

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Signifor 0,3 mg raztopina za injiciranje
Signifor 0,6 mg raztopina za injiciranje
Signifor 0,9 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Signifor 0,3 mg raztopina za injiciranje

Ena 1-mililitrska ampula vsebuje 0,3 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega diaspartata).

Signifor 0,6 mg raztopina za injiciranje

Ena 1-mililitrska ampula vsebuje 0,6 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega diaspartata).

Signifor 0,9 mg raztopina za injiciranje

Ena 1-mililitrska ampula vsebuje 0,9 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega diaspartata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Signifor je indicirano za zdravljenje tistih odraslih bolnikov s Cushingovo boleznijo, za katere kirurški poseg ni primeren oziroma pri katerih kirurški poseg ni bil uspešen.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek zdravila Signifor je 0,6 mg s subkutano injekcijo dvakrat na dan.

Dva meseca po začetku zdravljenja z zdravilom Signifor je treba oceniti klinične koristi zdravljenja za bolnika. Bolniki, pri katerih pride do pomembnega znižanja koncentracije prostega kortizola v urinu (angl. urinary free cortisol, UFC), bi morali še naprej prejemati zdravilo Signifor, dokler jim to koristi. Glede na odziv na zdravljenje je mogoče odmerek zvišati na 0,9 mg, če bolnik dobro prenaša odmerek 0,6 mg. Pri bolnikih, pri katerih po dveh mesecih ne pride do odziva na zdravilo Signifor, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Pri sumu na neželen učinek kadarkoli v času zdravljenja je v nekaterih primerih treba začasno znižati odmerek zdravila Signifor. Odmerek je priporočeno zniževati v korakih po 0,3 mg dvakrat na dan.

V primeru izpuščenega odmerka zdravila Signifor si mora bolnik naslednji odmerek injicirati ob predvidenem času. Bolnik si ne sme injicirati dvojnega odmerka, če si je pozabil injicirati prejšnji odmerek.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Signifor pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

O uporabi zdravila Signifor pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, je na voljo le malo podatkov, vendar ti ne kažejo, da bi bilo treba pri teh bolnikih prilagajati odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem jeter (Child Pugh stopnje A) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child Pugh stopnje B) je priporočeni začetni odmerek 0,3 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2). Najvišji priporočeni odmerek za te bolnike je 0,6 mg dvakrat na dan. Zdravilo Signifor se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child Pugh stopnje C) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Signifor je namenjeno subkutanemu samoinjiciranju. Zdravnik ali drug zdravstveni strokovnjak mora bolnika poučiti, kako naj si subkutano injicira zdravilo Signifor.

Za injiciranje ni priporočeno uporabiti istega injekcijskega mesta dvakrat zaporedoma. Pri tem se je treba izogibati mest, ki kažejo znake vnetja ali draženja. Najprimernejša mesta za subkutano injiciranje so zgornji del stegen in trebuh (razen popka in predela pasu).

Za podrobnejša navodila za rokovanje z zdravilom glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda okvara jeter (Child Pugh stopnje C).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Metabolizem glukoze

Pri zdravih prostovoljcih in bolnikih, ki so prejeli pasireotid, so pogosto poročali o spremembah ravni glukoze v krvi. Pri preiskovancih v kliničnih študijah s pasireotidom so opažali hiperglikemijo in redkeje tudi hipoglikemijo (glejte poglavje 4.8).

Kaže, da je stopnja hiperglikemije višja pri bolnikih s predstopnjo sladkorne bolezni in pri tistih z že ugotovljeno sladkorno boleznijo. Med potekom ključne študije so se vrednosti HbA_{1c} bistveno povečale in nato stabilizirale, niso pa se vrnila na izhodiščno vrednost (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 0,9 mg dvakrat na dan, je v več primerih prišlo do prekinitve zdravljenja, z večjo pogostostjo pa so poročali tudi o hudih neželenih dogodkih zaradi hiperglikemije.

Kaže, da je razvoj hiperglikemije povezan z zmanjšanim sproščanjem insulina (zlasti v obdobju po odmerku) in hormonov inkretinov (to sta glukagonu podoben peptid-1 [glucagon-like peptide-1, GLP-1] in od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid [glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP]).

Pred začetkom zdravljenja s pasireotidom je treba oceniti glikemični status (razmerje med vrednostjo glukoze v plazmi na tešče in vrednostjo hemoglobina A_{1c} [fasting plasma glucose - FPG/HbA_{1c}]). Razmerje FPG/HbA_{1c} je treba v času zdravljenja spremljati v skladu z veljavnimi smernicami. Bolnik si mora sam meriti vrednost glukoze v krvi in/ali vrednost glukoze v krvi na tešče v prvih dveh do treh mesecih zdravljenja tedensko, nato pa občasno v skladu s kliničnimi potrebami in pa dva do štiri tedne po vsakem zvišanju odmerka. Poleg tega je treba vrednosti glukoze na tešče spremljati še 4 tedne po zaključku zdravljenja, vrednosti HbA_{1c} pa 3 mesece po zaključku zdravljenja.

Če pri bolniku, ki prejema zdravilo Signifor, pride do hiperglikemije, je priporočeno začeti z antidiabetičnim zdravljenjem oziroma prilagoditi odmerjanje antidiabetikov v skladu z veljavnimi smernicami za ukrepanje v primeru hiperglikemije. Če hiperglikemije ni mogoče odpraviti z ustreznimi zdravili, je treba odmerek zdravila Signifor znižati ali prekiniti zdravljenje z njim (glejte tudi poglavje 4.5).

Bolniki, ki imajo Cushingovo bolezen in slabo urejeno sladkorno bolezen (opredeljeno kot vrednost HbA_{1c} >8 % ob antidiabetičnem zdravljenju), imajo lahko povečano tveganje za hudo hiperglikemijo in z njo povezane zaplete (npr. ketoacidozo). Pri bolnikih s slabo urejeno glikemijo je treba pred začetkom zdravljenja s pasireotidom in med samim zdravljenjem z njim intenzivirati zdravljenje in nadzor sladkorne bolezni.

Jetrni testi

Pri bolnikih, ki so prejeli pasireotid, so pogosto opažali blago prehodno zvišanje vrednosti aminotransferaz. Redko so opažali tudi primere sočasno zvišanih vrednosti ALT (alanin-aminotransferaze) nad 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) in bilirubina nad 2-kratnik ZMN (glejte poglavje 4.8). Jetrno funkcijo je priporočeno spremljati pred začetkom zdravljenja s pasireotidom in en, dva, štiri, osem ter dvanajst tednov po začetku zdravljenja z njim. Kasneje je treba jetrno funkcijo določati le, če je to klinično indicirano.

Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do zvišanja vrednosti aminotransferaz, je treba za potrditev izvida opraviti še eno oceno jetrne funkcije. V primeru potrjenega izvida je treba pri bolniku pogosto določati jetrno funkcijo, dokler se vrednosti ne vrnejo na raven pred zdravljenjem. Zdravljenje s pasireotidom je treba prekiniti, če pride do ikterusa ali drugih znakov, ki nakazujejo klinično pomembno motnjo delovanja jeter, v primeru vztrajno zvišanih vrednosti AST (aspartat-aminotransferaze) ali ALT do 5-kratnika ZMN ali več ali v primeru, da so sočasno zvišane vrednosti ALT ali AST nad 3-kratnik ZMN in vrednosti bilirubina nad 2-kratnik ZMN. Po prekinitvi zdravljenja

s pasireotidom je treba bolnike spremljati do normalizacije izvidov. Zdravljenja se ne sme ponovno uvesti.

Dogodki v povezavi s srčnožilnim sistemom

Pri uporabi pasireotida so poročali o bradikardiji (glejte poglavje 4.8). Skrbno spremljanje je priporočeno pri bolnikih z boleznimi srca in/ali z dejavniki tveganja za bradikardijo, kot so klinično pomembna bradikardija ali akutni miokardni infarkt v anamnezi, srčni blok visoke stopnje, kongestivno popuščanje srca (funkcijski razred NYHA III ali IV), nestabilna angina pectoris, obstojna ventrikularna tahikardija in ventrikularna fibrilacija. V nekaterih primerih je treba prilagoditi tudi odmerjanje zdravil, kot so antagonist adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov ali zdravil za uravnavanje elektrolitskega ravnovesja (glejte tudi poglavje 4.5).

V dveh študijah, namenjenih ugotavljanju vpliva na interval QT pri zdravih prostovoljcih, se je pri preiskavi EKG pokazalo, da pasireotid podaljšuje interval QT. Klinični pomen tega podaljšanja ni znan.

V kliničnih študijah pri bolnikih s Cushingovo boleznijo so pri dveh bolnikih od 201 opazili dolžino intervala QTcF več kot 500 milisekund. Do navedenega pojava je prihajalo sporadično in po enkrat pri posameznem bolniku, pri tem pa niso opazili nobenih kliničnih posledic. Epizod torsade de pointes niso opazili niti v teh študijah niti v kliničnih študijah z drugimi populacijami bolnikov.

Pasireotid je treba uporabljati previdno in skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji pri bolnikih, pri katerih obstaja pomembno tveganje za podaljšanje intervala QT, kot so bolniki:

- s prirojenim sindromom dolgega intervala QT;
- z neurejeno ali s pomembno boleznijo srca, kar vključuje nedavni miokardni infarkt, kongestivno srčno popuščanje, nestabilno angino pectoris in klinično pomembno bradikardijo;
- ki jemljejo antiaritmike ali druge učinkovine, za katere je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.5);
- s hipokaliemijo in/ali hipomagneziemijo.

Vpliv na interval QTc je priporočljivo spremljati. EKG preiskavo je treba izvesti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Signifor in en teden po njem in kasneje, kadar je klinično indicirano. Hipokaliemijo in/ali hipomagneziemijo je treba odpraviti pred uvajanjem zdravila Signifor, med zdravljenjem pa je treba redno spremljati vrednosti kalija in magnezija v krvi.

Hipokortizolizem

Pri bolnikih s Cushingovo boleznijo zdravljenje z zdravilom Signifor povzroči nenadno zmanjšanje sproščanja ACTH (adrenokortikotropnega hormona). Nenadno, popolno ali skoraj popolno zaviranje sproščanja ACTH zniža koncentracijo kortizola v krvnem obtoku in lahko povzroči prehodni hipokortizolizem/hipoadrenalizem.

Iz tega razloga je treba spremljati bolnika in ga poučiti o znakih in simptomih, ki so povezani s hipokortizolizmom (na primer šibkost, utrujenost, anoreksija, navzea, bruhanje, hipotenzija, hiperkaliemija, hiponatriemija, hipoglikemija). V primeru dokazanega hipokortizolizma je v nekaterih primerih treba začasno uvesti nadomestno eksogeno steroidno (glukokortikoidno) zdravljenje in/ali znižati oziroma prekiniti odmerjanje zdravila Signifor.

Žolčnik in z njim povezani dogodki

Holelitiaza je že znan neželeni učinek pri dolgotrajni uporabi analogov somatostatina in o njej so v kliničnih študijah s pasireotidom pogosto poročali (glejte poglavje 4.8). Iz tega razloga je priporočeno opraviti ultrazvočni pregled žolčnika pred začetkom zdravljenja z zdravilom Signifor, v času zdravljenja pa v 6- do 12-mesečnih intervalih. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Signifor, je prisotnost žolčnih kamnov večinoma asimptomatska, simptomatske žolčne kamne pa je treba zdraviti v skladu s klinično prakso.

Hormoni hipofize

Farmakološko delovanje pasireotida posnema delovanje somatostatina, zato poleg zaviranja ACTH ni mogoče izključiti zaviranja drugih hormonov hipofize. Iz tega razloga velja razmisliti o spremljanju delovanja hipofize (na primer o določanju vrednosti tirotropina (TSH)/prostega tiroksina (T_4), rastnega hormona (GH)/insulinu podobnega rastnega faktorja-1 (IGF-1)), in sicer pred in občasno med zdravljenjem z zdravilom Signifor, v skladu s kliničnimi potrebami.

Vpliv na plodnost pri ženskah

Znižanje ali normalizacija vrednosti kortizola v serumu zaradi zdravljenja bi lahko bolnicam s Cushingovo boleznijo povrnilo plodnost. Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati uporabo ustrezne kontracepcije v času zdravljenja z zdravilom Signifor (glejte poglavje 4.6).

Okvara ledvic

Zaradi povečane izpostavljenosti nevezanemu zdravilu je treba zdravilo Signifor uporabljati previdno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpovedjo (glejte poglavje 5.2).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni, da je "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Predvidene farmakokinetične interakcije, ki bi lahko vplivale na pasireotid

Učinek verapamila, ki je zaviralec P-gp (P-glikoproteina), na farmakokinetiko subkutano apliciranega pasireotida so preverjali v študiji medsebojnega delovanja zdravil na zdravih prostovoljcih. Sprememb v farmakokinetiki pasireotida (v stopnji ali obsegu izpostavljenosti) niso opazili.

Predvidene farmakokinetične interakcije, ki bi lahko vplivale na druga zdravila

Pasireotid lahko zmanjša relativno biološko uporabnost ciklosporina. Pri sočasni uporabi pasireotida in ciklosporina je v nekaterih primerih treba prilagoditi odmerek ciklosporina za vzdrževanje njegove terapevtske ravni.

Predvidene farmakodinamične interakcije

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Pasireotid je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki podaljšujejo interval QT, kot so antiaritmiki razreda Ia (na primer kinidin, prokainamid, dizopiramid), antiaritmiki razreda III (na primer amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), določeni antibiotiki (intravenski eritromicin, injekcija pentamidina, klaritromicin, moksifloksacin), določeni antipsihotiki (na primer klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon), določeni antihistaminiki (na primer terfenadin, astemizol, mizolastin), antimalariki (na primer klorokin, halofantrin, lumefantrin), določeni antimikotiki (ketokonazol, z izjemo ketokonazola v šamponu) (glejte tudi poglavje 4.4).

Zdravila, ki povzročajo bradikardijo

Pri bolnikih, ki prejemajo pasireotid sočasno z zdravili, ki povzročajo bradikardijo, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (na primer metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), zaviralci acetilholinesteraze (rivastigmin, fizostigmin), določeni zaviralci kalcijevih kanalčkov (na primer verapamil, diltiazem, bepridil) in določeni antiaritmiki, je treba klinično spremljati frekvenco srčnega utripa, zlasti na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Insulin in antidiabetiki

V nekaterih primerih je pri sočasni uporabi s pasireotidom treba prilagoditi odmerjanje (zvišati ali znižati odmerke) insulina in antidiabetičnih zdravil (na primer metformina, liraglutida, vildagliptina, nateglinida) (glejte tudi poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi pasireotida pri nosečnicah je malo. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pasireotida ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se pasireotid izloča v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri podganah kažejo na izločanje pasireotida v mleko (glejte poglavje 5.3). Med zdravljenjem z zdravilom Signifor je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študije na podganah so pokazale vpliv na reproduktivne parametre samic (glejte poglavje 5.3). Klinična pomembnost teh učinkov pri ljudeh ni znana.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Signifor nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati previdnost pri vožnji ali upravljanju s stroji, če so med zdravljenjem z zdravilom Signifor utrujeni ali imajo glavobol.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

V študijah faze II in III je skupno 201 bolnik s Cushingovo boleznijo prejel zdravilo Signifor. Varnostni profil zdravila Signifor so bil podoben kot pri drugih zdravilih iz skupine analogov somatostatina z izjemo pojavljanja hipokortizolizma in stopnje hiperglikemije.

Spodaj prikazani podatki odražajo izpostavljenost zdravilu Signifor pri 162 bolnikih s Cushingovo boleznijo v študiji faze III. Pri vstopu v študijo so bolnike randomizirali tako, da so dvakrat na dan prejeli bodisi 0,6 mg ali 0,9 mg zdravila Signifor. Povprečna starost bolnikov je bila približno 40 let in večina bolnikov (77,8 %) je bila ženskega spola. Večina bolnikov (83,3 %) je imela persistentno ali rekurentno obliko Cushingove bolezni in nekaj bolnikov (≤ 5 %) iz vsake od zdravljenih skupin je bilo predhodno zdravljenih z obsevanjem hipofize. Povprečno trajanje izpostavljenosti zdravilu do vnaprej izbranega datuma za analizo primarnih ciljev učinkovitosti in varnosti je znašalo 10,37 meseca (od 0,03 do 37,8), pri čemer je bilo 66,0 % bolnikov izpostavljenih najmanj šest mesecev.

O neželenih učinkih 1. in 2. stopnje so poročali pri 57,4 % bolnikov. Neželene učinke 3. stopnje so opazili pri 35,8 % bolnikov in neželene učinke 4. stopnje pri 2,5 % bolnikov. Neželeni učinki 3. in 4. stopnje so bili večinoma povezani s hiperglikemijo. Najbolj pogosti neželeni učinki (s pogostnostjo ≥ 10 %) so bili diareja, navzea, bolečine v trebuhu, holelitiaza, reakcije na mestu injiciranja, hiperglikemija, sladkorna bolezen, utrujenost in zvišana vrednost glikiranega hemoglobina.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V preglednici 1 so prikazani neželeni učinki, do katerih je prišlo do vnaprej določenega datuma za analizo. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih v skladu s klasifikacijo MedDRA. V posamezni skupini organskega sistema so neželeni učinki navedeni po pogostnosti. V vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Preglednica 1 Neželeni učinki v študiji faze III pri bolnikih s Cushingovo boleznijo

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
občasni:	anemija
Bolezni endokrinega sistema	
pogosti:	adrenalna insuficienca
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti:	hiperglikemija, sladkorna bolezen
pogosti:	zmanjšan apetit, sladkorna bolezen tipa 2
Bolezni živčevja	
pogosti:	glavobol
Srčne bolezni	
pogosti:	sinusna bradikardija, podaljšanje intervala QT
Žilne bolezni	
pogosti:	hipotenzija
Bolezni prebavil	
zelo pogosti:	diareja, bolečine v trebuhu, navzea
pogosti:	bruhanje, bolečine v zgornjem delu trebuha
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo pogosti:	holelitiaza

Bolezni kože in podkožja

pogosti: izpadanje las, srbenje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: milagija, artralgiya

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

zelo pogosti: reakcija na mestu injiciranja, utrujenost

Preiskave

zelo pogosti: zvišana vrednost glikiranega hemoglobina

pogosti: zvišana vrednost gama-glutamyltransferaze, zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost lipaze, zvišana vrednost glukoze v krvi, zvišana vrednost amilaze v krvi, podaljšan protrombinski čas

Opis izbranih neželenih učinkov*Motnje metabolizma glukoze*

V študiji faze III pri bolnikih s Cushingovo boleznijo so izmed patoloških laboratorijskih vrednosti 3. stopnje najbolj pogosto poročali o zvišani vrednosti glukoze (pri 23,2 % bolnikov). Pri bolnikih, ki so imeli ob vstopu v študijo normalne vrednosti glukoze v krvi (n=62 v celotni študiji), je bilo povprečno zvišanje vrednosti HbA_{1c} manj izrazito (bolniki, ki so prejeli odmerek 0,6 oziroma 0,9 mg dvakrat na dan, so imeli ob izhodišču vrednost HbA_{1c} 5,29 % oziroma 5,22 %, po 6 mesecih pa 6,50 % oziroma 6,75 %) v primerjavi z zvišanjem pri bolnikih s predstopnjo sladkorne bolezni (n=38 v celotni študiji; povprečna vrednost HbA_{1c} ob izhodišču 5,77 % oziroma 5,71 %, po 6 mesecih pa 7,45 % oziroma 7,13 %) ali pri bolnikih s sladkorno boleznijo (n=54 v celotni študiji; povprečna vrednost HbA_{1c} ob izhodišču 6,50 % oziroma 6,42 %, po 6 mesecih pa 7,95 % oziroma 8,30 %). Povprečne vrednosti glukoze v plazmi na tešče so se v prvem mesecu zdravljenja pogosto zvišale, v naslednjih mesecih pa so opažali njihovo znižanje in stabilizacijo. V 28 dneh po prekinitvi zdravljenja s pasireotidom so se vrednosti glukoze v plazmi na tešče in HbA_{1c} večinoma znižale, vendar so ostale višje od izhodiščnih vrednosti. Podatki dolgoročnega spremljanja bolnikov niso na voljo. Pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno vrednost HbA_{1c} ≥ 7 % ali so pred randomizacijo že jemali antidiabetična zdravila, je prišlo do nekoliko večje povprečne spremembe vrednosti glukoze v plazmi na tešče in HbA_{1c} v primerjavi z drugimi bolniki. Zaradi hiperglikemije kot neželenega učinka je sodelovanje v študiji prekinilo 5 bolnikov (3,1 %), zaradi sladkorne bolezni kot neželenega učinka pa 4 bolniki (2,5 %). Med sočutno uporabo zdravila Signifor so poročali o enem primeru ketoze in enem primeru ketoacidoze.

Pri bolnikih, ki prejema zdravilo Signifor, je priporočeno spremljanje vrednosti glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Bolezni prebavil

Pri uporabi zdravila Signifor so pogosto poročali o boleznih prebavil. Ti učinki so bili običajno nizke stopnje, zdravstveni posegi pa zaradi njih niso bili potrebni in so se z nadaljevanjem zdravljenja izboljšali.

Reakcije na mestu injiciranja

O reakcijah na mestu injiciranja so poročali pri 13,6 % bolnikov, ki so bili vključeni v študijo faze III pri bolnikih s Cushingovo boleznijo. O reakcijah na mestu injiciranja so poročali tudi v drugih kliničnih študijah z drugimi populacijami preiskovancev. Reakcije so najbolj pogosto opisovali kot lokalno bolečino, rdečino, hematoma, krvavitev ali srbenje. Navedene reakcije so spontano izzvenele in zaradi njih ni bil potreben dodaten zdravstveni poseg.

Jetrni encimi

Pri uporabi analogov somatostatina so poročali o prehodnem zvišanju vrednosti jetrnih encimov, kar so opazili tudi pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli pasireotid. Zvišanja vrednosti jetrnih encimov so bila večinoma asimptomatska in nizke stopnje ter so z nadaljevanjem zdravljenja povsem izzvenela. Opazili so redke primere sočasno zvišanih vrednosti ALT nad 3-kratnik ZMN in vrednosti bilirubina nad 2-kratnik ZMN. V vseh primerih so sočasno zvišanje vrednosti ugotovili v prvih desetih dneh zdravljenja z zdravilom Signifor. Po prekinitvi zdravljenja so bolniki okrevali brez kliničnih posledic, izvidi testov jetrne funkcije pa so se vrnil na izhodiščne vrednosti.

