 60 filmdragerade tabletter och kiselgel som torkmedel.

Varje kartong innehåller en burk.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

Crinetics Pharmaceuticals Europe GmbH  
Barbara Strozziiaan 201  
1083HN Amsterdam  
Nederländerna

**Tillverkare**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.