Pred in med zdravljenjem z zdravilom Signifor je priporočeno spremljanje vrednosti jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4), in sicer v skladu s kliničnimi potrebami.

Encimi trebušne slinavke

Pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli pasireotid, so opazili asimptomatsko zvišanje vrednosti lipaze in amilaze. Zvišanja so bila večinoma nizke stopnje in so z nadaljevanjem zdravljenja povsem izzvenela. Vnetje trebušne slinavke je možen neželeni učinek pri uporabi analogov somatostatina, in sicer zaradi povezave med holelitiazio in akutnim vnetjem trebušne slinavke.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri zdravih prostovoljcih so uporabljali odmerke do 2,1 mg dvakrat na dan, pri čemer so kot neželeni učinek zelo pogosto opazili diarejo.

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočeno začeti z ustreznim podpornim zdravljenjem v skladu z bolnikovim kliničnim stanjem, dokler simptomi niso odpravljeni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hipofizni in hipotalamični hormoni in analogi, analogi somatostatina, oznaka ATC: H01CB05

Mehanizem delovanja

Pasireotid je cikloheksapeptid, nov analog somatostatina za injiciranje. Podobno kot naravni peptidni hormoni somatostatin-14 in somatostatin-28 (ki ju imenujemo tudi sproščanje somatotropina zavirajoči hormon [angl. somatotropin release inhibiting factor, SRIF]) in drugi analogi somatostatina tudi pasireotid izraža svojo farmakološko aktivnost z vezavo na receptorje za somatostatin. Pri človeku je znanih pet podvrst receptorjev za somatostatin: hsst1, 2, 3, 4 in 5. V normalnih fizioloških pogojih se te podvrste receptorjev izražajo v različnih tkivih. Analogi somatostatina se različno močno vežejo na receptorje hsst (glejte preglednico 2). Pasireotid se z veliko afiniteto veže na štiri od petih receptorjev hsst.

Preglednica 2 **Vezavne afinitete somatostatina (SRIF-14), pasireotida, oktreotida in lanreotida za pet humanih podvrst receptorjev za somatostatin (hsst1-5)**

učinkovina	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
somatostatin (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
pasireotid	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1.000	0,16±0,01
oktreotid	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1.000	6,3±1,0
lanreotid	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Rezultati so navedeni kot povprečna vrednost ± standardna napaka ocene povprečja (SEM) vrednosti IC₅₀ in izraženi v nmol/l.

Farmakodinamični učinki

Receptorji za somatostatin se izražajo v mnogih tkivih, zlasti v nevroendokrinih tumorjih, v katerih se prekomerno sproščajo hormoni, vključno z ACTH pri Cushingovi bolezni.

Rezultati študij *in vitro* so pokazali, da je na kortikotropnih tumorskih celicah bolnikov s Cushingovo boleznijo v velikem obsegu izražena podvrsta receptorja hsst5, medtem ko druge podvrste receptorja sploh niso izražene ali pa so izražene v manjši meri. Pasireotid se v kortikotropnih celicah adenomov, ki tvorijo ACTH, veže in aktivira štiri od petih podvrst receptorjev hsst, zlasti hsst5, in tako zavira sproščanje ACTH.

Klinična učinkovitost in varnost

Pri bolnikih s Cushingovo boleznijo, ki so imeli persistentno ali rekurentno obliko bolezni oziroma so jim bolezen šele odkrili in niso bili primerni za kirurški poseg ali pa so ga odklonili, so izvedli multicentrično, randomizirano študijo faze III za oceno varnosti in učinkovitosti različnih odmerkov zdravila Signifor v 12-mesečnem obdobju zdravljenja.

Študija je vključevala 162 bolnikov z izhodiščno vrednostjo UFC (prostega kortizola v urinu, angl. urinary free cortisol) nad 1,5-kratnikom zgornje meje normalnih vrednosti ($UFC > 1,5 \times ZMN$). Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1, in sicer tako, da so prejeli subkutane odmerke zdravila Signifor bodisi 0,6 mg ali 0,9 mg dvakrat na dan. Po treh mesecih zdravljenja so bolniki s povprečno 24-urno vrednostjo UFC $\leq 2 \times ZMN$, ki je bila hkrati nižja ali enaka njihovi izhodiščni vrednosti, do konca 6. meseca nadaljevali slepo zdravljenje z odmerkom, ki so jim ga določili pri randomizaciji. Pri bolnikih, ki tem kriterijem niso ustrezali, so zdravljenje razkrili in jim povečali odmerek za 0,3 mg dvakrat na dan. Po prvih 6 mesecih študije so bolniki vstopili v dodatno 6-mesečno obdobje odprtega zdravljenja. Če pri bolniku ni prišlo do odziva po 6 mesecih oziroma se odziv ni ohranil v obdobju odprtega zdravljenja, so bolniku lahko zvišali odmerjanje za 0,3 mg dvakrat na dan. Odmerek so kadarkoli v poteku študije lahko znižali, če ga bolnik ni prenašal, in sicer v korakih po 0,3 mg dvakrat na dan.

Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bil v vsaki skupini delež bolnikov, ki so po 6 mesecih zdravljenja dosegli normalizacijo 24-urne vrednosti UFC ($UFC \leq ZMN$) in jim v tem obdobju niso zvišali odmerka (v primerjavi z odmerkom, določenim pri randomizaciji). Sekundarni cilji opazovanja so bile med drugim spremembe od izhodiščnih vrednosti pri: 24-urni vrednosti UFC, vrednosti ACTH v plazmi in vrednosti kortizola v serumu ter pri kliničnih znakih in simptomih Cushingove bolezni. Vse analize so opravili po skupinah z odmerki, kot so jih določili pri randomizaciji.

Izhodiščni demografski podatki so bili v obeh randomiziranih skupinah enakomerno razporejeni in skladni z epidemiologijo bolezni. Povprečna starost bolnikov je bila približno 40 let in večina bolnikov (77,8 %) je bila ženskega spola. Večina bolnikov (83,3 %) je imela persistentno ali rekurentno obliko Cushingove bolezni. Nekaj bolnikov ($\leq 5\%$) iz vsake od zdravljenih skupin je bilo predhodno zdravljenih z obsevanjem hipofize.

Izhodiščne značilnosti bolnikov so bile v obeh randomiziranih skupinah enakomerno razporejene, z izjemo bistvene razlike pri povprečju izhodiščne 24-urne vrednosti UFC (1156 nmol/24 h v skupini z odmerkom 0,6 mg dvakrat na dan in 782 nmol/24 h v skupini z odmerkom 0,9 mg dvakrat na dan; pri čemer so normalne vrednosti 30-145 nmol/24 h).

Rezultati

Po 6 mesecih so opazali normalizacijo povprečne vrednosti UFC pri 14,6 % (95-odstotni IZ 7,0-22,3) bolnikov, ki so bili randomizirani na 0,6 mg pasireotida dvakrat na dan, in pri 26,3 % (95-odstotni IZ 16,6-35,9) bolnikov, ki so bili randomizirani na 0,9 mg pasireotida dvakrat na dan. V študiji so dosegli primarni cilj učinkovitosti v skupini z odmerkom 0,9 mg dvakrat na dan, saj je bila pri tej skupini spodnja meja 95-odstotnega intervala zaupanja višja od vnaprej določene meje 15 %. Kaže, da je bil v skupini z odmerkom 0,9 mg odziv večji pri bolnikih, ki so imeli nižjo povprečno vrednost UFC ob izhodišču. Delež bolnikov z odzivom po 12 mesecih je bil primerljiv s tistimi po 6 mesecih in je v skupini z odmerkom 0,6 mg dvakrat na dan znašal 13,4 % bolnikov, v skupini z odmerkom 0,9 mg dvakrat na dan pa 25,0 % bolnikov.

V podporo tej analizi so izvedli dodatno analizo učinkovitosti, za katero so bolnike nadalje razdelili v 3 kategorije odziva ne glede na zviševanje odmerka po 3 mesecih: povsem urejeni bolniki (z vrednostjo UFC $\leq 1,0 \times ZMN$), deloma urejeni bolniki (z vrednostjo UFC $> 1,0 \times ZMN$, a z znižanjem vrednosti UFC za $\geq 50\%$ v primerjavi z izhodiščno vrednostjo) in neurejeni bolniki (z znižanjem vrednosti UFC za $< 50\%$). Po 6 mesecih je bil med randomiziranimi bolniki z odmerkom 0,6 mg celoten delež povsem ali deloma urejenih bolnikov glede na povprečno vrednost UFC 34 %, med tistimi z odmerkom 0,9 mg pa 41 %. Bolniki, ki so bili tako po 1. kot po 2. mesecu neurejeni, so z veliko verjetnostjo (v 90 %) ostali neurejeni tudi po 6 in 12 mesecih.

V obeh skupinah z različnima odmerkoma je zdravilo Signifor po 1 mesecu zdravljenja povzročilo znižanje povprečne vrednosti UFC, ki se je ohranilo tudi kasneje.

Znižanja so se pokazala tudi pri skupni odstotni spremembi povprečnih in medianih vrednosti UFC po 6 in 12 mesecih v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi (glejte preglednico 3). Ob vsakem času opazovanja so pri obeh skupinah z različnima odmerkoma opažali tudi znižanje vrednosti ACTH v plazmi.

Preglednica 3 Odstotne spremembe povprečne in mediane vrednosti UFC pri obeh randomiziranih skupinah po 6 in 12 mesecih v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi

		pasireotid 0,6 mg dvakrat na dan	pasireotid 0,9 mg dvakrat na dan
		odstotna sprememba (n)	odstotna sprememba (n)
sprememba povprečne vrednosti UFC	po 6 mesecih	-27,5* (52)	-48,4 (51)
(odstotna sprememba od izhodišča)	po 12 mesecih	-41,3 (37)	-54,5 (35)
sprememba mediane vrednosti UFC	po 6 mesecih	-47,9 (52)	-47,9 (51)
(odstotna sprememba od izhodišča)	po 12 mesecih	-67,6 (37)	-62,4 (35)

* vključuje bolnika z izrazito izstopajočimi vrednostmi, pri katerem je bila odstotna sprememba od izhodišča +542,2 %

Po 6 mesecih so v obeh skupinah z različnima odmerkoma opažali znižanje vrednosti sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v sedečem položaju, indeksa telesne mase (ITM) in vrednosti celokupnega holesterola. V celoti je bilo znižanje vrednosti navedenih parametrov opazno pri povsem in deloma urejenih bolnikih glede na povprečno vrednost UFC, vendar je bilo nekoliko večje pri bolnikih, pri katerih je prišlo do normalizacije vrednosti UFC. Podoben trend so opažali tudi po 12 mesecih.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Signifor za vse podskupine pediatrične populacije pri od hipofize odvisni Cushingovi bolezni, pri prekomerni tvorbi ACTH v hipofizi in pri od hipofize odvisnem hiperadrenokorticismu (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih se pasireotid hitro absorbira in doseže najvišjo koncentracijo v plazmi v 0,25-0,5 h. C_{max} in AUC sta približno sorazmerna višini odmerka, in sicer po aplikaciji enkratnega ali večkratnih odmerkov.

Študij za vrednotenje biološke uporabnosti pasireotida pri ljudeh niso izvajali.

Porazdelitev

Pri zdravih prostovoljcih se pasireotid obsežno porazdeli z velikim navideznim volumnom porazdelitve ($V_z/F > 100$ litrov). Porazdelitev med krvnimi celicami in plazmo ni odvisna od koncentracije zdravila in kaže, da se pasireotid porazdeli predvsem v plazmi (91 %). Vezava na proteine v plazmi je zmerna (88 %) in ni odvisna od koncentracije.

Po podatkih raziskav *in vitro* kaže, da je pasireotid substrat izlivnega prenašalca P-gp (P-glikoproteina). Po podatkih raziskav *in vitro* pasireotid ni niti substrat izlivnega prenašalca BCRP (proteina rezistence raka dojke; angl. breast cancer resistance protein) niti substrat privzemnih prenašalcev OCT1 (prenašalca organskih kationov 1, angl. organic cation transporter 1) in OATP (prenašalnega polipeptida za organske anione, angl. organic anion-transporting polypeptide) 1B1, 1B3 in 2B1. Pasireotid na ravni terapevtskih odmerkov prav tako ni zaviralec UGT1A1, OATP, 1B1 ali 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 in BSEP.

Biotransformacija

Pasireotid je metabolično zelo stabilen in podatki raziskav *in vitro* kažejo, da ni substrat, zaviralec ali induktor nobenega od pomembnejših encimov CYP450. Pri zdravih prostovoljcih je pasireotid mogoče najti v plazmi, urinu in blatu pretežno v nespremenjeni obliki.

Izločanje

Pasireotid se izloča predvsem preko jeter (z biliarno ekskrecijo) in v majhnem obsegu tudi preko ledvic. V študiji ADME pri ljudeh so skupno $55,9 \pm 6,63$ % radioaktivno označenega odmerka prestregli v prvih 10 dneh po odmerjanju, kar vključuje $48,3 \pm 8,16$ % radioaktivno označenega odmerka v blatu in $7,63 \pm 2,03$ % v urinu.

Pasireotid ima majhen očistek (CL/F je pri zdravih prostovoljcih $\sim 7,6$ l/h, pri bolnikih s Cushingovo boleznijo pa $\sim 3,8$ l/h). Efektivni razpolovni čas ($t_{1/2,eff}$), izračunan iz razmerja kopičenja na podlagi vrednosti AUC, je pri zdravih prostovoljcih znašal približno 12 ur.

Linearnost in časovna odvisnost

Farmakokinetika pasireotida je pri bolnikih s Cushingovo boleznijo v obsegu odmerkov od 0,3 mg do 1,2 mg dvakrat na dan linearna in neodvisna od časa. Analiza populacijske farmakokinetike kaže, da na osnovi C_{max} in AUC pride pri 90 % bolnikov s Cushingovo boleznijo do stanja dinamičnega ravnovesja po približno 1,5 oziroma 15 dneh.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Študij pri pediatričnih bolnikih niso izvajali.

Bolniki z okvaro ledvic

Izločanje preko ledvic pri človeku le malo prispeva k izločanju pasireotida. V klinični študiji z enkratnim subkutanim odmerkom 900 μ g pasireotida pri osebah z okvaro ledvic, okvara blage, zmerne ali hude stopnje ali končna odpoved ledvic ni pomembno vplivala na izpostavljenost celotnemu pasireotidu v plazmi. Povečana pa je bila izpostavljenost nevezanemu pasireotidu pri osebah z okvaro ledvic (blaga okvara: 33 %, zmerna okvara: 25 %, huda okvara: 99 %, končna odpoved ledvic: 143 %) glede na kontrolo.

Bolniki z okvaro jeter

V kliničnih študijah pri osebah z okvaro jetrne funkcije (Child-Pugh razredov A, B in C) so ugotovili statistično značilne razlike pri osebah z zmerno oziroma s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razredov B in C). Pri osebah z zmerno oziroma s hudo okvaro jeter je bila AUC_{inf} povečana za 60 % oziroma za 79 %, C_{max} zvišana za 67 % oziroma za 69 %, očistek CL/F pa je bil znižan za 37 % oziroma za 44 %.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih s Cushingovo boleznijo so ugotovili, da ima starost vlogo sospremenljivke. Pri višji starosti so opazili zmanjšan celokupni telesni očistek in povečano farmakokinetično izpostavljenost zdravilu. V preučevanem starostnem okviru od 18 do 73 let je mogoče predvidevati, da bo površina pod krivuljo v stanju dinamičnega ravnovesja za en odmerni interval 12 ur (AUC_{ss}) v okviru od 86 % do 111 % vrednosti pri tipičnem bolniku v starosti 41 let. To odstopanje je zmerno in mu ne pripisujejo večjega pomena glede na to, da ga opažajo šele pri veliki starostni razliki.

Podatkov o bolnikih, ki imajo Cushingovo bolezen in so stari več kot 65 let, je malo, vendar ne kažejo klinično pomembnih razlik glede varnosti in učinkovitosti zdravila v primerjavi z mlajšimi bolniki.

Demografski podatki

Analiza populacijske farmakokinetike zdravila Signifor kaže, da rasa in spol ne vplivata na farmakokinetične parametre.

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih s Cushingovo boleznijo so ugotovili, da ima telesna masa vlogo sospremenljivke. Pri razponu telesne mase od 60 do 100 kg je mogoče predvideti, da se bo AUC_{ss} z višanjem telesne mase zmanjšala za približno 27 %, kar velja za zmerno zmanjšanje in nima večjega kliničnega pomena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Učinki, ki so jih opazili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, so bili večinoma reverzibilni in jih je bilo mogoče pripisati farmakološkemu delovanju pasireotida. V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenostih, ki so dovolj presegale največjo izpostavljenost pri človeku, tako da pomen teh učinkov za klinično uporabo skorajda ni pomemben.

Pasireotid v testih *in vitro* in *in vivo* ni bil genotoksičen.

V študijah kancerogenosti, ki so jih izvajali na podganah in transgenskih miših, niso odkrili, da bi imel pasireotid kancerogeni potencial.

Pasireotid ni vplival na plodnost samcev pri podganah, je pa pri samicah v skladu s farmakologijo pasireotida prišlo do nepravilnih ciklov oziroma do njihove odsotnosti (do acikličnosti) in do zmanjšane števila rumenih telescev ter nidacijskih mest. Pri podganah in kuncih so pri odmerkih, ki so bili toksični za mater, opazili toksično delovanje na zarodek, teratogenega potenciala pa niso odkrili. V študiji pre- in postnatalnega obdobja pri podganah pasireotid ni vplival na popadke in porod, je pa povzročil manjši zaostanek v razvoju uhljev in zmanjšano telesno maso mladičev.

Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje pasireotida v mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
vinska kislina
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampula z eno točko za prelom iz brezbarvnega stekla tipa I, ki vsebuje 1 ml raztopine.

Vsaka ampula leži na kartonskem podstavku, ki je pakiran v zunanjo škatlo.

Pakiranje vsebuje 6 ampul, skupno pakiranje pa vsebuje 18 (3 pakiranja po 6), 30 (5 pakiranj po 6) ali 60 (10 pakiranj po 6) ampul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina za injiciranje Signifor ne sme vsebovati vidnih delcev in mora biti bistra in brezbarvna. Zdravila Signifor ne uporabljajte, če raztopina ni bistra ali če vsebuje delce.

Za informacije glede napotkov za uporabo glejte zadnji del Navodila za uporabo "Kako injicirati zdravilo Signifor".

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Signifor 0,3 mg raztopina za injiciranje
EU/1/12/753/001-004

Signifor 0,6 mg raztopina za injiciranje
EU/1/12/753/005-008

Signifor 0,9 mg raztopina za injiciranje
EU/1/12/753/009-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

24.04.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Signifor 20 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 20 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega pamoata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

Prašek: nekoliko rumenkast do rumenkast prašek.

Vehikel: bistra, brezbarvna do nekoliko rumena ali nekoliko rjava raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Signifor je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z akromegalijo, za katere kirurški poseg ni primeren oziroma pri katerih kirurški poseg ni odpravil bolezni, pri tem pa bolezen ni ustrezno urejena z zdravljenjem z drugim analogom somatostatina.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je 40 mg pasireotida vsake 4 tedne.

Odmerek se lahko zviša na največ 60 mg pri bolnikih, pri katerih koncentraciji ravnega hormona in/ali insulinu podobnega ravnega faktorja-1 (IGF-1) nista povsem urejeni po 3 mesecih zdravljenja z zdravilom Signifor v odmerku 40 mg.

Pri sumu na neželen učinek ali premočnem odzivu na zdravljenje (IGF-1 < spodnje meje normalne vrednosti) je v nekaterih primerih treba začasno znižati odmerek zdravila Signifor. Odmerek je mogoče znižati bodisi začasno ali trajno, in sicer v korakih po 20 mg.

V primeru izpuščenega odmerka zdravila Signifor je treba izpuščeni odmerek injicirati čimprej. Naslednji odmerek nato načrtujte 4 tedne po injiciranju odmerka, tako da boste spet vzpostavili normalni razpored jemanja enega odmerka na 4 tedne.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (≥65 let)

O uporabi zdravila Signifor pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, je na voljo le malo podatkov, vendar ti ne kažejo, da bi bilo treba pri teh bolnikih prilagajati odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem jeter (Child Pugh stopnje A) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child Pugh stopnje B) je priporočeni začetni odmerek 20 mg vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.2). Najvišji priporočeni odmerek za te bolnike je 40 mg vsake 4 tedne. Zdravila Signifor se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child Pugh stopnje C) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Signifor pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Signifor mora z globoko intramuskularno injekcijo dati usposobljen zdravstveni delavec. Suspenzijo zdravila Signifor je treba pripraviti šele tik pred dajanjem.

Nadaljnje intramuskularne injekcije je treba dajati izmenično v levo in desno glutealno mišico.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda okvara jeter (Child Pugh stopnje C).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Metabolizem glukoze

Pri zdravih prostovoljcih in bolnikih, ki so prejeli pasireotid, so pogosto poročali o spremembah ravni glukoze v krvi. Pri preiskovancih v kliničnih študijah s pasireotidom so opažali hiperglikemijo in redkeje tudi hipoglikemijo (glejte poglavje 4.8).

V dveh ključnih študijah pri bolnikih z akromegalijo so opažali višjo stopnjo in večjo pogostnost hiperglikemije pri intramuskularni uporabi zdravila Signifor kot pri uporabi primerjalnih zdravil (oktreotida za intramuskularno uporabo ali lanreotida za globoko subkutano injiciranje). V analizi združenih podatkov dveh ključnih študij je skupna pogostnost vseh s hiperglikemijo povezanih neželenih učinkov znašala 58,6 % (za vse stopnje) oziroma 9,9 % (za stopnji 3 in 4 po enotnih kriterijih za vrednotenje neželenih učinkov - Common Toxicity Criteria, CTC) pri uporabi zdravila Signifor za intramuskularno uporabo v primerjavi z 18,0 % (za vse stopnje) oziroma 1,1 % (za stopnji 3 in 4 po kriterijih CTC) pri uporabi primerjalnega zdravila. V ključni študiji z bolniki, pri katerih bolezen ni bila ustrezno urejena s katerim od drugih analogov somatostatina, je bil delež bolnikov, ki pred tem niso prejeli antidiabetikov, v času študije pa so se morali začeti zdraviti z njimi, 17,5 % v skupini z zdravilom Signifor 40 mg in 16,1 % v skupini z zdravilom Signifor 60 mg v primerjavi z 1,5 % v skupini s primerjalnim zdravilom. V ključni študiji z bolniki, ki pred tem še niso

bili zdravljeni, je delež bolnikov, ki so se morali začeti zdraviti z antidiabetiki v času študije, znašal 36 % v skupini z zdravilom Signifor v primerjavi s 4,4 % v skupini s primerjalnim zdravilom.

Pri bolnikih z akromegalijo, pri katerih se je razvila hiperglikemija, se je le-ta običajno odzvala na zdravljenje z antidiabetiki. V kliničnih študijah s pasireotidom je redko prišlo do zniževanja odmerka ali prekinitve zdravljenja s pasireotidom zaradi hiperglikemije.

Kaže, da je razvoj hiperglikemije povezan z zmanjšanim sproščanjem insulina in hormonov inkretinov (to sta glukagonu podoben peptid-1 [glucagon-like peptide-1, GLP-1] in od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid [glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP]).

Pred začetkom zdravljenja s pasireotidom je treba oceniti glikemični status (razmerje med vrednostjo glukoze v plazmi na tešče in vrednostjo hemoglobina A_{1c} [fasting plasma glucose - FPG/HbA_{1c}]). Razmerje FPG/HbA_{1c} je treba v času zdravljenja spremljati v skladu z veljavnimi smernicami. Bolnik si mora sam meriti vrednost glukoze v krvi in/ali vrednost glukoze v krvi na tešče v prvih treh mesecih zdravljenja tedensko, nato pa občasno v skladu s kliničnimi potrebami in pa v prvih štirih do šestih tednih po vsakem zvišanju odmerka. Poleg tega je treba vrednosti glukoze na tešče spremljati še 4 tedne po zaključku zdravljenja, vrednosti HbA_{1c} pa 3 mesece po zaključku zdravljenja.

Če pri bolniku, ki prejema zdravilo Signifor, pride do hiperglikemije, je priporočeno začeti z antidiabetičnim zdravljenjem oziroma prilagoditi odmerjanje antidiabetikov v skladu z veljavnimi smernicami za ukrepanje v primeru hiperglikemije. Če hiperglikemije ni mogoče odpraviti z ustreznimi zdravili, je treba odmerek zdravila Signifor znižati ali prekiniti zdravljenje z njim (glejte tudi poglavje 4.5).

Bolniki, ki imajo slabo urejeno sladkorno bolezen (opredeljeno kot vrednost HbA_{1c} >8 % ob antidiabetičnem zdravljenju), imajo lahko povečano tveganje za hudo hiperglikemijo in z njo povezane zaplete (npr. ketoacidozo). Pri bolnikih s slabo urejeno glikemijo je treba pred začetkom zdravljenja s pasireotidom in med samim zdravljenjem z njim intenzivirati zdravljenje in nadzor sladkorne bolezni.

Jetni testi

Pri bolnikih, ki so prejeli pasireotid, so pogosto opazili blago prehodno zvišanje vrednosti aminotransferaz. Redko so opazili tudi primere sočasno zvišanih vrednosti ALT (alanin-aminotransferaze) nad 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) in bilirubina nad 2-kratnik ZMN (glejte poglavje 4.8). Jetno funkcijo je priporočeno spremljati pred začetkom zdravljenja s pasireotidom za intramuskularno uporabo in po prvih dveh do treh tednih, nato pa tri mesece enkrat na mesec. Kasneje je treba jetno funkcijo določati le, če je to klinično indicirano.

Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do zvišanja vrednosti aminotransferaz, je treba te pogosto določati, dokler se vrednosti ne vrnejo na raven pred zdravljenjem. Zdravljenje s pasireotidom je treba prekiniti, če pride do ikterusa ali drugih znakov, ki nakazujejo klinično pomembno motnjo delovanja jeter, v primeru vztrajno zvišanih vrednosti AST (aspartat-aminotransferaze) ali ALT do 5-kratnika ZMN ali več ali v primeru, da so sočasno zvišane vrednosti ALT ali AST nad 3-kratnik ZMN in vrednosti bilirubina nad 2-kratnik ZMN. Po prekinitvi zdravljenja s pasireotidom je treba bolnike spremljati do normalizacije izvidov. Če obstaja domneva, da je nepravilno delovanje jeter povezano s pasireotidom, se zdravljenja ne sme ponovno uvesti.

Dogodki v povezavi s srčnožilnim sistemom

Pri uporabi pasireotida so poročali o bradikardiji (glejte poglavje 4.8). Skrbno spremljanje je priporočeno pri bolnikih z boleznimi srca in/ali z dejavniki tveganja za bradikardijo, kot so klinično pomembna bradikardija ali akutni miokardni infarkt v anamnezi, srčni blok visoke stopnje, kongestivno popuščanje srca (funkcijski razred NYHA III ali IV), nestabilna angina pectoris, obstojna ventrikularna tahikardija in ventrikularna fibrilacija. V nekaterih primerih je treba prilagoditi tudi odmerjanje zdravil, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov ali zdravil za uravnavanje elektrolitskega ravnovesja (glejte tudi poglavje 4.5).

V dveh študijah, namenjenih ugotavljanju vpliva na interval QT pri zdravih prostovoljcih, pri katerih so uporabljali subkutano formulacijo zdravila, se je pri preiskavi EKG pokazalo, da pasireotid podaljšuje interval QT. Klinični pomen tega podaljšanja ni znan. V kliničnih študijah faze III pri bolnikih z akromegalijo niso ugotovili nobenih klinično pomembnih razlik v s podaljševanjem intervala QT povezanih dogodkih, med intramuskularno uporabo pasireotida in uporabo analogov somatostatina, ki so bili uporabljeni kot primerjalno zdravilo. Vsi z intervalom QT povezani dogodki so bili prehodni in so izzveneli brez terapevtskih ukrepov.

V nobeni od kliničnih študij s pasireotidom niso opazili epizod *torsade de pointes*.

Pasireotid je treba uporabljati previdno in skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji pri bolnikih, pri katerih obstaja pomembno tveganje za podaljšanje intervala QT, kot so bolniki:

- s prirojenim sindromom dolgega intervala QT;
- z neurejeno ali s pomembno boleznijo srca, kar vključuje nedavni miokardni infarkt, kongestivno srčno popuščanje, nestabilno angino pectoris in klinično pomembno bradikardijo;
- ki jemljejo antiaritmike ali druge učinkovine, za katere je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.5);
- s hipokaliemijo in/ali hipomagneziemijo.

Izhodiščno EKG preiskavo je priporočeno izvesti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Signifor. Vpliv na interval QTc je priporočeno preveriti 21 dni po začetku zdravljenja in kasneje, kadar je klinično indicirano. Hipokaliemijo in/ali hipomagneziemijo je treba odpraviti pred uvedbo zdravila Signifor, med zdravljenjem pa je treba redno spremljati vrednosti kalija in magnezija v krvi.

Hipokortizolizem

Zdravljenje z zdravilom Signifor lahko povzroči nenadno zmanjšanje sproščanja ACTH (adrenokortikotropnega hormona). V kliničnih študijah s pasireotidom pri bolnikih z akromegalijo so poročali o redkih primerih hipokortizolizma.

Iz tega razloga je treba spremljati bolnika in ga poučiti o znakih in simptomih, ki so povezani s hipokortizolizmom (na primer šibkost, utrujenost, anoreksija, navzea, bruhanje, hipotenzija, hiperkaliemija, hiponatriemija, hipoglikemija). V primeru dokazanega hipokortizolizma je v nekaterih primerih treba začasno uvesti nadomestno eksogeno steroidno (glukokortikoidno) zdravljenje in/ali znižati oziroma prekiniti odmerjanje zdravila Signifor.

Žolčnik in z njim povezani dogodki

Holelitiaza je že znan neželeni učinek pri dolgotrajni uporabi analogov somatostatina in o njej so v kliničnih študijah s pasireotidom pogosto poročali (glejte poglavje 4.8). Iz tega razloga je priporočeno opraviti ultrazvočni pregled žolčnika pred začetkom zdravljenja z zdravilom Signifor, v času zdravljenja pa v 6- do 12-mesečnih intervalih. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Signifor, je prisotnost žolčnih kamnov večinoma asimptomatska, simptomatske žolčne kamne pa je treba zdraviti v skladu s klinično prakso.

Hormoni hipofize

Farmakološko delovanje pasireotida posnema delovanje somatostatina, zato poleg zaviranja ravnega hormona in/ali insulinu podobnega ravnega faktorja-1 (IGF-1) ni mogoče izključiti zaviranja drugih hormonov hipofize. Iz tega razloga velja razmisliti o spremljanju delovanja hipofize (na primer o določanju vrednosti tirotropina (TSH)/prostega tiroksina (T₄), ACTH/kortizola), in sicer pred in občasno med zdravljenjem z zdravilom Signifor, v skladu s kliničnimi potrebami.

Vpliv na plodnost pri ženskah

Znižanje koncentracije ravnega hormona in normalizacija koncentracije insulinu podobnega ravnega faktorja-1 (IGF-1) zaradi zdravljenja bi ženskim bolnicam z akromegalijo lahko povrnilo plodnost. Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z zdravilom Signifor uporabljajo primerno kontracepcijo, če je to potrebno (glejte poglavje 4.6).

Motnje strjevanja krvi

V klinične študije s pasireotidom niso bili vključeni bolniki s pomembno zvišanimi vrednostmi protrombinskega časa (PČ) in parcialnega trombotoplastinskega časa (PTČ) ter bolniki, ki so prejeli zdravila proti strjevanju krvi (derivate kumarina ali heparina), saj varnost sočasne uporabe s takimi antikoagulantni ni bila potrjena. Če se sočasni uporabi zdravila Signifor za intramuskularno uporabo in antikoagulantov, ki so derivati kumarina ali heparina, ni mogoče izogniti, je treba bolnike redno spremljati glede sprememb koagulacijskih parametrov (PČ in PTČ) in ustrezno prilagajati odmerke antikoagulantov.

Okvara ledvic

Zaradi povečane izpostavljenosti nevezanemu zdravilu je treba zdravilo Signifor uporabljati previdno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpovedjo (glejte poglavje 5.2).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni, da je "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Predvidene farmakokinetične interakcije, ki bi lahko vplivale na pasireotid

Učinek verapamila, ki je zaviralec P-gp (P-glikoproteina), na farmakokinetiko subkutano apliciranega pasireotida so preverjali v študiji medsebojnega delovanja zdravil na zdravih prostovoljcih. Sprememb v farmakokinetiki pasireotida (v stopnji ali obsegu izpostavljenosti) niso opazili.

Predvidene farmakokinetične interakcije, ki bi lahko vplivale na druga zdravila

Pasireotid lahko zmanjša relativno biološko uporabnost ciklosporina. Pri sočasni uporabi pasireotida in ciklosporina je v nekaterih primerih treba prilagoditi odmerek ciklosporina za vzdrževanje njegove terapevtske ravni.

Predvidene farmakodinamične interakcije

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Pasireotid je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki podaljšujejo interval QT, kot so antiaritmiki razreda Ia (na primer kinidin, prokainamid, dizopiramid), antiaritmiki razreda III (na primer amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), določeni antibiotiki (intravenski eritromicin, injekcija pentamidina, klaritromicin, moksifloksacin), določeni antipsihotiki (na primer klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon), določeni antihistaminiki (na primer terfenadin, astemizol, mizolastin), antimalariki (na primer klorokin, halofantrin, lumefantrin), določeni antimikotiki (ketokonazol, z izjemo ketokonazola v šamponu) (glejte tudi poglavje 4.4).

Zdravila, ki povzročajo bradikardijo

Pri bolnikih, ki prejemajo pasireotid sočasno z zdravili, ki povzročajo bradikardijo, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (na primer metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), zaviralci acetilholinesteraze (rivastigmin, fizostigmin), določeni zaviralci kalcijevih kanalčkov (na primer verapamil, diltiazem, bepridil) in določeni antiaritmiki, je treba klinično spremljati frekvenco srčnega utripa, zlasti na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Insulin in antidiabetiki

V nekaterih primerih je pri sočasni uporabi s pasireotidom treba prilagoditi odmerjanje (zvišati ali znižati odmerke) insulina in antidiabetičnih zdravil (na primer metformina, liraglutida, vildagliptina, nateglinida) (glejte tudi poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi pasireotida pri nosečnicah je malo. Študije na živalih, v katerih so pasireotid odmerjali subkutano, so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pasireotida ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se pasireotid izloča v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri podganah, ki so jim pasireotid odmerjali subkutano, kažejo na izločanje pasireotida v mleko (glejte poglavje 5.3). Med zdravljenjem z zdravilom Signifor je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študije na podganah, v katerih so pasireotid odmerjali subkutano, so pokazale vpliv na reproduktivne parametre samic (glejte poglavje 5.3). Klinična pomembnost teh učinkov pri ljudeh ni znana.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Signifor nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati previdnost pri vožnji ali upravljanju s stroji, če so med zdravljenjem z zdravilom Signifor utrujeni, omotični ali imajo glavobol.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Ocena varnosti temelji na študijah faze I, II in III pri 491 bolnikih z akromegalijo, ki so prejeli pasireotid (419 bolnikov je prejelo pasireotid za intramuskularno uporabo in 72 pasireotid za subkutano uporabo). Varnostni profil zdravila Signifor za intramuskularno uporabo je bil podoben kot pri drugih zdravilih iz skupine analogov somatostatina, z izjemo povečane stopnje in pogostnosti hiperglikemije, ki so jo opazili pri intramuskularni uporabi pasireotida.

Po podatkih o varnosti, združenih iz študij faze III z oznakama C2305 in C2402, so bili najpogostejši (s pogostnostjo $\geq 1/10$) naslednji neželeni učinki (navedeni po pogostnosti): diareja (najpogostejši neželeni učinek v študiji C2305), holelitiaza, hiperglikemija (najpogostejši neželeni učinek v študiji C2402) in sladkorna bolezen. Stopnji neželenih učinkov 3 in 4 po kriterijih CTC sta bili najpogosteje povezani s hiperglikemijo.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

V preglednici 1 so prikazani združeni podatki o neželenih učinkih, do katerih je prišlo do vnaprej določenega datuma za analizo podatkov študij C2305 in C2402. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih v skladu s klasifikacijo MedDRA. V posamezni skupini organskega sistema so neželeni učinki navedeni po pogostnosti. V vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Preglednica 1 Neželeni učinki pasireotida za intramuskularno uporabo v dveh študijah faze III pri bolnikih z akromegalijo po prednostnih izrazih

Organski sistem	zelo pogosti ($\geq 1/10$)	pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija	
Bolezni endokrinega sistema		adrenalna insuficienca*	
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija, sladkorna bolezen	sladkorna bolezen tipa 2, motena toleranca za glukozo	
Bolezni živčevja		glavobol, omotičnost	
Srčne bolezni		sinusna bradikardija**, podaljšanje intervala QT	
Bolezni prebavil	diareja	navzea, napihnjenost trebuha, bolečine v trebuhu	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	holelitiaza		
Bolezni kože in podkožja		izpadanje las	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcija na mestu injiciranja***	
Preiskave		zvišana vrednost glikiranega hemoglobina, zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost glukoze v krvi, zvišana vrednost kreatin-kinaze v krvi	zvišana vrednost amilaze
<p>* Adrenalna insuficienca vključuje naslednja prednostna izraza: adrenalna insuficienca in znižana vrednost kortizola v krvi.</p> <p>** Sinusna bradikardija vključuje naslednja prednostna izraza: bradikardija in sinusna bradikardija.</p> <p>*** Reakcija na mestu injiciranja vključuje naslednje prednostne izraze: bolečina na mestu injiciranja, vozliček na mestu injiciranja, neprijeten občutek na mestu injiciranja, podplutba na mestu injiciranja, srbenje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja in oteklina na mestu injiciranja.</p>			

Opis izbranih neželenih učinkov

Motnje metabolizma glukoze

Izmed patoloških laboratorijskih izvidov stopnje 3/4 so v dveh študijah faze III največkrat poročali o zvišani vrednosti glukoze v krvi na tešče. V študiji C2305 so o stopnji 3 zvišanja vrednosti glukoze v krvi na tešče poročali pri 9,7 % bolnikov z akromegalijo, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo, in pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli oktreotid za intramuskularno uporabo. O stopnji 4 so poročali pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo, in 0 % bolnikov, ki so prejeli oktreotid za intramuskularno uporabo. V študiji C2402 so o stopnji 3 zvišanja vrednosti glukoze v krvi na tešče poročali pri 14,3 % oziroma 17,7 % bolnikov z akromegalijo, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo v odmerku 40 mg oziroma v odmerku 60 mg, in pri nobenem od bolnikov iz aktivne kontrolne skupine. Pri dveh bolnikih, ki pred tem še nista bila zdravljeni, so poročali o pojavu nujnih stanj zaradi hiperglikemije (diabetični ketoacidozi in diabetični hiperglikemični komi) po zvišanju odmerka pasireotida na 60 mg; v enem primeru je šlo za bolnika z nezdravljeno hiperglikemijo in $HbA_{1c} > 8\%$ pred začetkom zdravljenja s pasireotidom in v drugem primeru za bolnika z nezdravljeno hiperglikemijo in s koncentracijo glukoze na tešče 359 mg/dl. V obeh študijah sta povprečna vrednost glukoze v krvi na tešče in povprečna vrednost HbA_{1c} dosegli najvišje vrednosti v prvih treh mesecih zdravljenja s pasireotidom za intramuskularno uporabo. Pri bolnikih, ki pred tem še niso bili zdravljeni (študija C2305), je bilo povprečno absolutno zvišanje vrednosti glukoze v krvi na tešče in vrednosti HbA_{1c} približno enako pri večini načrtovanih meritev pri vseh bolnikih, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo, ne glede na izhodiščne vrednosti.

Zvišanje vrednosti glukoze v krvi na tešče in vrednosti HbA_{1c} , ki so ga opazili pri zdravljenju s pasireotidom za intramuskularno uporabo, je po prekinitvi zdravljenja izzvenelo.

Pri bolnikih, ki prejema zdravilo Signifor, je priporočeno spremljanje vrednosti glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Bolezni prebavil

Pri uporabi zdravila Signifor so pogosto poročali o boleznih prebavil. Ti učinki so bili običajno nizke stopnje, zdravstveni posegi pa zaradi njih niso bili potrebni in so se z nadaljevanjem zdravljenja izboljšali. Pri bolnikih, pri katerih bolezen ni bila ustrezno urejena, so bolezni prebavil opazili manj pogosto kot pri bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni.

Reakcije na mestu injiciranja

V študijah faze III so bile vse reakcije na mestu injiciranja (na primer bolečina na mestu injiciranja in neprijeten občutek na mestu injiciranja) stopnje 1 ali 2 in primerljive med bolniki, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo, in tistimi, ki so prejeli oktreotid za intramuskularno uporabo. Pogostnost takih dogodkov je bila največja v prvih 3 mesecih zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih bolezen ni bila ustrezno urejena, so bili neželeni učinki, povezani z reakcijo na mestu injiciranja, manj pogosti kot pri bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni.

Podaljšanje intervala QT

V študiji C2305 je bil delež bolnikov, pri katerih je na novo prišlo do pomembnega podaljšanja intervalov QT/QTc, približno enak v skupini bolnikov s pasireotidom za intramuskularno uporabo in v skupini bolnikov z oktreotidom za intramuskularno uporabo v času do navzkrižne zamenjave študijskih zdravil. Opaznih izrednih vrednosti je bilo pri tem le malo. Interval QTcF pri nobenem od bolnikov ni bil daljši od 500 ms. O intervalu QTcF, daljšem od 480 ms so poročali pri 3 bolnikih iz skupine s pasireotidom za intramuskularno uporabo in pri 2 bolnikih iz skupine z oktreotidom za intramuskularno uporabo. O podaljšanju intervala QTcF za več kot 60 ms od izhodiščne vrednosti so za zgoraj navedeni skupini poročali pri 2 bolnikih v primerjavi z enim. V študiji C2402 je bila edina opazna izredna vrednost trajanje intervala QTcF več kot 480 ms pri enem bolniku iz skupine s pasireotidom za intramuskularno uporabo v odmerku 40 mg.

Jetrni encimi

Pri uporabi analogov somatostatina so poročali o prehodnem zvišanju vrednosti jetrnih encimov, kar so opažali tudi pri zdravih osebah in bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli pasireotid. Zvišanja vrednosti jetrnih encimov so bila večinoma asimptomatska in nizke stopnje ter so z nadaljevanjem zdravljenja povsem izzvenela. Pri zdravljenju s subkutano obliko zdravila so opažali nekaj primerov sočasno zvišanih vrednosti ALT nad 3-kratnik ZMN in vrednosti bilirubina nad 2-kratnik ZMN, česar pa niso opažali pri bolnikih z akromegalijo, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo. V vseh opaženih primerih so sočasno zvišanje vrednosti ugotovili v prvih desetih dneh zdravljenja. Po prekinitvi zdravljenja so bolniki okrevali brez kliničnih posledic, izvidi testov jetrne funkcije pa so se vrnil na izhodiščne vrednosti.

Pred in med zdravljenjem z zdravilom Signifor je priporočeno spremljanje vrednosti jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4), in sicer v skladu s kliničnimi potrebami.

Encimi trebušne slinavke

Pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli pasireotid, so opažali asimptomatsko zvišanje vrednosti lipaze in amilaze. Zvišanja so bila večinoma nizke stopnje in so z nadaljevanjem zdravljenja povsem izzvenela. Vnetje trebušne slinavke je možen neželeni učinek pri uporabi analogov somatostatina, in sicer zaradi povezave med holelitiazio in akutnim vnetjem trebušne slinavke.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočeno začeti z ustreznim podpornim zdravljenjem v skladu z bolnikovim kliničnim stanjem, dokler simptomi niso odpravljeni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hipofizni in hipotalamični hormoni in analogi, analogi somatostatina, oznaka ATC: H01CB05

Mehanizem delovanja

Pasireotid je cikloheksapeptid, analog somatostatina za injiciranje. Podobno kot naravni peptidni hormoni somatostatin-14 in somatostatin-28 (ki ju imenujemo tudi sproščanje somatotropina zavirajoči hormon [angl. somatotropin release inhibiting factor, SRIF]) in drugi analogi somatostatina tudi pasireotid izraža svojo farmakološko aktivnost z vezavo na receptorje za somatostatin. Pri človeku je znanih pet podvrst receptorjev za somatostatin: hsst1, 2, 3, 4 in 5. V normalnih fizioloških pogojih se te podvrste receptorjev izražajo v različnih tkivih. Analogi somatostatina se različno močno vežejo na receptorje hsst (glejte preglednico 2). Pasireotid se z veliko afiniteto veže na štiri od petih receptorjev hsst.

Preglednica 2 **Vezavne afinitete somatostatina (SRIF-14), pasireotida, oktreotida in lanreotida za pet humanih podvrst receptorjev za somatostatin (hsst1-5)**

učinkovina	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
somatostatin (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
pasireotid	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>100	0,16±0,01
oktreotid	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1.000	6,3±1,0
lanreotid	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Rezultati so navedeni kot povprečna vrednost ± standardna napaka ocene povprečja (SEM) vrednosti IC₅₀ in izraženi v nmol/l.

Farmakodinamični učinki

Receptorji za somatostatin se izražajo v mnogih tkivih, zlasti v nevroendokrinih tumorjih, v katerih se prekomerno sproščajo hormoni, vključno z rastnim hormonom pri akromegaliji.

Zaradi širokega profila vezave na receptorje za somatostatin lahko pasireotid stimulira tako receptorje podvrste hsst2 kot podvrste hsst5, ki so pomembni za zaviranje sproščanja rastnega hormona in faktorja IGF-1, zato je pasireotid lahko učinkovit pri zdravljenju akromegalije.

Metabolizem glukoze

V randomizirani, dvojno slepi študiji mehanizma delovanja, ki so jo izvajali pri zdravih prostovoljcih, je pri uporabi pasireotida za subkutano uporabo v odmerkih 0,6 mg in 0,9 mg dvakrat na dan do hiperglikemije prišlo zaradi pomembno zmanjšane sproščanja insulina in inkretinov (to je glukagonu podobnega peptida-1 [*glucagon-like peptide-1*, GLP-1] in od glukoze odvisnega inzulinotropnega polipeptida [*glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP]). Pasireotid ni vplival na občutljivost za insulin.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost pasireotida za intramuskularno uporabo so dokazali v dveh multicentričnih študijah faze III.

Študija C2402, bolniki, pri katerih bolezen ni bila ustrezno urejena

Študija C2402 je bila multicentrična, randomizirana študija faze III s tremi vzporednimi skupinami z dvojno slepim zdravljenjem s pasireotidom za intramuskularno uporabo v odmerku 40 mg oziroma 60 mg v primerjavi z odprtim zdravljenjem z oktreotidom za intramuskularno uporabo v odmerku 30 mg ali z lanreotidom za globoko subkutano injiciranje v odmerku 120 mg pri bolnikih, pri katerih akromegalija ni bila ustrezno urejena. Skupno so 198 bolnikov randomizirali tako, da so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo v odmerku 40 mg (n=65), pasireotid za intramuskularno uporabo v odmerku 60 mg (n=65) ali primerjalno zdravilo (n=68). Zdravili so 192 bolnikov. Osnovno fazo v študiji (24 tednov) je zaključilo skupno 181 bolnikov.

Bolniki z neustrezno urejeno boleznijo so bili v študiji C2402 opredeljeni kot bolniki s povprečno koncentracijo ravnega hormona v 5-točkovnem profilu, izmerjenem v 2 urah, $>2,5 \mu\text{g/l}$ in z na spol in starost prilagojeno koncentracijo faktorja IGF-1, ki presega 1,3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ($>1,3 \times \text{ZMN}$). Bolniki so morali biti pred randomizacijo najmanj 6 mesecev zdravljeni z najvišjimi indiciranimi odmerki oktreotida za intramuskularno uporabo (30 mg) ali lanreotida za globoko subkutano injiciranje (120 mg). Tri četrtine bolnikov je predhodno prejelo oktreotid za intramuskularno uporabo, ena četrtina pa lanreotid za globoko subkutano injiciranje. Približno polovica teh bolnikov je predhodno zaradi akromegalije poleg analogov somatostatina prejela tudi druga zdravila. Dve tretjini bolnikov sta predhodno že prestali kirurški poseg. Povprečne izhodiščne koncentracije ravnega hormona v skupinah z odmerkom 40 mg, 60 mg oziroma s primerjalnim zdravilom so bile $17,6 \mu\text{g/l}$, $12,1 \mu\text{g/l}$ oziroma $9,5 \mu\text{g/l}$. Povprečne izhodiščne koncentracije faktorja IGF-1 so bile 2,6, 2,8 oziroma 2,9 x ZMN.

Primarni cilj opazovanja je bila primerjava deležev bolnikov, ki dosežejo urejenost biokemijskih parametrov (ki je opredeljena s povprečno vrednostjo ravnega hormona $<2,5 \mu\text{g/l}$ in z normalizacijo na spol in starost prilagojene koncentracije faktorja IGF-1) po 24 tednih zdravljenja s pasireotidom za intramuskularno uporabo v odmerku 40 mg oziroma 60 mg v primerjavi z nadaljevanjem zdravljenja s primerjalnim zdravilom (z oktreotidom za intramuskularno uporabo v odmerku 30 mg oziroma z lanreotidom za globoko subkutano injiciranje v odmerku 120 mg). Primarni cilj opazovanja glede učinkovitosti je bil dosežen pri obeh odmerkih pasireotida za intramuskularno uporabo. Pri intramuskularni uporabi pasireotida v odmerku 40 mg oziroma 60 mg sta bila po 24 tednih deleža bolnikov, ki so dosegli urejenost biokemijskih parametrov, 15,4 % (vrednost $p = 0,0006$) in 20,0 % (vrednost $p < 0,0001$) v primerjavi z 0 % v skupini s primerjalnim zdravilom (preglednica 3).

Preglednica 3 Glavni rezultati po 24 tednih (študija C2402)

	Signifor intramuskularna uporaba 40 mg N=65 n (%), vrednost p	Signifor intramuskularna uporaba 60 mg N=65 n (%), vrednost p	primerjalno zdravilo N=68 n (%)
rastni hormon $<2,5 \mu\text{g/l}$ in normalizacija IGF-1*	10 (15,4 %), $p=0,0006$	13 (20,0 %), $p<0,0001$	0 (0 %)
normalizacija IGF-1	16 (24,6 %), $p<0,0001$	17 (26,2 %), $p<0,0001$	0 (0 %)
rastni hormon $<2,5 \mu\text{g/l}$	23 (35,4 %)-	28 (43,1 %)-	9 (13,2 %)

* primarni cilj opazovanja (bolniki z vrednostjo faktorja IGF-1 pod spodnjo mejo normalnih vrednosti (SMN) niso veljali za "bolnike z odzivom")

Pri bolnikih, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo in pri katerih so opazali znižanje vrednosti ravnega hormona in faktorja IGF-1, je do teh sprememb prišlo v prvih 3 mesecih zdravljenja, ohranile pa so se tudi do konca 24. tedna zdravljenja.

Deleži bolnikov z zmanjšanjem tumorja hipofize oziroma brez spremembe velikosti tumorja po 24 tednih so bili 81,0 % oziroma 70,3 % pri intramuskularni uporabi pasireotida v odmerku 40 mg oziroma 60 mg in 50,0 % pri uporabi primerjalnega zdravila. Poleg tega je do zmanjšanja tumorja za najmanj 25 % prišlo pri večjem deležu bolnikov, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo (18,5 % pri odmerku 40 mg in 10,8 % pri odmerku 60 mg) kot pri bolnikih s primerjalnim zdravilom (1,5 %).

Z zdravjem povezana kakovost življenja, ki so jo ocenjevali s pomočjo vprašalnika AcroQol, se je statistično značilno izboljšala od izhodišča do konca 24. tedna, in sicer v skupini z odmerkom 60 mg pri oceni telesnega počutja, oceni psihičnega počutja in videza ter pri skupni oceni, v skupini z odmerkom 40 mg pa pri oceni telesnega počutja. Tovrstne spremembe niso dosegle statistične značilnosti v skupinah z oktreotidom za intramuskularno uporabo oziroma z lanreotidom za globoko subkutano injiciranje. Tudi razlika v obsegu izboljšanja do konca 24. tedna med študijskimi skupinami ni dosegla statistične značilnosti.

Študija C2305, bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni

Multicentrično, randomizirano, slepo študijo faze III so izvajali za presojo varnosti in učinkovitosti intramuskularne uporabe pasireotida v primerjavi z intramuskularno uporabo oktreotida pri bolnikih z aktivno akromegalijo, ki predhodno še niso bili zdravljeni. Skupno so randomizirali in zdravili 358 bolnikov. Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 v eno od dveh študijskih skupin, obe sta bili stratificirani na naslednji dve kategoriji: 1. bolniki, ki so prestali eno ali več operacij hipofize, niso pa prejeli zdravil, in 2. novo odkriti bolniki, ki imajo na magnetnoresonančnem (MR) posnetku viden adenom hipofize in so odklonili operacijo hipofize ali je taka operacija za njih kontraindicirana.

V obeh študijskih skupinah so bili izhodiščni demografski podatki in karakteristike bolezni približno enako razporejeni. V skupini z intramuskularno uporabo pasireotida je bilo 59,7 % bolnikov brez predhodne operacije hipofize (novo odkritih bolnikov), medtem ko je bilo v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida takih bolnikov 56 %.

Začetni odmerek intramuskularnega pasireotida je bil 40 mg, intramuskularnega oktreotida pa 20 mg. Za boljšo učinkovitost je bilo po presoji raziskovalca mogoče zvišati odmerke po treh in po šestih mesecih zdravljenja, če so bili biokemijski parametri ustrezni: povprečna vrednost ravnega hormona najmanj 2,5 µg/l in/ali povprečna vrednost faktorja IGF-1 >ZMN (glede na starost in spol). Najvišji dovoljeni odmerek je bil 60 mg za pasireotid za intramuskularno uporabo in 30 mg za oktreotid za intramuskularno uporabo.

Primarni cilj opazovanja glede učinkovitosti je bil delež bolnikov z znižanjem povprečne koncentracije ravnega hormona na $<2,5 \mu\text{g/l}$ in normalizacijo vrednosti faktorja IGF-1 v okvir normalnih vrednosti (glede na starost in spol) po 12 mesecih. Primarni cilj opazovanja je bil dosežen; delež bolnikov, ki so dosegli biokemijsko urejenost, je bil 31,3 % pri intramuskularni uporabi pasireotida in 19,2 % pri intramuskularni uporabi oktreotida, in sicer s statistično značilno boljšim rezultatom pri intramuskularni uporabi pasireotida (vrednost $p = 0,007$) (preglednica 4).

Preglednica 4 Glavni rezultati po 12 mesecih - študija faze III pri bolnikih z akromegalijo

	pasireotid intramuskularna uporaba n (%) N=176	oktreotid intramuskularna uporaba n (%) N=182	vrednost p
rastni hormon $<2,5 \mu\text{g/l}$ in normalizacija IGF-1*	31,3 %	19,2 %	$p=0,007$
rastni hormon $<2,5 \mu\text{g/l}$ in IGF-1 \leq ZMN	35,8 %	20,9 %	-
normalizacija vrednosti IGF-1	38,6 %	23,6 %	$p=0,002$
rastni hormon $<2,5 \mu\text{g/l}$	48,3 %	51,6 %	$p=0,536$

* primarni cilj opazovanja (bolniki z vrednostjo faktorja IGF-1 pod spodnjo mejo normalnih vrednosti (SMN) niso veljali za "bolnike z odzivom")

ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti

Biokemijsko urejenost v zgodnjem poteku študije (po 3 mesecih) so bolniki v večjem deležu dosegli v skupini z intramuskularno uporabo pasireotida kot v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida (30,1 % v primerjavi z 21,4 %), ohranili pa so jo pri vseh nadaljnjih meritvah v osnovni fazi študije.

Po 12 mesecih je bilo zmanjšanje tumorja primerljivo v obeh študijskih skupinah ter med bolniki s predhodno operacijo hipofize oziroma brez nje. Delež bolnikov z zmanjšanjem tumorske mase za več kot 20 % je bil po 12 mesecih 80,8 % v skupini z intramuskularno uporabo pasireotida in 77,4 % v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida.

Z zdravjem povezana kakovost življenja, ki so jo ocenjevali s pomočjo vprašalnika AcroQol, se je v obeh študijskih skupinah statistično značilno izboljšala do konca 12. meseca pri oceni telesnega počutja, oceni psihičnega počutja in videza ter pri skupni oceni. Povprečno izboljšanje od izhodiščnih vrednosti je bilo večje v skupini z intramuskularno uporabo pasireotida kot v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida, vendar razlika med njima ni bila statistično značilna.

Faza podaljšanja

Po zaključku osnovne faze so bolnikom, ki so dosegli biokemijsko urejenost ali jim je zdravljenje po oceni raziskovalca koristilo na drug način, omogočili, da so zdravljenje nadaljevali še v fazi podaljšanja, in sicer z zdravilom, ki jim je bilo z randomizacijo dodeljeno na začetku.

V fazi podaljšanja je 74 bolnikov še naprej prejelo pasireotid za intramuskularno uporabo, 46 bolnikov pa je nadaljevalo zdravljenje z oktreotidom za intramuskularno uporabo. Po 25 mesecih je biokemijsko urejenost bolezni doseglo 48,6 % bolnikov (36/74) v skupini z intramuskularno uporabo pasireotida in 45,7 % bolnikov (21/46) v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida. Odstotek bolnikov s povprečno koncentracijo ravnega hormona $<2,5 \mu\text{g/l}$ in z normalizacijo vrednosti faktorja IGF-1 pri isti meritvi je bil primerljiv v obeh študijskih skupinah.

V fazi podaljšanja se je pri bolnikih tumorska masa še naprej zmanjševala.

Faza po navzkrižni zamenjavi zdravila

Po zaključku osnovne faze so bolnikom, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na začetno zdravljenje, omogočili, da so zamenjali zdravilo. 81 bolnikov je prešlo z intramuskularne uporabe oktreotida na intramuskularno uporabo pasireotida, 38 bolnikov pa je prešlo z intramuskularne uporabe pasireotida na intramuskularno uporabo oktreotida.

Dvanajst mesecev po navzkrižni zamenjavi zdravila je biokemijsko urejenost bolezní doseglo 17,3 % bolnikov (14/81) v skupini z intramuskularno uporabo pasireotida in 0 % bolnikov (0/38) v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida. Odstotek bolnikov, ki so dosegli biokemijsko urejenost, je vključno z bolniki, pri katerih je bila vrednost faktorja IGF-1 pod spodnjo mejo normalnih vrednosti, znašal 25,9 % v skupini z intramuskularno uporabo pasireotida in 0 % v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida.

V obeh študijskih skupinah so 12 mesecev po navzkrižni zamenjavi zdravila opazili nadaljnje zmanjšanje tumorske mase, ki je bilo večje pri bolnikih, ki so prešli na intramuskularno uporabo pasireotida (-24,7 %), kot pri bolnikih, ki so prešli na intramuskularno uporabo oktreotida (-17,9 %).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Signifor za vse podskupine pediatrične populacije pri akromegaliji in hipofiznem gigantizmu (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Relativna biološka uporabnost pasireotida za intramuskularno uporabo v celoti dosega biološko uporabnost pasireotida pri subkutani uporabi. Študij za vrednotenje biološke uporabnosti pasireotida pri ljudeh niso izvajali.

Porazdelitev

Pri zdravih prostovoljcih se pasireotid za intramuskularno uporabo obsežno porazdeli z velikim navideznim volumnom porazdelitve ($V_z/F > 100$ litrov). Porazdelitev med krvnimi celicami in plazmo ni odvisna od koncentracije zdravila in kaže, da se pasireotid porazdeli predvsem v plazmi (91 %). Vezava na proteine v plazmi je zmerna (88 %) in ni odvisna od koncentracije.

Po podatkih raziskav *in vitro* kaže, da je pasireotid substrat izlivnega prenašalca P-gp (P-glikoproteina). Po podatkih raziskav *in vitro* pasireotid ni niti substrat izlivnega prenašalca BCRP (proteina rezistence raka dojke; angl. breast cancer resistance protein) niti substrat privzemnih prenašalcev OCT1 (prenašalca organskih kationov 1, angl. organic cation transporter 1) in OATP (prenašalnega polipeptida za organske anione, angl. organic anion-transporting polypeptide) 1B1, 1B3 in 2B1. Pasireotid na ravni terapevtskih odmerkov prav tako ni zaviralec UGT1A1, OATP1B1 ali 1B3, OAT1 ali OAT3, OCT1 ali OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 in BSEP.

Biotransformacija

Pasireotid je metabolično zelo stabilen in podatki raziskav *in vitro* kažejo, da ni substrat, zaviralec ali induktor CYP450. Pri zdravih prostovoljcih je pasireotid mogoče najti v plazmi, urinu in blatu pretežno v nespremenjeni obliki.

Izločanje

Pasireotid se izloča predvsem preko jeter (z biliarno ekskrecijo) in v majhnem obsegu tudi preko ledvic. V študiji ADME pri ljudeh so skupno $55,9 \pm 6,63$ % radioaktivno označenega subkutanega odmerka pasireotida prestregli v prvih 10 dneh po odmerjanju, kar vključuje $48,3 \pm 8,16$ % radioaktivno označenega odmerka v blatu in $7,63 \pm 2,03$ % v urinu.

Navidezni očistek (CL/F) pasireotida za intramuskularno uporabo je pri zdravih prostovoljcih v povprečju 4,5-8,5 l/h.

Linearnost in časovna odvisnost

Pasireotid za intramuskularno uporabo doseže stanje farmakokinetičnega dinamičnega ravnovesja po treh mesecih. Pri bolnikih z akromegalijo je po več mesečnih odmerkih farmakokinetična izpostavljenost pasireotidu za intramuskularno uporabo približno sorazmerna z višino odmerka v okviru odmerjanja od 20 mg do 60 mg vsake 4 tedne.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Študij pri pediatričnih bolnikih niso izvajali.

Bolniki z okvaro ledvic

Izločanje preko ledvic pri človeku le malo prispeva k izločanju pasireotida. V klinični študiji z enkratnim subkutanem odmerkom 900 µg pasireotida pri osebah z okvaro ledvic, okvara blage, zmerno ali hude stopnje ali končna odpoved ledvic ni pomembno vplivala na izpostavljenost celotnemu pasireotidu v plazmi. Povečana pa je bila izpostavljenost nevezanemu pasireotidu pri osebah z okvaro ledvic (blaga okvara: 33 %, zmerna okvara: 25 %, huda okvara: 99 %, končna odpoved ledvic: 143 %) glede na kontrolo.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli nobene klinične študije s pasireotidom za intramuskularno uporabo. V kliničnih študijah enkratnega subkutanega odmerka pasireotida pri osebah z okvaro jetrne funkcije so ugotovili statistično značilne razlike pri osebah z zmerno oziroma s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razredov B in C). Pri osebah z zmerno oziroma s hudo okvaro jeter je bila AUC_{inf} povečana za 60 % oziroma za 79 %, C_{max} zvišana za 67 % oziroma za 69 %, očistek CL/F pa je bil znižan za 37 % oziroma za 44 %.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z akromegalijo so ugotovili, da starost kot sopspremljivka ni pomembna.

Demografski podatki

Analiza populacijske farmakokinetike pasireotida za intramuskularno uporabo kaže, da rasa ne vpliva na farmakokinetične parametre. V študiji z bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni, je farmakokinetična izpostavljenost zdravilu nekoliko korelirala s telesno maso, kar pa ne velja za študijo z bolniki, pri katerih bolezen ni bila ustrezno urejena. Pri ženskah z akromegalijo je bila izpostavljenost zdravilu za 32 % oziroma za 51 % večja kot pri moških v študiji z bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni, oziroma v študiji z bolniki, pri katerih bolezen ni bila ustrezno urejena. Navedene razlike v izpostavljenosti zdravilu nimajo kliničnega pomena glede na podatke o učinkovitosti in varnosti zdravila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti iz študij s pasireotidom za subkutano uporabo ne kažejo posebnega tveganja za človeka na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala. Poleg tega so izvedli še študije prenosljivosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih s pasireotidom za intramuskularno uporabo. Učinki, ki so jih opazili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, so bili večinoma reverzibilni in jih je bilo mogoče pripisati farmakološkemu delovanju pasireotida. V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenostih, ki so dovolj presegle največjo izpostavljenost pri človeku, tako da pomen teh učinkov za klinično uporabo skorajda ni pomemben.

Pasireotid, ki so ga odmerjali subkutano, ni vplival na plodnost samcev pri podganah, je pa pri samicah v skladu s farmakologijo pasireotida prišlo do nepravilnih ciklov oziroma do njihove odsotnosti (do acikličnosti) in do zmanjšane števila rumenih telesc ter nidacijskih mest. Pri podganah in kuncih so pri odmerkih, ki so bili toksični za mater, opazili toksično delovanje na zarodek, teratogenega potenciala pa niso odkrili. V študiji pre- in postnatalnega obdobja pri podganah pasireotid ni vplival na popadke in porod, je pa povzročil manjši zaostanek v razvoju uhljev in zmanjšano telesno maso mladičev.

Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje pasireotida v mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50-60:40-50)

poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50:50)

Vehikel

natrijev karmelozat

manitol

poloksamer 188

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Posamična pakiranja obsegajo eno (stekleno) vialo rjavkaste barve z gumijasto zaporko (iz klorobutilne gume), ki vsebuje prašek za suspenzijo za injiciranje, in eno brezbarvno (stekleno) napolnjeno injekcijsko brizgo z batnim tesnilom in zaviralom (iz klorobutilne gume), ki vsebuje vehikel. Viala in brizga sta pakirani v neprodušno zaprtem pretisnem omotu skupaj z enim adapterjem za vialo in eno varno oblikovano iglo za injiciranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija zdravila Signifor vključuje dva kritična koraka. **Če ju ne izvedete pravilno, se lahko zgodi, da zdravila z injiciranjem ne boste odmerili pravilno.**

- **Komplet za injiciranje se mora ogreti na sobno temperaturo.** Komplet za injiciranje vzemite iz hladilnika in ga pred rekonstituiranjem pustite na sobni temperaturi najmanj 30 minut, vendar ne več kot 24 ur.
- Po dodajanju vehikla **vialo zmerno stresajte** najmanj 30 sekund, **dokler ne nastane enotna suspenzija.**

Komplet za injiciranje obsega:

- a eno vialo, ki vsebuje prašek
- b eno napolnjeno injekcijsko brizgo, ki vsebuje vehikel
- c en adapter za vialo za rekonstitucijo zdravila
- d eno iglo za injiciranje (20G x 1,5") z varnostnim ščitnikom

Natančno upoštevajte spodnja navodila, da boste zdravilo Signifor prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje pravilno rekonstituirali pred dajanjem z globoko intramuskularno injekcijo.

Suspenzijo zdravila Signifor je treba pripraviti šele tik pred injiciranjem.

Zdravilo Signifor sme aplicirati samo usposobljen zdravstveni delavec.

Pri pripravi zdravila Signifor za globoko intramuskularno injiciranje upoštevajte naslednja navodila:

1. Komplet za injiciranje zdravila Signifor vzemite iz hladilnika ali hladnega vsebnika.
OPOZORILO: Pomembno je, da s postopkom rekonstitucije začnete šele po tem, ko se komplet za injiciranje ogreje na sobno temperaturo. Komplet naj pred rekonstitucijo stoji na sobni temperaturi najmanj 30 minut, vendar ne več kot 24 ur. Če kompleta niste uporabili v roku 24 ur, ga lahko ponovno shranite v hladilnik.
2. Z vialo snemite plastični pokrovček in očistite gumijasto zaporko na viali z alkoholnim zložencem.
3. Potegnite zaščito z ovojnine adapterja za vialo, vendar adapterja NE vzemite iz ovojnine.
4. Adapter za vialo primite skupaj z njegovo ovojnino. Namestite ga na vrh vialo in ga potisnite do konca navzdol, tako da sede na svoje mesto, pri čemer zaslišite "klik".
5. Odstranite ovojnino z adapterja za vialo s potegom naravnost navzgor.
6. Snemite pokrovček z brizge, v kateri je vehikel, in **privijte** brizgo na adapter za vialo.
7. Bat počasi potiskajte navzdol do konca, tako da ves vehikel steče v vialo.
8. **OPOZORILO: Bat držite pritisnjen do konca in zmerno stresajte vialo najmanj 30 sekund, tako da se prašek v celoti zmeša z vehiklom. Če prašek še ni povsem dispergirani, vialo še enkrat zmerno stresajte 30 sekund.**
9. Brizgo in vialo obrnite na glavo. **Počasi** vlecite bat in potegnite celotno vsebino vialo v brizgo.
10. Brizgo odvijte z adapterja za vialo.
11. Na brizgo privijte injekcijsko iglo z varnostnim ščitnikom.
12. Zaščitni pokrovček potegnite z igle povsem naravnost. Da bi preprečili usedanje vsebine, lahko brizgo nežno stresate, tako da ostane suspenzija enotna. Nežno potrckajte po brizgi, da odstranite morebitne vidne zračne mehurčke in jih iztisnite iz brizge. Rekonstituirano zdravilo Signifor je zdaj pripravljeno za **takojšnje** injiciranje.
13. Zdravilo Signifor se sme dati samo z globokim intramuskularnim injiciranjem. Mesto injiciranja obrišite z alkoholno blazinico. Iglo zabodite do konca v levi ali desni gluteus pod kotom 90°. Počasi povlecite bat in se prepričajte, da niste prebodli katere od krvnih žil (če prebodete žilo, ponovno vstavite iglo na drugem mestu). Počasi potiskajte bat navzdol, dokler brizga ni prazna. Izvlecite iglo z mesta injiciranja in aktivirajte varnostni ščitnik.
14. Aktivirajte varnostni ščitnik, da pokrije iglo, in sicer na enega od dveh prikazanih načinov:
 - bodisi pritisnite zglob varnostnega ščitnika navzdol ob trdo površino
 - ali pa zglob potisnite naprej s prstom.Ob uspešni aktivaciji lahko slišite "klik". Brizgo takoj zavržite v zbiralnik za ostre predmete.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/753/013

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

24.04.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Signifor 40 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 40 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega pamoata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

Prašek: nekoliko rumenkast do rumenkast prašek.

Vehikel: bistra, brezbarvna do nekoliko rumena ali nekoliko rjava raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Signifor je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z akromegalijo, za katere kirurški poseg ni primeren oziroma pri katerih kirurški poseg ni odpravil bolezni, pri tem pa bolezen ni ustrezno urejena z zdravljenjem z drugim analogom somatostatina.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je 40 mg pasireotida vsake 4 tedne.

Odmerek se lahko zviša na največ 60 mg pri bolnikih, pri katerih koncentraciji ravnega hormona in/ali insulinu podobnega ravnega faktorja-1 (IGF-1) nista povsem urejeni po 3 mesecih zdravljenja z zdravilom Signifor v odmerku 40 mg.

Pri sumu na neželen učinek ali premočnem odzivu na zdravljenje (IGF-1 < spodnje meje normalne vrednosti) je v nekaterih primerih treba začasno znižati odmerek zdravila Signifor. Odmerek je mogoče znižati bodisi začasno ali trajno, in sicer v korakih po 20 mg.

V primeru izpuščenega odmerka zdravila Signifor je treba izpuščeni odmerek injicirati čimprej. Naslednji odmerek nato načrtujte 4 tedne po injiciranju odmerka, tako da boste spet vzpostavili normalni razpored jemanja enega odmerka na 4 tedne.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (≥65 let)

O uporabi zdravila Signifor pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, je na voljo le malo podatkov, vendar ti ne kažejo, da bi bilo treba pri teh bolnikih prilagajati odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem jeter (Child Pugh stopnje A) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child Pugh stopnje B) je priporočeni začetni odmerek 20 mg vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.2). Najvišji priporočeni odmerek za te bolnike je 40 mg vsake 4 tedne. Zdravila Signifor se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child Pugh stopnje C) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Signifor pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Signifor mora z globoko intramuskularno injekcijo dati usposobljen zdravstveni delavec. Suspenzijo zdravila Signifor je treba pripraviti šele tik pred dajanjem.

Nadaljnje intramuskularne injekcije je treba dajati izmenično v levo in desno glutealno mišico.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda okvara jeter (Child Pugh stopnje C).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Metabolizem glukoze

Pri zdravih prostovoljcih in bolnikih, ki so prejeli pasireotid, so pogosto poročali o spremembah ravni glukoze v krvi. Pri preiskovancih v kliničnih študijah s pasireotidom so opažali hiperglikemijo in redkeje tudi hipoglikemijo (glejte poglavje 4.8).

V dveh ključnih študijah pri bolnikih z akromegalijo so opažali višjo stopnjo in večjo pogostnost hiperglikemije pri intramuskularni uporabi zdravila Signifor kot pri uporabi primerjalnih zdravil (oktreotida za intramuskularno uporabo ali lanreotida za globoko subkutano injiciranje). V analizi združenih podatkov dveh ključnih študij je skupna pogostnost vseh s hiperglikemijo povezanih neželenih učinkov znašala 58,6 % (za vse stopnje) oziroma 9,9 % (za stopnji 3 in 4 po enotnih kriterijih za vrednotenje neželenih učinkov - Common Toxicity Criteria, CTC) pri uporabi zdravila Signifor za intramuskularno uporabo v primerjavi z 18,0 % (za vse stopnje) oziroma 1,1 % (za stopnji 3 in 4 po kriterijih CTC) pri uporabi primerjalnega zdravila. V ključni študiji z bolniki, pri katerih bolezen ni bila ustrezno urejena s katerim od drugih analogov somatostatina, je bil delež bolnikov, ki pred tem niso prejeli antidiabetikov, v času študije pa so se morali začeti zdraviti z njimi, 17,5 % v skupini z zdravilom Signifor 40 mg in 16,1 % v skupini z zdravilom Signifor 60 mg v primerjavi z 1,5 % v skupini s primerjalnim zdravilom. V ključni študiji z bolniki, ki pred tem še niso

bili zdravljeni, je delež bolnikov, ki so se morali začeti zdraviti z antidiabetiki v času študije, znašal 36 % v skupini z zdravilom Signifor v primerjavi s 4,4 % v skupini s primerjalnim zdravilom.

Pri bolnikih z akromegalijo, pri katerih se je razvila hiperglikemija, se je le-ta običajno odzvala na zdravljenje z antidiabetiki. V kliničnih študijah s pasireotidom je redko prišlo do zniževanja odmerka ali prekinitve zdravljenja s pasireotidom zaradi hiperglikemije.

Kaže, da je razvoj hiperglikemije povezan z zmanjšanim sproščanjem insulina in hormonov inkretinov (to sta glukagonu podoben peptid-1 [glucagon-like peptide-1, GLP-1] in od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid [glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP]).

Pred začetkom zdravljenja s pasireotidom je treba oceniti glikemični status (razmerje med vrednostjo glukoze v plazmi na tešče in vrednostjo hemoglobina A_{1c} [fasting plasma glucose - FPG/HbA_{1c}]). Razmerje FPG/HbA_{1c} je treba v času zdravljenja spremljati v skladu z veljavnimi smernicami. Bolnik si mora sam meriti vrednost glukoze v krvi in/ali vrednost glukoze v krvi na tešče v prvih treh mesecih zdravljenja tedensko, nato pa občasno v skladu s kliničnimi potrebami in pa v prvih štirih do šestih tednih po vsakem zvišanju odmerka. Poleg tega je treba vrednosti glukoze na tešče spremljati še 4 tedne po zaključku zdravljenja, vrednosti HbA_{1c} pa 3 mesece po zaključku zdravljenja.

Če pri bolniku, ki prejema zdravilo Signifor, pride do hiperglikemije, je priporočeno začeti z antidiabetičnim zdravljenjem oziroma prilagoditi odmerjanje antidiabetikov v skladu z veljavnimi smernicami za ukrepanje v primeru hiperglikemije. Če hiperglikemije ni mogoče odpraviti z ustreznimi zdravili, je treba odmerek zdravila Signifor znižati ali prekiniti zdravljenje z njim (glejte tudi poglavje 4.5).

Bolniki, ki imajo slabo urejeno sladkorno bolezen (opredeljeno kot vrednost HbA_{1c} >8 % ob antidiabetičnem zdravljenju), imajo lahko povečano tveganje za hudo hiperglikemijo in z njo povezane zaplete (npr. ketoacidozo). Pri bolnikih s slabo urejeno glikemijo je treba pred začetkom zdravljenja s pasireotidom in med samim zdravljenjem z njim intenzivirati zdravljenje in nadzor sladkorne bolezni.

Jetni testi

Pri bolnikih, ki so prejeli pasireotid, so pogosto opazili blago prehodno zvišanje vrednosti aminotransferaz. Redko so opazili tudi primere sočasno zvišanih vrednosti ALT (alanin-aminotransferaze) nad 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) in bilirubina nad 2-kratnik ZMN (glejte poglavje 4.8). Jetno funkcijo je priporočeno spremljati pred začetkom zdravljenja s pasireotidom za intramuskularno uporabo in po prvih dveh do treh tednih, nato pa tri mesece enkrat na mesec. Kasneje je treba jetno funkcijo določati le, če je to klinično indicirano.

Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do zvišanja vrednosti aminotransferaz, je treba te pogosto določati, dokler se vrednosti ne vrnejo na raven pred zdravljenjem. Zdravljenje s pasireotidom je treba prekiniti, če pride do ikterusa ali drugih znakov, ki nakazujejo klinično pomembno motnjo delovanja jeter, v primeru vztrajno zvišanih vrednosti AST (aspartat-aminotransferaze) ali ALT do 5-kratnika ZMN ali več ali v primeru, da so sočasno zvišane vrednosti ALT ali AST nad 3-kratnik ZMN in vrednosti bilirubina nad 2-kratnik ZMN. Po prekinitvi zdravljenja s pasireotidom je treba bolnike spremljati do normalizacije izvidov. Če obstaja domneva, da je nepravilno delovanje jeter povezano s pasireotidom, se zdravljenja ne sme ponovno uvesti.

Dogodki v povezavi s srčnožilnim sistemom

Pri uporabi pasireotida so poročali o bradikardiji (glejte poglavje 4.8). Skrbno spremljanje je priporočeno pri bolnikih z boleznimi srca in/ali z dejavniki tveganja za bradikardijo, kot so klinično pomembna bradikardija ali akutni miokardni infarkt v anamnezi, srčni blok visoke stopnje, kongestivno popuščanje srca (funkcijski razred NYHA III ali IV), nestabilna angina pectoris, obstojna ventrikularna tahikardija in ventrikularna fibrilacija. V nekaterih primerih je treba prilagoditi tudi

odmerjanje zdravil, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov ali zdravil za uravnavanje elektrolitskega ravnovesja (glejte tudi poglavje 4.5).

V dveh študijah, namenjenih ugotavljanju vpliva na interval QT pri zdravih prostovoljcih, pri katerih so uporabljali subkutano formulacijo zdravila, se je pri preiskavi EKG pokazalo, da pasireotid podaljšuje interval QT. Klinični pomen tega podaljšanja ni znan. V kliničnih študijah faze III pri bolnikih z akromegalijo niso ugotovili nobenih klinično pomembnih razlik v s podaljševanjem intervala QT povezanih dogodkih, med intramuskularno uporabo pasireotida in uporabo analogov somatostatina, ki so bili uporabljeni kot primerjalno zdravilo. Vsi z intervalom QT povezani dogodki so bili prehodni in so izzveneli brez terapevtskih ukrepov.

V nobeni od kliničnih študij s pasireotidom niso opazili epizod *torsade de pointes*.

Pasireotid je treba uporabljati previdno in skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji pri bolnikih, pri katerih obstaja pomembno tveganje za podaljšanje intervala QT, kot so bolniki:

- s prirojenim sindromom dolgega intervala QT;
- z neurejeno ali s pomembno boleznijo srca, kar vključuje nedavni miokardni infarkt, kongestivno srčno popuščanje, nestabilno angino pectoris in klinično pomembno bradikardijo;
- ki jemljejo antiaritmike ali druge učinkovine, za katere je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.5);
- s hipokaliemijo in/ali hipomagneziemijo.

Izhodiščno EKG preiskavo je priporočeno izvesti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Signifor. Vpliv na interval QTc je priporočeno preveriti 21 dni po začetku zdravljenja in kasneje, kadar je klinično indicirano. Hipokaliemijo in/ali hipomagneziemijo je treba odpraviti pred uvedbo zdravila Signifor, med zdravljenjem pa je treba redno spremljati vrednosti kalija in magnezija v krvi.

Hipokortizolizem

Zdravljenje z zdravilom Signifor lahko povzroči nenadno zmanjšanje sproščanja ACTH (adrenokortikotropnega hormona). V kliničnih študijah s pasireotidom pri bolnikih z akromegalijo so poročali o redkih primerih hipokortizolizma.

Iz tega razloga je treba spremljati bolnika in ga poučiti o znakih in simptomih, ki so povezani s hipokortizolizmom (na primer šibkost, utrujenost, anoreksija, navzea, bruhanje, hipotenzija, hiperkaliemija, hiponatriemija, hipoglikemija). V primeru dokazanega hipokortizolizma je v nekaterih primerih treba začasno uvesti nadomestno eksogeno steroidno (glukokortikoidno) zdravljenje in/ali znižati oziroma prekiniti odmerjanje zdravila Signifor.

Žolčnik in z njim povezani dogodki

Holelitiaza je že znan neželeni učinek pri dolgotrajni uporabi analogov somatostatina in o njej so v kliničnih študijah s pasireotidom pogosto poročali (glejte poglavje 4.8). Iz tega razloga je priporočeno opraviti ultrazvočni pregled žolčnika pred začetkom zdravljenja z zdravilom Signifor, v času zdravljenja pa v 6- do 12-mesečnih intervalih. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Signifor, je prisotnost žolčnih kamnov večinoma asimptomatska, simptomatske žolčne kamne pa je treba zdraviti v skladu s klinično prakso.

Hormoni hipofize

Farmakološko delovanje pasireotida posnema delovanje somatostatina, zato poleg zaviranja ravnega hormona in/ali insulinu podobnega ravnega faktorja-1 (IGF-1) ni mogoče izključiti zaviranja drugih hormonov hipofize. Iz tega razloga velja razmisliti o spremljanju delovanja hipofize (na primer o določanju vrednosti tirotropina (TSH)/prostega tiroksina (T₄), ACTH/kortizola), in sicer pred in občasno med zdravljenjem z zdravilom Signifor, v skladu s kliničnimi potrebami.

Vpliv na plodnost pri ženskah

Znižanje koncentracije ravnega hormona in normalizacija koncentracije insulina podobnega ravnega faktorja-1 (IGF-1) zaradi zdravljenja bi ženskim bolnicam z akromegalijo lahko povrnilo plodnost. Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z zdravilom Signifor uporabljajo primerno kontracepcijo, če je to potrebno (glejte poglavje 4.6).

Motnje strjevanja krvi

V klinične študije s pasireotidom niso bili vključeni bolniki s pomembno zvišanimi vrednostmi protrombinskega časa (PČ) in parcialnega tromboplastinskega časa (PTČ) ter bolniki, ki so prejeli zdravila proti strjevanju krvi (derivate kumarina ali heparina), saj varnost sočasne uporabe s takimi antikoagulantni ni bila potrjena. Če se sočasni uporabi zdravila Signifor za intramuskularno uporabo in antikoagulantov, ki so derivati kumarina ali heparina, ni mogoče izogniti, je treba bolnike redno spremljati glede sprememb koagulacijskih parametrov (PČ in PTČ) in ustrezno prilagajati odmerke antikoagulantov.

Okvara ledvic

Zaradi povečane izpostavljenosti nevezanemu zdravilu je treba zdravilo Signifor uporabljati previdno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpovedjo (glejte poglavje 5.2).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni, da je "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Predvidene farmakokinetične interakcije, ki bi lahko vplivale na pasireotid

Učinek verapamila, ki je zaviralec P-gp (P-glikoproteina), na farmakokinetiko subkutano apliciranega pasireotida so preverjali v študiji medsebojnega delovanja zdravil na zdravih prostovoljcih. Sprememb v farmakokinetiki pasireotida (v stopnji ali obsegu izpostavljenosti) niso opazili.

Predvidene farmakokinetične interakcije, ki bi lahko vplivale na druga zdravila

Pasireotid lahko zmanjša relativno biološko uporabnost ciklosporina. Pri sočasni uporabi pasireotida in ciklosporina je v nekaterih primerih treba prilagoditi odmerek ciklosporina za vzdrževanje njegove terapevtske ravni.

Predvidene farmakodinamične interakcije

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Pasireotid je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki podaljšujejo interval QT, kot so antiaritmiki razreda Ia (na primer kinidin, prokainamid, dizopiramid), antiaritmiki razreda III (na primer amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), določeni antibiotiki (intravenski eritromicin, injekcija pentamidina, klaritromicin, moksifloksacin), določeni antipsihotiki (na primer klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon), določeni antihistaminiki (na primer terfenadin, astemizol, mizolastin), antimalariki (na primer klorokin, halofantrin, lumefantrin), določeni antimikotiki (ketokonazol, z izjemo ketokonazola v šamponu) (glejte tudi poglavje 4.4).

Zdravila, ki povzročajo bradikardijo

Pri bolnikih, ki prejemajo pasireotid sočasno z zdravili, ki povzročajo bradikardijo, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (na primer metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), zaviralci acetilholinesteraze (rivastigmin, fizostigmin), določeni zaviralci kalcijevih kanalčkov (na primer

verapamil, diltiazem, bepridil) in določeni antiaritmiki, je treba klinično spremljati frekvenco srčnega utripa, zlasti na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Insulin in antidiabetiki

V nekaterih primerih je pri sočasni uporabi s pasireotidom treba prilagoditi odmerjanje (zvišati ali znižati odmerke) insulina in antidiabetičnih zdravil (na primer metformina, liraglutida, vildagliptina, nateglinida) (glejte tudi poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi pasireotida pri nosečnicah je malo. Študije na živalih, v katerih so pasireotid odmerjali subkutano, so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pasireotida ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se pasireotid izloča v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri podganah, ki so jim pasireotid odmerjali subkutano, kažejo na izločanje pasireotida v mleko (glejte poglavje 5.3). Med zdravljenjem z zdravilom Signifor je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študije na podganah, v katerih so pasireotid odmerjali subkutano, so pokazale vpliv na reproduktivne parametre samic (glejte poglavje 5.3). Klinična pomembnost teh učinkov pri ljudeh ni znana.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Signifor nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati previdnost pri vožnji ali upravljanju s stroji, če so med zdravljenjem z zdravilom Signifor utrujeni, omotični ali imajo glavobol.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Ocena varnosti temelji na študijah faze I, II in III pri 491 bolnikih z akromegalijo, ki so prejeli pasireotid (419 bolnikov je prejelo pasireotid za intramuskularno uporabo in 72 pasireotid za subkutano uporabo). Varnostni profil zdravila Signifor za intramuskularno uporabo je bil podoben kot pri drugih zdravilih iz skupine analogov somatostatina, z izjemo povečane stopnje in pogostnosti hiperglikemije, ki so jo opazili pri intramuskularni uporabi pasireotida.

Po podatkih o varnosti, združenih iz študij faze III z oznakama C2305 in C2402, so bili najpogostejši (s pogostnostjo $\geq 1/10$) naslednji neželeni učinki (navedeni po pogostnosti): diareja (najpogostejši neželeni učinek v študiji C2305), holelitiaza, hiperglikemija (najpogostejši neželeni učinek v študiji C2402) in sladkorna bolezen. Stopnji neželenih učinkov 3 in 4 po kriterijih CTC sta bili najpogosteje povezani s hiperglikemijo.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

V preglednici 1 so prikazani združeni podatki o neželenih učinkih, do katerih je prišlo do vnaprej določenega datuma za analizo podatkov študij C2305 in C2402. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih v skladu s klasifikacijo MedDRA. V posamezni skupini organskega sistema so neželeni učinki navedeni po pogostnosti. V vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Preglednica 1 Neželeni učinki pasireotida za intramuskularno uporabo v dveh študijah faze III pri bolnikih z akromegalijo po prednostnih izrazih

Organski sistem	zelo pogosti ($\geq 1/10$)	pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija	
Bolezni endokrinega sistema		adrenalna insuficienca*	
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija, sladkorna bolezen	sladkorna bolezen tipa 2, motena toleranca za glukozo	
Bolezni živčevja		glavobol, omotičnost	
Srčne bolezni		sinusna bradikardija**, podaljšanje intervala QT	
Bolezni prebavil	diareja	navzea, napihnjenost trebuha, bolečine v trebuhu	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	holelitiaza		
Bolezni kože in podkožja		izpadanje las	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcija na mestu injiciranja***	
Preiskave		zvišana vrednost glikiranega hemoglobina, zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost glukoze v krvi, zvišana vrednost kreatin-kinaze v krvi	zvišana vrednost amilaze
<p>* Adrenalna insuficienca vključuje naslednja prednostna izraza: adrenalna insuficienca in znižana vrednost kortizola v krvi.</p> <p>** Sinusna bradikardija vključuje naslednja prednostna izraza: bradikardija in sinusna bradikardija.</p> <p>*** Reakcija na mestu injiciranja vključuje naslednje prednostne izraze: bolečina na mestu injiciranja, vozliček na mestu injiciranja, neprijeten občutek na mestu injiciranja, podplutba na mestu injiciranja, srbenje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja in oteklina na mestu injiciranja.</p>			

Opis izbranih neželenih učinkov

Motnje metabolizma glukoze

Izmed patoloških laboratorijskih izvidov stopnje 3/4 so v dveh študijah faze III največkrat poročali o zvišani vrednosti glukoze v krvi na tešče. V študiji C2305 so o stopnji 3 zvišanja vrednosti glukoze v krvi na tešče poročali pri 9,7 % bolnikov z akromegalijo, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo, in pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli oktreotid za intramuskularno uporabo. O stopnji 4 so poročali pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo, in 0 % bolnikov, ki so prejeli oktreotid za intramuskularno uporabo. V študiji C2402 so o stopnji 3 zvišanja vrednosti glukoze v krvi na tešče poročali pri 14,3 % oziroma 17,7 % bolnikov z akromegalijo, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo v odmerku 40 mg oziroma v odmerku 60 mg, in pri nobenem od bolnikov iz aktivne kontrolne skupine. Pri dveh bolnikih, ki pred tem še nista bila zdravljeni, so poročali o pojavu nujnih stanj zaradi hiperglikemije (diabetični ketoacidozi in diabetični hiperglikemični komi) po zvišanju odmerka pasireotida na 60 mg; v enem primeru je šlo za bolnika z nezdravljeno hiperglikemijo in $HbA_{1c} > 8\%$ pred začetkom zdravljenja s pasireotidom in v drugem primeru za bolnika z nezdravljeno hiperglikemijo in s koncentracijo glukoze na tešče 359 mg/dl. V obeh študijah sta povprečna vrednost glukoze v krvi na tešče in povprečna vrednost HbA_{1c} dosegli najvišje vrednosti v prvih treh mesecih zdravljenja s pasireotidom za intramuskularno uporabo. Pri bolnikih, ki pred tem še niso bili zdravljeni (študija C2305), je bilo povprečno absolutno zvišanje vrednosti glukoze v krvi na tešče in vrednosti HbA_{1c} približno enako pri večini načrtovanih meritev pri vseh bolnikih, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo, ne glede na izhodiščne vrednosti.

Zvišanje vrednosti glukoze v krvi na tešče in vrednosti HbA_{1c} , ki so ga opazili pri zdravljenju s pasireotidom za intramuskularno uporabo, je po prekinitvi zdravljenja izzvenelo.

Pri bolnikih, ki prejema zdravilo Signifor, je priporočeno spremljanje vrednosti glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Bolezni prebavil

Pri uporabi zdravila Signifor so pogosto poročali o boleznih prebavil. Ti učinki so bili običajno nizke stopnje, zdravstveni posegi pa zaradi njih niso bili potrebni in so se z nadaljevanjem zdravljenja izboljšali. Pri bolnikih, pri katerih bolezen ni bila ustrezno urejena, so bolezni prebavil opazili manj pogosto kot pri bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni.

Reakcije na mestu injiciranja

V študijah faze III so bile vse reakcije na mestu injiciranja (na primer bolečina na mestu injiciranja in neprijeten občutek na mestu injiciranja) stopnje 1 ali 2 in primerljive med bolniki, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo, in tistimi, ki so prejeli oktreotid za intramuskularno uporabo. Pogostnost takih dogodkov je bila največja v prvih 3 mesecih zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih bolezen ni bila ustrezno urejena, so bili neželeni učinki, povezani z reakcijo na mestu injiciranja, manj pogosti kot pri bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni.

Podaljšanje intervala QT

V študiji C2305 je bil delež bolnikov, pri katerih je na novo prišlo do pomembnega podaljšanja intervalov QT/QTc, približno enak v skupini bolnikov s pasireotidom za intramuskularno uporabo in v skupini bolnikov z oktreotidom za intramuskularno uporabo v času do navzkrižne zamenjave študijskih zdravil. Opaznih izrednih vrednosti je bilo pri tem le malo. Interval QTcF pri nobenem od bolnikov ni bil daljši od 500 ms. O intervalu QTcF, daljšem od 480 ms so poročali pri 3 bolnikih iz skupine s pasireotidom za intramuskularno uporabo in pri 2 bolnikih iz skupine z oktreotidom za intramuskularno uporabo. O podaljšanju intervala QTcF za več kot 60 ms od izhodiščne vrednosti so za zgoraj navedeni skupini poročali pri 2 bolnikih v primerjavi z enim. V študiji C2402 je bila edina opazna izredna vrednost trajanje intervala QTcF več kot 480 ms pri enem bolniku iz skupine s pasireotidom za intramuskularno uporabo v odmerku 40 mg.

Jetrni encimi

Pri uporabi analogov somatostatina so poročali o prehodnem zvišanju vrednosti jetrnih encimov, kar so opažali tudi pri zdravih osebah in bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli pasireotid. Zvišanja vrednosti jetrnih encimov so bila večinoma asimptomatska in nizke stopnje ter so z nadaljevanjem zdravljenja povsem izzvenela. Pri zdravljenju s subkutano obliko zdravila so opažali nekaj primerov sočasno zvišanih vrednosti ALT nad 3-kratnik ZMN in vrednosti bilirubina nad 2-kratnik ZMN, česar pa niso opažali pri bolnikih z akromegalijo, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo. V vseh opaženih primerih so sočasno zvišanje vrednosti ugotovili v prvih desetih dneh zdravljenja. Po prekinitvi zdravljenja so bolniki okrevali brez kliničnih posledic, izvidi testov jetrne funkcije pa so se vrnil na izhodiščne vrednosti.

Pred in med zdravljenjem z zdravilom Signifor je priporočeno spremljanje vrednosti jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4), in sicer v skladu s kliničnimi potrebami.

Encimi trebušne slinavke

Pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli pasireotid, so opažali asimptomatsko zvišanje vrednosti lipaze in amilaze. Zvišanja so bila večinoma nizke stopnje in so z nadaljevanjem zdravljenja povsem izzvenela. Vnetje trebušne slinavke je možen neželeni učinek pri uporabi analogov somatostatina, in sicer zaradi povezave med holelitiazio in akutnim vnetjem trebušne slinavke.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočeno začeti z ustreznim podpornim zdravljenjem v skladu z bolnikovim kliničnim stanjem, dokler simptomi niso odpravljeni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hipofizni in hipotalamični hormoni in analogi, analogi somatostatina, oznaka ATC: H01CB05

Mehanizem delovanja

Pasireotid je cikloheksapeptid, analog somatostatina za injiciranje. Podobno kot naravni peptidni hormoni somatostatin-14 in somatostatin-28 (ki ju imenujemo tudi sproščanje somatotropina zavirajoči hormon [angl. somatotropin release inhibiting factor, SRIF]) in drugi analogi somatostatina tudi pasireotid izraža svojo farmakološko aktivnost z vezavo na receptorje za somatostatin. Pri človeku je znanih pet podvrst receptorjev za somatostatin: hsst1, 2, 3, 4 in 5. V normalnih fizioloških pogojih se te podvrste receptorjev izražajo v različnih tkivih. Analogi somatostatina se različno močno vežejo na receptorje hsst (glejte preglednico 2). Pasireotid se z veliko afiniteto veže na štiri od petih receptorjev hsst.

Preglednica 2 **Vezavne afinitete somatostatina (SRIF-14), pasireotida, oktreotida in lanreotida za pet humanih podvrst receptorjev za somatostatin (hsst1-5)**

učinkovina	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
somatostatin (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
pasireotid	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>100	0,16±0,01
oktreotid	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1.000	6,3±1,0
lanreotid	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Rezultati so navedeni kot povprečna vrednost ± standardna napaka ocene povprečja (SEM) vrednosti IC₅₀ in izraženi v nmol/l.

Farmakodinamični učinki

Receptorji za somatostatin se izražajo v mnogih tkivih, zlasti v nevroendokrinih tumorjih, v katerih se prekomerno sproščajo hormoni, vključno z rastnim hormonom pri akromegaliji.

Zaradi širokega profila vezave na receptorje za somatostatin lahko pasireotid stimulira tako receptorje podvrste hsst2 kot podvrste hsst5, ki so pomembni za zaviranje sproščanja rastnega hormona in faktorja IGF-1, zato je pasireotid lahko učinkovit pri zdravljenju akromegalije.

Metabolizem glukoze

V randomizirani, dvojno slepi študiji mehanizma delovanja, ki so jo izvajali pri zdravih prostovoljcih, je pri uporabi pasireotida za subkutano uporabo v odmerkih 0,6 mg in 0,9 mg dvakrat na dan do hiperglikemije prišlo zaradi pomembno zmanjšane sproščanja insulina in inkretinov (to je glukagonu podobnega peptida-1 [*glucagon-like peptide-1*, GLP-1] in od glukoze odvisnega inzulinotropnega polipeptida [*glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP]). Pasireotid ni vplival na občutljivost za insulin.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost pasireotida za intramuskularno uporabo so dokazali v dveh multicentričnih študijah faze III.

Študija C2402, bolniki, pri katerih bolezen ni bila ustrezno urejena

Študija C2402 je bila multicentrična, randomizirana študija faze III s tremi vzporednimi skupinami z dvojno slepim zdravljenjem s pasireotidom za intramuskularno uporabo v odmerku 40 mg oziroma 60 mg v primerjavi z odprtim zdravljenjem z oktreotidom za intramuskularno uporabo v odmerku 30 mg ali z lanreotidom za globoko subkutano injiciranje v odmerku 120 mg pri bolnikih, pri katerih akromegalija ni bila ustrezno urejena. Skupno so 198 bolnikov randomizirali tako, da so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo v odmerku 40 mg (n=65), pasireotid za intramuskularno uporabo v odmerku 60 mg (n=65) ali primerjalno zdravilo (n=68). Zdravili so 192 bolnikov. Osnovno fazo v študiji (24 tednov) je zaključilo skupno 181 bolnikov.

Bolniki z neustrezno urejeno boleznijo so bili v študiji C2402 opredeljeni kot bolniki s povprečno koncentracijo ravnega hormona v 5-točkovnem profilu, izmerjenem v 2 urah, $>2,5 \mu\text{g/l}$ in z na spol in starost prilagojeno koncentracijo faktorja IGF-1, ki presega 1,3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ($>1,3 \times \text{ZMN}$). Bolniki so morali biti pred randomizacijo najmanj 6 mesecev zdravljeni z najvišjimi indiciranimi odmerki oktreotida za intramuskularno uporabo (30 mg) ali lanreotida za globoko subkutano injiciranje (120 mg). Tri četrtine bolnikov je predhodno prejelo oktreotid za intramuskularno uporabo, ena četrtina pa lanreotid za globoko subkutano injiciranje. Približno polovica teh bolnikov je predhodno zaradi akromegalije poleg analogov somatostatina prejela tudi druga zdravila. Dve tretjini bolnikov sta predhodno že prestali kirurški poseg. Povprečne izhodiščne koncentracije ravnega hormona v skupinah z odmerkom 40 mg, 60 mg oziroma s primerjalnim zdravilom so bile $17,6 \mu\text{g/l}$, $12,1 \mu\text{g/l}$ oziroma $9,5 \mu\text{g/l}$. Povprečne izhodiščne koncentracije faktorja IGF-1 so bile 2,6, 2,8 oziroma 2,9 x ZMN.

Primarni cilj opazovanja je bila primerjava deležev bolnikov, ki dosežejo urejenost biokemijskih parametrov (ki je opredeljena s povprečno vrednostjo ravnega hormona $<2,5 \mu\text{g/l}$ in z normalizacijo na spol in starost prilagojene koncentracije faktorja IGF-1) po 24 tednih zdravljenja s pasireotidom za intramuskularno uporabo v odmerku 40 mg oziroma 60 mg v primerjavi z nadaljevanjem zdravljenja s primerjalnim zdravilom (z oktreotidom za intramuskularno uporabo v odmerku 30 mg oziroma z lanreotidom za globoko subkutano injiciranje v odmerku 120 mg). Primarni cilj opazovanja glede učinkovitosti je bil dosežen pri obeh odmerkih pasireotida za intramuskularno uporabo. Pri intramuskularni uporabi pasireotida v odmerku 40 mg oziroma 60 mg sta bila po 24 tednih deleža bolnikov, ki so dosegli urejenost biokemijskih parametrov, 15,4 % (vrednost $p = 0,0006$) in 20,0 % (vrednost $p < 0,0001$) v primerjavi z 0 % v skupini s primerjalnim zdravilom (preglednica 3).

Preglednica 3 Glavni rezultati po 24 tednih (študija C2402)

	Signifor intramuskularna uporaba 40 mg N=65 n (%), vrednost p	Signifor intramuskularna uporaba 60 mg N=65 n (%), vrednost p	primerjalno zdravilo N=68 n (%)
rastni hormon $<2,5 \mu\text{g/l}$ in normalizacija IGF-1*	10 (15,4 %), $p=0,0006$	13 (20,0 %), $p<0,0001$	0 (0 %)
normalizacija IGF-1	16 (24,6 %), $p<0,0001$	17 (26,2 %), $p<0,0001$	0 (0 %)
rastni hormon $<2,5 \mu\text{g/l}$	23 (35,4 %)-	28 (43,1 %)-	9 (13,2 %)

* primarni cilj opazovanja (bolniki z vrednostjo faktorja IGF-1 pod spodnjo mejo normalnih vrednosti (SMN) niso veljali za "bolnike z odzivom")

Pri bolnikih, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo in pri katerih so opazili znižanje vrednosti ravnega hormona in faktorja IGF-1, je do teh sprememb prišlo v prvih 3 mesecih zdravljenja, ohranile pa so se tudi do konca 24. tedna zdravljenja.

Deleži bolnikov z zmanjšanjem tumorja hipofize oziroma brez spremembe velikosti tumorja po 24 tednih so bili 81,0 % oziroma 70,3 % pri intramuskularni uporabi pasireotida v odmerku 40 mg oziroma 60 mg in 50,0 % pri uporabi primerjalnega zdravila. Poleg tega je do zmanjšanja tumorja za najmanj 25 % prišlo pri večjem deležu bolnikov, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo (18,5 % pri odmerku 40 mg in 10,8 % pri odmerku 60 mg) kot pri bolnikih s primerjalnim zdravilom (1,5 %).

Z zdravjem povezana kakovost življenja, ki so jo ocenjevali s pomočjo vprašalnika AcroQol, se je statistično značilno izboljšala od izhodišča do konca 24. tedna, in sicer v skupini z odmerkom 60 mg pri oceni telesnega počutja, oceni psihičnega počutja in videza ter pri skupni oceni, v skupini z odmerkom 40 mg pa pri oceni telesnega počutja. Tovrstne spremembe niso dosegle statistične značilnosti v skupinah z oktreotidom za intramuskularno uporabo oziroma z lanreotidom za globoko subkutano injiciranje. Tudi razlika v obsegu izboljšanja do konca 24. tedna med študijskimi skupinami ni dosegla statistične značilnosti.

Študija C2305, bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni

Multicentrično, randomizirano, slepo študijo faze III so izvajali za presojo varnosti in učinkovitosti intramuskularne uporabe pasireotida v primerjavi z intramuskularno uporabo oktreotida pri bolnikih z aktivno akromegalijo, ki predhodno še niso bili zdravljeni. Skupno so randomizirali in zdravili 358 bolnikov. Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 v eno od dveh študijskih skupin, obe sta bili stratificirani na naslednji dve kategoriji: 1. bolniki, ki so prestali eno ali več operacij hipofize, niso pa prejeli zdravil, in 2. novo odkriti bolniki, ki imajo na magnetnoresonančnem (MR) posnetku viden adenom hipofize in so odklonili operacijo hipofize ali je taka operacija za njih kontraindicirana.

V obeh študijskih skupinah so bili izhodiščni demografski podatki in karakteristike bolezni približno enako razporejeni. V skupini z intramuskularno uporabo pasireotida je bilo 59,7 % bolnikov brez predhodne operacije hipofize (novo odkritih bolnikov), medtem ko je bilo v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida takih bolnikov 56 %.

Začetni odmerek intramuskularnega pasireotida je bil 40 mg, intramuskularnega oktreotida pa 20 mg. Za boljšo učinkovitost je bilo po presoji raziskovalca mogoče zvišati odmerke po treh in po šestih mesecih zdravljenja, če so bili biokemijski parametri ustrezni: povprečna vrednost ravnega hormona najmanj 2,5 µg/l in/ali povprečna vrednost faktorja IGF-1 >ZMN (glede na starost in spol). Najvišji dovoljeni odmerek je bil 60 mg za pasireotid za intramuskularno uporabo in 30 mg za oktreotid za intramuskularno uporabo.

Primarni cilj opazovanja glede učinkovitosti je bil delež bolnikov z znižanjem povprečne koncentracije ravnega hormona na $<2,5 \mu\text{g/l}$ in normalizacijo vrednosti faktorja IGF-1 v okvir normalnih vrednosti (glede na starost in spol) po 12 mesecih. Primarni cilj opazovanja je bil dosežen; delež bolnikov, ki so dosegli biokemijsko urejenost, je bil 31,3 % pri intramuskularni uporabi pasireotida in 19,2 % pri intramuskularni uporabi oktreotida, in sicer s statistično značilno boljšim rezultatom pri intramuskularni uporabi pasireotida (vrednost $p = 0,007$) (preglednica 4).

Preglednica 4 Glavni rezultati po 12 mesecih - študija faze III pri bolnikih z akromegalijo

	pasireotid intramuskularna uporaba n (%) N=176	oktreotid intramuskularna uporaba n (%) N=182	vrednost p
rastni hormon $<2,5 \mu\text{g/l}$ in normalizacija IGF-1*	31,3 %	19,2 %	$p=0,007$
rastni hormon $<2,5 \mu\text{g/l}$ in IGF-1 \leq ZMN	35,8 %	20,9 %	-
normalizacija vrednosti IGF-1	38,6 %	23,6 %	$p=0,002$
rastni hormon $<2,5 \mu\text{g/l}$	48,3 %	51,6 %	$p=0,536$

* primarni cilj opazovanja (bolniki z vrednostjo faktorja IGF-1 pod spodnjo mejo normalnih vrednosti (SMN) niso veljali za "bolnike z odzivom")

ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti

Biokemijsko urejenost v zgodnjem poteku študije (po 3 mesecih) so bolniki v večjem deležu dosegli v skupini z intramuskularno uporabo pasireotida kot v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida (30,1 % v primerjavi z 21,4 %), ohranili pa so jo pri vseh nadaljnjih meritvah v osnovni fazi študije.

Po 12 mesecih je bilo zmanjšanje tumorja primerljivo v obeh študijskih skupinah ter med bolniki s predhodno operacijo hipofize oziroma brez nje. Delež bolnikov z zmanjšanjem tumorske mase za več kot 20 % je bil po 12 mesecih 80,8 % v skupini z intramuskularno uporabo pasireotida in 77,4 % v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida.

Z zdravjem povezana kakovost življenja, ki so jo ocenjevali s pomočjo vprašalnika AcroQol, se je v obeh študijskih skupinah statistično značilno izboljšala do konca 12. meseca pri oceni telesnega počutja, oceni psihičnega počutja in videza ter pri skupni oceni. Povprečno izboljšanje od izhodiščnih vrednosti je bilo večje v skupini z intramuskularno uporabo pasireotida kot v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida, vendar razlika med njima ni bila statistično značilna.

Faza podaljšanja

Po zaključku osnovne faze so bolnikom, ki so dosegli biokemijsko urejenost ali jim je zdravljenje po oceni raziskovalca koristilo na drug način, omogočili, da so zdravljenje nadaljevali še v fazi podaljšanja, in sicer z zdravilom, ki jim je bilo z randomizacijo dodeljeno na začetku.

V fazi podaljšanja je 74 bolnikov še naprej prejelo pasireotid za intramuskularno uporabo, 46 bolnikov pa je nadaljevalo zdravljenje z oktreotidom za intramuskularno uporabo. Po 25 mesecih je biokemijsko urejenost bolezni doseglo 48,6 % bolnikov (36/74) v skupini z intramuskularno uporabo pasireotida in 45,7 % bolnikov (21/46) v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida. Odstotek bolnikov s povprečno koncentracijo ravnega hormona $<2,5 \mu\text{g/l}$ in z normalizacijo vrednosti faktorja IGF-1 pri isti meritvi je bil primerljiv v obeh študijskih skupinah.

V fazi podaljšanja se je pri bolnikih tumorska masa še naprej zmanjševala.

Faza po navzkrižni zamenjavi zdravila

Po zaključku osnovne faze so bolnikom, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na začetno zdravljenje, omogočili, da so zamenjali zdravilo. 81 bolnikov je prešlo z intramuskularne uporabe oktreotida na intramuskularno uporabo pasireotida, 38 bolnikov pa je prešlo z intramuskularne uporabe pasireotida na intramuskularno uporabo oktreotida.

Dvanajst mesecev po navzkrižni zamenjavi zdravila je biokemijsko urejenost boleznim doseglo 17,3 % bolnikov (14/81) v skupini z intramuskularno uporabo pasireotida in 0 % bolnikov (0/38) v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida. Odstotek bolnikov, ki so dosegli biokemijsko urejenost, je vključno z bolniki, pri katerih je bila vrednost faktorja IGF-1 pod spodnjo mejo normalnih vrednosti, znašal 25,9 % v skupini z intramuskularno uporabo pasireotida in 0 % v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida.

V obeh študijskih skupinah so 12 mesecev po navzkrižni zamenjavi zdravila opazili nadaljnje zmanjšanje tumorske mase, ki je bilo večje pri bolnikih, ki so prešli na intramuskularno uporabo pasireotida (-24,7 %), kot pri bolnikih, ki so prešli na intramuskularno uporabo oktreotida (-17,9 %).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Signifor za vse podskupine pediatrične populacije pri akromegaliji in hipofiznem gigantizmu (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Relativna biološka uporabnost pasireotida za intramuskularno uporabo v celoti dosega biološko uporabnost pasireotida pri subkutani uporabi. Študij za vrednotenje biološke uporabnosti pasireotida pri ljudeh niso izvajali.

Porazdelitev

Pri zdravih prostovoljcih se pasireotid za intramuskularno uporabo obsežno porazdeli z velikim navideznim volumnom porazdelitve ($V_z/F > 100$ litrov). Porazdelitev med krvnimi celicami in plazmo ni odvisna od koncentracije zdravila in kaže, da se pasireotid porazdeli predvsem v plazmi (91 %). Vezava na proteine v plazmi je zmerne (88 %) in ni odvisna od koncentracije.

Po podatkih raziskav *in vitro* kaže, da je pasireotid substrat izlivnega prenašalca P-gp (P-glikoproteina). Po podatkih raziskav *in vitro* pasireotid ni niti substrat izlivnega prenašalca BCRP (proteina rezistence raka dojke; angl. breast cancer resistance protein) niti substrat privzemnih prenašalcev OCT1 (prenašalca organskih kationov 1, angl. organic cation transporter 1) in OATP (prenašalnega polipeptida za organske anione, angl. organic anion-transporting polypeptide) 1B1, 1B3 in 2B1. Pasireotid na ravni terapevtskih odmerkov prav tako ni zaviralec UGT1A1, OATP1B1 ali 1B3, OAT1 ali OAT3, OCT1 ali OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 in BSEP.

Biotransformacija

Pasireotid je metabolično zelo stabilen in podatki raziskav *in vitro* kažejo, da ni substrat, zaviralec ali induktor CYP450. Pri zdravih prostovoljcih je pasireotid mogoče najti v plazmi, urinu in blatu pretežno v nespremenjeni obliki.

Izločanje

Pasireotid se izloča predvsem preko jeter (z biliarno ekskrecijo) in v majhnem obsegu tudi preko ledvic. V študiji ADME pri ljudeh so skupno $55,9 \pm 6,63$ % radioaktivno označenega subkutanega odmerka pasireotida prestregli v prvih 10 dneh po odmerjanju, kar vključuje $48,3 \pm 8,16$ % radioaktivno označenega odmerka v blatu in $7,63 \pm 2,03$ % v urinu.

Navidezni očistek (CL/F) pasireotida za intramuskularno uporabo je pri zdravih prostovoljcih v povprečju 4,5-8,5 l/h.

Linearnost in časovna odvisnost

Pasireotid za intramuskularno uporabo doseže stanje farmakokinetičnega dinamičnega ravnovesja po treh mesecih. Pri bolnikih z akromegalijo je po več mesečnih odmerkih farmakokinetična izpostavljenost pasireotidu za intramuskularno uporabo približno sorazmerna z višino odmerka v okviru odmerjanja od 20 mg do 60 mg vsake 4 tedne.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Študij pri pediatričnih bolnikih niso izvajali.

Bolniki z okvaro ledvic

Izločanje preko ledvic pri človeku le malo prispeva k izločanju pasireotida. V klinični študiji z enkratnim subkutanem odmerkom 900 µg pasireotida pri osebah z okvaro ledvic, okvara blage, zmerno ali hude stopnje ali končna odpoved ledvic ni pomembno vplivala na izpostavljenost celotnemu pasireotidu v plazmi. Povečana pa je bila izpostavljenost nevezanemu pasireotidu pri osebah z okvaro ledvic (blaga okvara: 33 %, zmerna okvara: 25 %, huda okvara: 99 %, končna odpoved ledvic: 143 %) glede na kontrolo.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli nobene klinične študije s pasireotidom za intramuskularno uporabo. V kliničnih študijah enkratnega subkutanega odmerka pasireotida pri osebah z okvaro jetrne funkcije so ugotovili statistično značilne razlike pri osebah z zmerno oziroma s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razredov B in C). Pri osebah z zmerno oziroma s hudo okvaro jeter je bila AUC_{inf} povečana za 60 % oziroma za 79 %, C_{max} zvišana za 67 % oziroma za 69 %, očistek CL/F pa je bil znižan za 37 % oziroma za 44 %.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z akromegalijo so ugotovili, da starost kot sopspremenljivka ni pomembna.

Demografski podatki

Analiza populacijske farmakokinetike pasireotida za intramuskularno uporabo kaže, da rasa ne vpliva na farmakokinetične parametre. V študiji z bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni, je farmakokinetična izpostavljenost zdravilu nekoliko korelirala s telesno maso, kar pa ne velja za študijo z bolniki, pri katerih bolezen ni bila ustrezno urejena. Pri ženskah z akromegalijo je bila izpostavljenost zdravilu za 32 % oziroma za 51 % večja kot pri moških v študiji z bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni, oziroma v študiji z bolniki, pri katerih bolezen ni bila ustrezno urejena. Navedene razlike v izpostavljenosti zdravilu nimajo kliničnega pomena glede na podatke o učinkovitosti in varnosti zdravila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti iz študij s pasireotidom za subkutano uporabo ne kažejo posebnega tveganja za človeka na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala. Poleg tega so izvedli še študije prenosljivosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih s pasireotidom za intramuskularno uporabo. Učinki, ki so jih opazili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, so bili večinoma reverzibilni in jih je bilo mogoče pripisati farmakološkemu delovanju pasireotida. V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenostih, ki so dovolj presegle največjo izpostavljenost pri človeku, tako da pomen teh učinkov za klinično uporabo skorajda ni pomemben.

Pasireotid, ki so ga odmerjali subkutano, ni vplival na plodnost samcev pri podganah, je pa pri samicah v skladu s farmakologijo pasireotida prišlo do nepravilnih ciklov oziroma do njihove odsotnosti (do acikličnosti) in do zmanjšane števila rumenih teles ter nidacijskih mest. Pri podganah in kuncih so pri odmerkih, ki so bili toksični za mater, opazili toksično delovanje na zarodek, teratogenega potenciala pa niso odkrili. V študiji pre- in postnatalnega obdobja pri podganah pasireotid ni vplival na popadke in porod, je pa povzročil manjši zaostanek v razvoju uhljev in zmanjšano telesno maso mladičev.

Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje pasireotida v mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50-60:40-50)

poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50:50)

Vehikel

natrijev karmelozat

manitol

poloksamer 188

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Posamična pakiranja obsegajo eno (stekleno) vialo rjavkaste barve z gumijasto zaporko (iz klorobutilne gume), ki vsebuje prašek za suspenzijo za injiciranje, in eno brezbarvno (stekleno) napolnjeno injekcijsko brizgo z batnim tesnilom in zaviralom (iz klorobutilne gume), ki vsebuje vehikel. Viala in brizga sta pakirani v neprodušno zaprtem pretisnem omotu skupaj z enim adapterjem za vialo in eno varno oblikovano iglo za injiciranje.

Skupna pakiranja obsegajo 3 vmesne škatle, od katerih vsaka vsebuje: eno (stekleno) vialo rjavkaste barve z gumijasto zaporko (iz klorobutilne gume), ki vsebuje prašek za suspenzijo za injiciranje, in eno brezbarvno (stekleno) napolnjeno injekcijsko brizgo z batnim tesnilom in zaviralom (iz klorobutilne gume), ki vsebuje vehikel. Viala in brizga sta pakirani v neprodušno zaprtem pretisnem omotu skupaj z enim adapterjem za vialo in eno varno oblikovano iglo za injiciranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija zdravila Signifor vključuje dva kritična koraka. **Če ju ne izvedete pravilno, se lahko zgodi, da zdravila z injiciranjem ne boste odmerili pravilno.**

- **Komplet za injiciranje se mora ogreti na sobno temperaturo.** Komplet za injiciranje vzemite iz hladilnika in ga pred rekonstituiranjem pustite na sobni temperaturi najmanj 30 minut, vendar ne več kot 24 ur.
- Po dodajanju vehikla **vialo zmerno stresajte** najmanj 30 sekund, **dokler ne nastane enotna suspenzija.**

Komplet za injiciranje obsega:

- a eno vialo, ki vsebuje prašek
- b eno napolnjeno injekcijsko brizgo, ki vsebuje vehikel
- c en adapter za vialo za rekonstitucijo zdravila
- d eno iglo za injiciranje (20G x 1,5") z varnostnim ščitnikom

Natančno upoštevajte spodnja navodila, da boste zdravilo Signifor prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje pravilno rekonstituirali pred dajanjem z globoko intramuskularno injekcijo.

Suspenzijo zdravila Signifor je treba pripraviti šele tik pred injiciranjem.

Zdravilo Signifor sme aplicirati samo usposobljen zdravstveni delavec.

Pri pripravi zdravila Signifor za globoko intramuskularno injiciranje upoštevajte naslednja navodila:

1. Komplet za injiciranje zdravila Signifor vzemite iz hladilnika ali hladnega vsebnika.
OPOZORILO: Pomembno je, da s postopkom rekonstitucije začnete šele po tem, ko se komplet za injiciranje ogreje na sobno temperaturo. Komplet naj pred rekonstitucijo stoji na sobni temperaturi najmanj 30 minut, vendar ne več kot 24 ur. Če kompleta niste uporabili v roku 24 ur, ga lahko ponovno shranite v hladilnik.
2. Z vialo snemite plastični pokrovček in očistite gumijasto zaporko na viali z alkoholnim zložencem.
3. Potegnite zaščito z ovojnine adapterja za vialo, vendar adapterja NE vzemite iz ovojnine.
4. Adapter za vialo primite skupaj z njegovo ovojnino. Namestite ga na vrh vialo in ga potisnite do konca navzdol, tako da sede na svoje mesto, pri čemer zaslišite "klik".
5. Odstranite ovojnino z adapterja za vialo s potegom naravnost navzgor.
6. Snemite pokrovček z brizge, v kateri je vehikel, in **privijte** brizgo na adapter za vialo.
7. Bat počasi potiskajte navzdol do konca, tako da ves vehikel steče v vialo.
8. **OPOZORILO: Bat držite pritisnjen do konca in zmerno stresajte vialo najmanj 30 sekund, tako da se prašek v celoti zmeša z vehiklom. Če prašek še ni povsem dispergirani, vialo še enkrat zmerno stresajte 30 sekund.**
9. Brizgo in vialo obrnite na glavo. **Počasi** vlecite bat in potegnite celotno vsebino vialo v brizgo.
10. Brizgo odvijte z adapterja za vialo.
11. Na brizgo privijte injekcijsko iglo z varnostnim ščitnikom.
12. Zaščitni pokrovček potegnite z igle povsem naravnost. Da bi preprečili usedanje vsebine, lahko brizgo nežno stresate, tako da ostane suspenzija enotna. Nežno potrckajte po brizgi, da odstranite morebitne vidne zračne mehurčke in jih iztisnite iz brizge. Rekonstituirano zdravilo Signifor je zdaj pripravljeno za **takojšnje** injiciranje.
13. Zdravilo Signifor se sme dati samo z globokim intramuskularnim injiciranjem. Mesto injiciranja obrišite z alkoholno blazinico. Iglo zabodite do konca v levi ali desni gluteus pod kotom 90°. Počasi povlecite bat in se prepričajte, da niste prebodli katere od krvnih žil (če prebodete žilo, ponovno vstavite iglo na drugem mestu). Počasi potiskajte bat navzdol, dokler brizga ni prazna. Izvlecite iglo z mesta injiciranja in aktivirajte varnostni ščitnik.
14. Aktivirajte varnostni ščitnik, da pokrije iglo, in sicer na enega od dveh prikazanih načinov:
 - bodisi pritisnite zglob varnostnega ščitnika navzdol ob trdo površino
 - ali pa zglob potisnite naprej s prstom.Ob uspešni aktivaciji lahko slišite "klik". Brizgo takoj zavržite v zbiralnik za ostre predmete.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/753/014

EU/1/12/753/015

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

24.04.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Signifor 60 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 60 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega pamoata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

Prašek: nekoliko rumenkast do rumenkast prašek.

Vehikel: bistra, brezbarvna do nekoliko rumena ali nekoliko rjava raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Signifor je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z akromegalijo, za katere kirurški poseg ni primeren oziroma pri katerih kirurški poseg ni odpravil bolezni, pri tem pa bolezen ni ustrezno urejena z zdravljenjem z drugim analogom somatostatina.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je 40 mg pasireotida vsake 4 tedne.

Odmerek se lahko zviša na največ 60 mg pri bolnikih, pri katerih koncentraciji ravnega hormona in/ali insulinu podobnega ravnega faktorja-1 (IGF-1) nista povsem urejeni po 3 mesecih zdravljenja z zdravilom Signifor v odmerku 40 mg.

Pri sumu na neželen učinek ali premočnem odzivu na zdravljenje (IGF-1 < spodnje meje normalne vrednosti) je v nekaterih primerih treba začasno znižati odmerek zdravila Signifor. Odmerek je mogoče znižati bodisi začasno ali trajno, in sicer v korakih po 20 mg.

V primeru izpuščenega odmerka zdravila Signifor je treba izpuščeni odmerek injicirati čimprej. Naslednji odmerek nato načrtujte 4 tedne po injiciranju odmerka, tako da boste spet vzpostavili normalni razpored jemanja enega odmerka na 4 tedne.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (≥ 65 let)

O uporabi zdravila Signifor pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, je na voljo le malo podatkov, vendar ti ne kažejo, da bi bilo treba pri teh bolnikih prilagajati odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem jeter (Child Pugh stopnje A) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child Pugh stopnje B) je priporočeni začetni odmerek 20 mg vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.2). Najvišji priporočeni odmerek za te bolnike je 40 mg vsake 4 tedne. Zdravila Signifor se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child Pugh stopnje C) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Signifor pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Signifor mora z globoko intramuskularno injekcijo dati usposobljen zdravstveni delavec. Suspenzijo zdravila Signifor je treba pripraviti šele tik pred dajanjem.

Nadaljnje intramuskularne injekcije je treba dajati izmenično v levo in desno glutealno mišico.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda okvara jeter (Child Pugh stopnje C).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Metabolizem glukoze

Pri zdravih prostovoljcih in bolnikih, ki so prejeli pasireotid, so pogosto poročali o spremembah ravni glukoze v krvi. Pri preiskovancih v kliničnih študijah s pasireotidom so opažali hiperglikemijo in redkeje tudi hipoglikemijo (glejte poglavje 4.8).

V dveh ključnih študijah pri bolnikih z akromegalijo so opažali višjo stopnjo in večjo pogostnost hiperglikemije pri intramuskularni uporabi zdravila Signifor kot pri uporabi primerjalnih zdravil (oktreotida za intramuskularno uporabo ali lanreotida za globoko subkutano injiciranje). V analizi združenih podatkov dveh ključnih študij je skupna pogostnost vseh s hiperglikemijo povezanih neželenih učinkov znašala 58,6 % (za vse stopnje) oziroma 9,9 % (za stopnji 3 in 4 po enotnih kriterijih za vrednotenje neželenih učinkov - Common Toxicity Criteria, CTC) pri uporabi zdravila Signifor za intramuskularno uporabo v primerjavi z 18,0 % (za vse stopnje) oziroma 1,1 % (za stopnji 3 in 4 po kriterijih CTC) pri uporabi primerjalnega zdravila. V ključni študiji z bolniki, pri katerih bolezen ni bila ustrezno urejena s katerim od drugih analogov somatostatina, je bil delež bolnikov, ki pred tem niso prejeli antidiabetikov, v času študije pa so se morali začeti zdraviti z njimi, 17,5 % v skupini z zdravilom Signifor 40 mg in 16,1 % v skupini z zdravilom Signifor 60 mg v primerjavi z 1,5 % v skupini s primerjalnim zdravilom. V ključni študiji z bolniki, ki pred tem še niso

bili zdravljeni, je delež bolnikov, ki so se morali začeti zdraviti z antidiabetiki v času študije, znašal 36 % v skupini z zdravilom Signifor v primerjavi s 4,4 % v skupini s primerjalnim zdravilom.

Pri bolnikih z akromegalijo, pri katerih se je razvila hiperglikemija, se je le-ta običajno odzvala na zdravljenje z antidiabetiki. V kliničnih študijah s pasireotidom je redko prišlo do zniževanja odmerka ali prekinitve zdravljenja s pasireotidom zaradi hiperglikemije.

Kaže, da je razvoj hiperglikemije povezan z zmanjšanim sproščanjem insulina in hormonov inkretinov (to sta glukagonu podoben peptid-1 [glucagon-like peptide-1, GLP-1] in od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid [glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP]).

Pred začetkom zdravljenja s pasireotidom je treba oceniti glikemični status (razmerje med vrednostjo glukoze v plazmi na tešče in vrednostjo hemoglobina A_{1c} [fasting plasma glucose - FPG/HbA_{1c}]). Razmerje FPG/HbA_{1c} je treba v času zdravljenja spremljati v skladu z veljavnimi smernicami. Bolnik si mora sam meriti vrednost glukoze v krvi in/ali vrednost glukoze v krvi na tešče v prvih treh mesecih zdravljenja tedensko, nato pa občasno v skladu s kliničnimi potrebami in pa v prvih štirih do šestih tednih po vsakem zvišanju odmerka. Poleg tega je treba vrednosti glukoze na tešče spremljati še 4 tedne po zaključku zdravljenja, vrednosti HbA_{1c} pa 3 mesece po zaključku zdravljenja.

Če pri bolniku, ki prejema zdravilo Signifor, pride do hiperglikemije, je priporočeno začeti z antidiabetičnim zdravljenjem oziroma prilagoditi odmerjanje antidiabetikov v skladu z veljavnimi smernicami za ukrepanje v primeru hiperglikemije. Če hiperglikemije ni mogoče odpraviti z ustreznimi zdravili, je treba odmerek zdravila Signifor znižati ali prekiniti zdravljenje z njim (glejte tudi poglavje 4.5).

Bolniki, ki imajo slabo urejeno sladkorno bolezen (opredeljeno kot vrednost HbA_{1c} >8 % ob antidiabetičnem zdravljenju), imajo lahko povečano tveganje za hudo hiperglikemijo in z njo povezane zaplete (npr. ketoacidozo). Pri bolnikih s slabo urejeno glikemijo je treba pred začetkom zdravljenja s pasireotidom in med samim zdravljenjem z njim intenzivirati zdravljenje in nadzor sladkorne bolezni.

Jetni testi

Pri bolnikih, ki so prejeli pasireotid, so pogosto opazili blago prehodno zvišanje vrednosti aminotransferaz. Redko so opazili tudi primere sočasno zvišanih vrednosti ALT (alanin-aminotransferaze) nad 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) in bilirubina nad 2-kratnik ZMN (glejte poglavje 4.8). Jetno funkcijo je priporočeno spremljati pred začetkom zdravljenja s pasireotidom za intramuskularno uporabo in po prvih dveh do treh tednih, nato pa tri mesece enkrat na mesec. Kasneje je treba jetno funkcijo določati le, če je to klinično indicirano.

Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do zvišanja vrednosti aminotransferaz, je treba te pogosto določati, dokler se vrednosti ne vrnejo na raven pred zdravljenjem. Zdravljenje s pasireotidom je treba prekiniti, če pride do ikterusa ali drugih znakov, ki nakazujejo klinično pomembno motnjo delovanja jeter, v primeru vztrajno zvišanih vrednosti AST (aspartat-aminotransferaze) ali ALT do 5-kratnika ZMN ali več ali v primeru, da so sočasno zvišane vrednosti ALT ali AST nad 3-kratnik ZMN in vrednosti bilirubina nad 2-kratnik ZMN. Po prekinitvi zdravljenja s pasireotidom je treba bolnike spremljati do normalizacije izvidov. Če obstaja domneva, da je nepravilno delovanje jeter povezano s pasireotidom, se zdravljenja ne sme ponovno uvesti.

Dogodki v povezavi s srčnožilnim sistemom

Pri uporabi pasireotida so poročali o bradikardiji (glejte poglavje 4.8). Skrbno spremljanje je priporočeno pri bolnikih z boleznimi srca in/ali z dejavniki tveganja za bradikardijo, kot so klinično pomembna bradikardija ali akutni miokardni infarkt v anamnezi, srčni blok visoke stopnje, kongestivno popuščanje srca (funkcijski razred NYHA III ali IV), nestabilna angina pectoris, obstojna ventrikularna tahikardija in ventrikularna fibrilacija. V nekaterih primerih je treba prilagoditi tudi odmerjanje zdravil, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov ali zdravil za uravnavanje elektrolitskega ravnovesja (glejte tudi poglavje 4.5).

V dveh študijah, namenjenih ugotavljanju vpliva na interval QT pri zdravih prostovoljcih, pri katerih so uporabljali subkutano formulacijo zdravila, se je pri preiskavi EKG pokazalo, da pasireotid podaljšuje interval QT. Klinični pomen tega podaljšanja ni znan. V kliničnih študijah faze III pri bolnikih z akromegalijo niso ugotovili nobenih klinično pomembnih razlik v s podaljševanjem intervala QT povezanih dogodkih, med intramuskularno uporabo pasireotida in uporabo analogov somatostatina, ki so bili uporabljeni kot primerjalno zdravilo. Vsi z intervalom QT povezani dogodki so bili prehodni in so izzveneli brez terapevtskih ukrepov.

V nobeni od kliničnih študij s pasireotidom niso opazili epizod *torsade de pointes*.

Pasireotid je treba uporabljati previdno in skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji pri bolnikih, pri katerih obstaja pomembno tveganje za podaljšanje intervala QT, kot so bolniki:

- s prirojenim sindromom dolgega intervala QT;
- z neurejeno ali s pomembno boleznijo srca, kar vključuje nedavni miokardni infarkt, kongestivno srčno popuščanje, nestabilno angino pectoris in klinično pomembno bradikardijo;
- ki jemljejo antiaritmike ali druge učinkovine, za katere je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.5);
- s hipokaliemijo in/ali hipomagneziemijo.

Izhodiščno EKG preiskavo je priporočeno izvesti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Signifor. Vpliv na interval QTc je priporočeno preveriti 21 dni po začetku zdravljenja in kasneje, kadar je klinično indicirano. Hipokaliemijo in/ali hipomagneziemijo je treba odpraviti pred uvedbo zdravila Signifor, med zdravljenjem pa je treba redno spremljati vrednosti kalija in magnezija v krvi.

Hipokortizolizem

Zdravljenje z zdravilom Signifor lahko povzroči nenadno zmanjšanje sproščanja ACTH (adrenokortikotropnega hormona). V kliničnih študijah s pasireotidom pri bolnikih z akromegalijo so poročali o redkih primerih hipokortizolizma.

Iz tega razloga je treba spremljati bolnika in ga poučiti o znakih in simptomih, ki so povezani s hipokortizolizmom (na primer šibkost, utrujenost, anoreksija, navzea, bruhanje, hipotenzija, hiperkaliemija, hiponatriemija, hipoglikemija). V primeru dokazanega hipokortizolizma je v nekaterih primerih treba začasno uvesti nadomestno eksogeno steroidno (glukokortikoidno) zdravljenje in/ali znižati oziroma prekiniti odmerjanje zdravila Signifor.

Žolčnik in z njim povezani dogodki

Holelitiaza je že znan neželeni učinek pri dolgotrajni uporabi analogov somatostatina in o njej so v kliničnih študijah s pasireotidom pogosto poročali (glejte poglavje 4.8). Iz tega razloga je priporočeno opraviti ultrazvočni pregled žolčnika pred začetkom zdravljenja z zdravilom Signifor, v času zdravljenja pa v 6- do 12-mesečnih intervalih. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Signifor, je prisotnost žolčnih kamnov večinoma asimptomatska, simptomatske žolčne kamne pa je treba zdraviti v skladu s klinično prakso.

Hormoni hipofize

Farmakološko delovanje pasireotida posnema delovanje somatostatina, zato poleg zaviranja ravnega hormona in/ali insulinu podobnega ravnega faktorja-1 (IGF-1) ni mogoče izključiti zaviranja drugih hormonov hipofize. Iz tega razloga velja razmisliti o spremljanju delovanja hipofize (na primer o določanju vrednosti tirotropina (TSH)/prostega tiroksina (T₄), ACTH/kortizola), in sicer pred in občasno med zdravljenjem z zdravilom Signifor, v skladu s kliničnimi potrebami.

Vpliv na plodnost pri ženskah

Znižanje koncentracije ravnega hormona in normalizacija koncentracije insulinu podobnega ravnega faktorja-1 (IGF-1) zaradi zdravljenja bi ženskim bolnicam z akromegalijo lahko povrnilo plodnost. Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z zdravilom Signifor uporabljajo primerno kontracepcijo, če je to potrebno (glejte poglavje 4.6).

Motnje strjevanja krvi

V klinične študije s pasireotidom niso bili vključeni bolniki s pomembno zvišanimi vrednostmi protrombinskega časa (PČ) in parcialnega tromboplastinskega časa (PTČ) ter bolniki, ki so prejeli zdravila proti strjevanju krvi (derivate kumarina ali heparina), saj varnost sočasne uporabe s takimi antikoagulantni ni bila potrjena. Če se sočasni uporabi zdravila Signifor za intramuskularno uporabo in antikoagulantov, ki so derivati kumarina ali heparina, ni mogoče izogniti, je treba bolnike redno spremljati glede sprememb koagulacijskih parametrov (PČ in PTČ) in ustrezno prilagajati odmerke antikoagulantov.

Okvara ledvic

Zaradi povečane izpostavljenosti nevezanemu zdravilu je treba zdravilo Signifor uporabljati previdno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpovedjo (glejte poglavje 5.2).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni, da je "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Predvidene farmakokinetične interakcije, ki bi lahko vplivale na pasireotid

Učinek verapamila, ki je zaviralec P-gp (P-glikoproteina), na farmakokinetiko subkutano apliciranega pasireotida so preverjali v študiji medsebojnega delovanja zdravil na zdravih prostovoljcih. Sprememb v farmakokinetiki pasireotida (v stopnji ali obsegu izpostavljenosti) niso opazili.

Predvidene farmakokinetične interakcije, ki bi lahko vplivale na druga zdravila

Pasireotid lahko zmanjša relativno biološko uporabnost ciklosporina. Pri sočasni uporabi pasireotida in ciklosporina je v nekaterih primerih treba prilagoditi odmerek ciklosporina za vzdrževanje njegove terapevtske ravni.

Predvidene farmakodinamične interakcije

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Pasireotid je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki podaljšujejo interval QT, kot so antiaritmiki razreda Ia (na primer kinidin, prokainamid, dizopiramid), antiaritmiki razreda III (na primer amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), določeni antibiotiki (intravenski eritromicin, injekcija pentamidina, klaritromicin, moksifloksacin), določeni antipsihotiki (na primer klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon), določeni antihistaminiki (na primer terfenadin, astemizol, mizolastin), antimalariki (na primer klorokin, halofantrin, lumefantrin), določeni antimikotiki (ketokonazol, z izjemo ketokonazola v šamponu) (glejte tudi poglavje 4.4).

Zdravila, ki povzročajo bradikardijo

Pri bolnikih, ki prejemajo pasireotid sočasno z zdravili, ki povzročajo bradikardijo, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (na primer metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), zaviralci acetilholinesteraze (rivastigmin, fizostigmin), določeni zaviralci kalcijevih kanalčkov (na primer verapamil, diltiazem, bepridil) in določeni antiaritmiki, je treba klinično spremljati frekvenco srčnega utripa, zlasti na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Insulin in antidiabetiki

V nekaterih primerih je pri sočasni uporabi s pasireotidom treba prilagoditi odmerjanje (zvišati ali znižati odmerke) insulina in antidiabetičnih zdravil (na primer metformina, liraglutida, vildagliptina, nateglinida) (glejte tudi poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi pasireotida pri nosečnicah je malo. Študije na živalih, v katerih so pasireotid odmerjali subkutano, so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pasireotida ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se pasireotid izloča v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri podganah, ki so jim pasireotid odmerjali subkutano, kažejo na izločanje pasireotida v mleko (glejte poglavje 5.3). Med zdravljenjem z zdravilom Signifor je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študije na podganah, v katerih so pasireotid odmerjali subkutano, so pokazale vpliv na reproduktivne parametre samic (glejte poglavje 5.3). Klinična pomembnost teh učinkov pri ljudeh ni znana.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Signifor nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati previdnost pri vožnji ali upravljanju s stroji, če so med zdravljenjem z zdravilom Signifor utrujeni, omotični ali imajo glavobol.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Ocena varnosti temelji na študijah faze I, II in III pri 491 bolnikih z akromegalijo, ki so prejeli pasireotid (419 bolnikov je prejelo pasireotid za intramuskularno uporabo in 72 pasireotid za subkutano uporabo). Varnostni profil zdravila Signifor za intramuskularno uporabo je bil podoben kot pri drugih zdravilih iz skupine analogov somatostatina, z izjemo povečane stopnje in pogostnosti hiperglikemije, ki so jo opazili pri intramuskularni uporabi pasireotida.

Po podatkih o varnosti, združenih iz študij faze III z oznakama C2305 in C2402, so bili najpogostejši (s pogostnostjo $\geq 1/10$) naslednji neželeni učinki (navedeni po pogostnosti): diareja (najpogostejši neželeni učinek v študiji C2305), holelitiaza, hiperglikemija (najpogostejši neželeni učinek v študiji C2402) in sladkorna bolezen. Stopnji neželenih učinkov 3 in 4 po kriterijih CTC sta bili najpogosteje povezani s hiperglikemijo.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

V preglednici 1 so prikazani združeni podatki o neželenih učinkih, do katerih je prišlo do vnaprej določenega datuma za analizo podatkov študij C2305 in C2402. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih v skladu s klasifikacijo MedDRA. V posamezni skupini organskega sistema so neželeni učinki navedeni po pogostnosti. V vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Preglednica 1 Neželeni učinki pasireotida za intramuskularno uporabo v dveh študijah faze III pri bolnikih z akromegalijo po prednostnih izrazih

Organski sistem	zelo pogosti ($\geq 1/10$)	pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija	
Bolezni endokrinega sistema		adrenalna insuficienca*	
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija, sladkorna bolezen	sladkorna bolezen tipa 2, motena toleranca za glukozo	
Bolezni živčevja		glavobol, omotičnost	
Srčne bolezni		sinusna bradikardija**, podaljšanje intervala QT	
Bolezni prebavil	diareja	navzea, napihnjenost trebuha, bolečine v trebuhu	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	holelitiaza		
Bolezni kože in podkožja		izpadanje las	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcija na mestu injiciranja***	
Preiskave		zvišana vrednost glikiranega hemoglobina, zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost glukoze v krvi, zvišana vrednost kreatin-kinaze v krvi	zvišana vrednost amilaze
<p>* Adrenalna insuficienca vključuje naslednja prednostna izraza: adrenalna insuficienca in znižana vrednost kortizola v krvi.</p> <p>** Sinusna bradikardija vključuje naslednja prednostna izraza: bradikardija in sinusna bradikardija.</p> <p>*** Reakcija na mestu injiciranja vključuje naslednje prednostne izraze: bolečina na mestu injiciranja, vozliček na mestu injiciranja, neprijeten občutek na mestu injiciranja, podplutba na mestu injiciranja, srbenje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja in oteklina na mestu injiciranja.</p>			

Opis izbranih neželenih učinkov

Motnje metabolizma glukoze

Izmed patoloških laboratorijskih izvidov stopnje 3/4 so v dveh študijah faze III največkrat poročali o zvišani vrednosti glukoze v krvi na tešče. V študiji C2305 so o stopnji 3 zvišanja vrednosti glukoze v krvi na tešče poročali pri 9,7 % bolnikov z akromegalijo, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo, in pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli oktreotid za intramuskularno uporabo. O stopnji 4 so poročali pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo, in 0 % bolnikov, ki so prejeli oktreotid za intramuskularno uporabo. V študiji C2402 so o stopnji 3 zvišanja vrednosti glukoze v krvi na tešče poročali pri 14,3 % oziroma 17,7 % bolnikov z akromegalijo, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo v odmerku 40 mg oziroma v odmerku 60 mg, in pri nobenem od bolnikov iz aktivne kontrolne skupine. Pri dveh bolnikih, ki pred tem še nista bila zdravljeni, so poročali o pojavu nujnih stanj zaradi hiperglikemije (diabetični ketoacidozi in diabetični hiperglikemični komi) po zvišanju odmerka pasireotida na 60 mg; v enem primeru je šlo za bolnika z nezdravljeno hiperglikemijo in $HbA_{1c} > 8\%$ pred začetkom zdravljenja s pasireotidom in v drugem primeru za bolnika z nezdravljeno hiperglikemijo in s koncentracijo glukoze na tešče 359 mg/dl. V obeh študijah sta povprečna vrednost glukoze v krvi na tešče in povprečna vrednost HbA_{1c} dosegli najvišje vrednosti v prvih treh mesecih zdravljenja s pasireotidom za intramuskularno uporabo. Pri bolnikih, ki pred tem še niso bili zdravljeni (študija C2305), je bilo povprečno absolutno zvišanje vrednosti glukoze v krvi na tešče in vrednosti HbA_{1c} približno enako pri večini načrtovanih meritev pri vseh bolnikih, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo, ne glede na izhodiščne vrednosti.

Zvišanje vrednosti glukoze v krvi na tešče in vrednosti HbA_{1c} , ki so ga opazili pri zdravljenju s pasireotidom za intramuskularno uporabo, je po prekinitvi zdravljenja izzvenelo.

Pri bolnikih, ki prejema zdravilo Signifor, je priporočeno spremljanje vrednosti glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Bolezni prebavil

Pri uporabi zdravila Signifor so pogosto poročali o boleznih prebavil. Ti učinki so bili običajno nizke stopnje, zdravstveni posegi pa zaradi njih niso bili potrebni in so se z nadaljevanjem zdravljenja izboljšali. Pri bolnikih, pri katerih bolezen ni bila ustrezno urejena, so bolezni prebavil opazili manj pogosto kot pri bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni.

Reakcije na mestu injiciranja

V študijah faze III so bile vse reakcije na mestu injiciranja (na primer bolečina na mestu injiciranja in neprijeten občutek na mestu injiciranja) stopnje 1 ali 2 in primerljive med bolniki, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo, in tistimi, ki so prejeli oktreotid za intramuskularno uporabo. Pogostnost takih dogodkov je bila največja v prvih 3 mesecih zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih bolezen ni bila ustrezno urejena, so bili neželeni učinki, povezani z reakcijo na mestu injiciranja, manj pogosti kot pri bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni.

Podaljšanje intervala QT

V študiji C2305 je bil delež bolnikov, pri katerih je na novo prišlo do pomembnega podaljšanja intervalov QT/QTc, približno enak v skupini bolnikov s pasireotidom za intramuskularno uporabo in v skupini bolnikov z oktreotidom za intramuskularno uporabo v času do navzkrižne zamenjave študijskih zdravil. Opaznih izrednih vrednosti je bilo pri tem le malo. Interval QTcF pri nobenem od bolnikov ni bil daljši od 500 ms. O intervalu QTcF, daljšem od 480 ms so poročali pri 3 bolnikih iz skupine s pasireotidom za intramuskularno uporabo in pri 2 bolnikih iz skupine z oktreotidom za intramuskularno uporabo. O podaljšanju intervala QTcF za več kot 60 ms od izhodiščne vrednosti so za zgoraj navedeni skupini poročali pri 2 bolnikih v primerjavi z enim. V študiji C2402 je bila edina opazna izredna vrednost trajanje intervala QTcF več kot 480 ms pri enem bolniku iz skupine s pasireotidom za intramuskularno uporabo v odmerku 40 mg.

Jetrni encimi

Pri uporabi analogov somatostatina so poročali o prehodnem zvišanju vrednosti jetrnih encimov, kar so opažali tudi pri zdravih osebah in bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli pasireotid. Zvišanja vrednosti jetrnih encimov so bila večinoma asimptomatska in nizke stopnje ter so z nadaljevanjem zdravljenja povsem izzvenela. Pri zdravljenju s subkutano obliko zdravila so opažali nekaj primerov sočasno zvišanih vrednosti ALT nad 3-kratnik ZMN in vrednosti bilirubina nad 2-kratnik ZMN, česar pa niso opažali pri bolnikih z akromegalijo, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo. V vseh opaženih primerih so sočasno zvišanje vrednosti ugotovili v prvih desetih dneh zdravljenja. Po prekinitvi zdravljenja so bolniki okrevali brez kliničnih posledic, izvidi testov jetrne funkcije pa so se vrnil na izhodiščne vrednosti.

Pred in med zdravljenjem z zdravilom Signifor je priporočeno spremljanje vrednosti jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4), in sicer v skladu s kliničnimi potrebami.

Encimi trebušne slinavke

Pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli pasireotid, so opažali asimptomatsko zvišanje vrednosti lipaze in amilaze. Zvišanja so bila večinoma nizke stopnje in so z nadaljevanjem zdravljenja povsem izzvenela. Vnetje trebušne slinavke je možen neželeni učinek pri uporabi analogov somatostatina, in sicer zaradi povezave med holelitiazio in akutnim vnetjem trebušne slinavke.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočeno začeti z ustreznim podpornim zdravljenjem v skladu z bolnikovim kliničnim stanjem, dokler simptomi niso odpravljeni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hipofizni in hipotalamični hormoni in analogi, analogi somatostatina, oznaka ATC: H01CB05

Mehanizem delovanja

Pasireotid je cikloheksapeptid, analog somatostatina za injiciranje. Podobno kot naravni peptidni hormoni somatostatin-14 in somatostatin-28 (ki ju imenujemo tudi sproščanje somatotropina zavirajoči hormon [angl. somatotropin release inhibiting factor, SRIF]) in drugi analogi somatostatina tudi pasireotid izraža svojo farmakološko aktivnost z vezavo na receptorje za somatostatin. Pri človeku je znanih pet podvrst receptorjev za somatostatin: hsst1, 2, 3, 4 in 5. V normalnih fizioloških pogojih se te podvrste receptorjev izražajo v različnih tkivih. Analogi somatostatina se različno močno vežejo na receptorje hsst (glejte preglednico 2). Pasireotid se z veliko afiniteto veže na štiri od petih receptorjev hsst.

Preglednica 2 **Vezavne afinitete somatostatina (SRIF-14), pasireotida, oktreotida in lanreotida za pet humanih podvrst receptorjev za somatostatin (hsst1-5)**

učinkovina	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
somatostatin (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
pasireotid	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>100	0,16±0,01
oktreotid	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1.000	6,3±1,0
lanreotid	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Rezultati so navedeni kot povprečna vrednost ± standardna napaka ocene povprečja (SEM) vrednosti IC₅₀ in izraženi v nmol/l.

Farmakodinamični učinki

Receptorji za somatostatin se izražajo v mnogih tkivih, zlasti v nevroendokrinih tumorjih, v katerih se prekomerno sproščajo hormoni, vključno z rastnim hormonom pri akromegaliji.

Zaradi širokega profila vezave na receptorje za somatostatin lahko pasireotid stimulira tako receptorje podvrste hsst2 kot podvrste hsst5, ki so pomembni za zaviranje sproščanja rastnega hormona in faktorja IGF-1, zato je pasireotid lahko učinkovit pri zdravljenju akromegalije.

Metabolizem glukoze

V randomizirani, dvojno slepi študiji mehanizma delovanja, ki so jo izvajali pri zdravih prostovoljcih, je pri uporabi pasireotida za subkutano uporabo v odmerkih 0,6 mg in 0,9 mg dvakrat na dan do hiperglikemije prišlo zaradi pomembno zmanjšane sproščanja insulina in inkretinov (to je glukagonu podobnega peptida-1 [*glucagon-like peptide-1*, GLP-1] in od glukoze odvisnega inzulinotropnega polipeptida [*glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP]). Pasireotid ni vplival na občutljivost za insulin.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost pasireotida za intramuskularno uporabo so dokazali v dveh multicentričnih študijah faze III.

Študija C2402, bolniki, pri katerih bolezen ni bila ustrezno urejena

Študija C2402 je bila multicentrična, randomizirana študija faze III s tremi vzporednimi skupinami z dvojno slepim zdravljenjem s pasireotidom za intramuskularno uporabo v odmerku 40 mg oziroma 60 mg v primerjavi z odprtim zdravljenjem z oktreotidom za intramuskularno uporabo v odmerku 30 mg ali z lanreotidom za globoko subkutano injiciranje v odmerku 120 mg pri bolnikih, pri katerih akromegalija ni bila ustrezno urejena. Skupno so 198 bolnikov randomizirali tako, da so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo v odmerku 40 mg (n=65), pasireotid za intramuskularno uporabo v odmerku 60 mg (n=65) ali primerjalno zdravilo (n=68). Zdravili so 192 bolnikov. Osnovno fazo v študiji (24 tednov) je zaključilo skupno 181 bolnikov.

Bolniki z neustrezno urejeno boleznijo so bili v študiji C2402 opredeljeni kot bolniki s povprečno koncentracijo ravnega hormona v 5-točkovnem profilu, izmerjenem v 2 urah, $>2,5 \mu\text{g/l}$ in z na spol in starost prilagojeno koncentracijo faktorja IGF-1, ki presega 1,3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ($>1,3 \times \text{ZMN}$). Bolniki so morali biti pred randomizacijo najmanj 6 mesecev zdravljeni z najvišjimi indiciranimi odmerki oktreotida za intramuskularno uporabo (30 mg) ali lanreotida za globoko subkutano injiciranje (120 mg). Tri četrtine bolnikov je predhodno prejelo oktreotid za intramuskularno uporabo, ena četrtina pa lanreotid za globoko subkutano injiciranje. Približno polovica teh bolnikov je predhodno zaradi akromegalije poleg analogov somatostatina prejela tudi druga zdravila. Dve tretjini bolnikov sta predhodno že prestali kirurški poseg. Povprečne izhodiščne koncentracije ravnega hormona v skupinah z odmerkom 40 mg, 60 mg oziroma s primerjalnim zdravilom so bile $17,6 \mu\text{g/l}$, $12,1 \mu\text{g/l}$ oziroma $9,5 \mu\text{g/l}$. Povprečne izhodiščne koncentracije faktorja IGF-1 so bile 2,6, 2,8 oziroma 2,9 x ZMN.

Primarni cilj opazovanja je bila primerjava deležev bolnikov, ki dosežejo urejenost biokemijskih parametrov (ki je opredeljena s povprečno vrednostjo ravnega hormona $<2,5 \mu\text{g/l}$ in z normalizacijo na spol in starost prilagojene koncentracije faktorja IGF-1) po 24 tednih zdravljenja s pasireotidom za intramuskularno uporabo v odmerku 40 mg oziroma 60 mg v primerjavi z nadaljevanjem zdravljenja s primerjalnim zdravilom (z oktreotidom za intramuskularno uporabo v odmerku 30 mg oziroma z lanreotidom za globoko subkutano injiciranje v odmerku 120 mg). Primarni cilj opazovanja glede učinkovitosti je bil dosežen pri obeh odmerkih pasireotida za intramuskularno uporabo. Pri intramuskularni uporabi pasireotida v odmerku 40 mg oziroma 60 mg sta bila po 24 tednih deleža bolnikov, ki so dosegli urejenost biokemijskih parametrov, 15,4 % (vrednost $p = 0,0006$) in 20,0 % (vrednost $p < 0,0001$) v primerjavi z 0 % v skupini s primerjalnim zdravilom (preglednica 3).

Preglednica 3 Glavni rezultati po 24 tednih (študija C2402)

	Signifor intramuskularna uporaba 40 mg N=65 n (%), vrednost p	Signifor intramuskularna uporaba 60 mg N=65 n (%), vrednost p	primerjalno zdravilo N=68 n (%)
rastni hormon $<2,5 \mu\text{g/l}$ in normalizacija IGF-1*	10 (15,4 %), $p=0,0006$	13 (20,0 %), $p<0,0001$	0 (0 %)
normalizacija IGF-1	16 (24,6 %), $p<0,0001$	17 (26,2 %), $p<0,0001$	0 (0 %)
rastni hormon $<2,5 \mu\text{g/l}$	23 (35,4 %)-	28 (43,1 %)-	9 (13,2 %)

* primarni cilj opazovanja (bolniki z vrednostjo faktorja IGF-1 pod spodnjo mejo normalnih vrednosti (SMN) niso veljali za "bolnike z odzivom")

Pri bolnikih, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo in pri katerih so opazili znižanje vrednosti ravnega hormona in faktorja IGF-1, je do teh sprememb prišlo v prvih 3 mesecih zdravljenja, ohranile pa so se tudi do konca 24. tedna zdravljenja.

Deleži bolnikov z zmanjšanjem tumorja hipofize oziroma brez spremembe velikosti tumorja po 24 tednih so bili 81,0 % oziroma 70,3 % pri intramuskularni uporabi pasireotida v odmerku 40 mg oziroma 60 mg in 50,0 % pri uporabi primerjalnega zdravila. Poleg tega je do zmanjšanja tumorja za najmanj 25 % prišlo pri večjem deležu bolnikov, ki so prejeli pasireotid za intramuskularno uporabo (18,5 % pri odmerku 40 mg in 10,8 % pri odmerku 60 mg) kot pri bolnikih s primerjalnim zdravilom (1,5 %).

Z zdravjem povezana kakovost življenja, ki so jo ocenjevali s pomočjo vprašalnika AcroQol, se je statistično značilno izboljšala od izhodišča do konca 24. tedna, in sicer v skupini z odmerkom 60 mg pri oceni telesnega počutja, oceni psihičnega počutja in videza ter pri skupni oceni, v skupini z odmerkom 40 mg pa pri oceni telesnega počutja. Tovrstne spremembe niso dosegle statistične značilnosti v skupinah z oktreotidom za intramuskularno uporabo oziroma z lanreotidom za globoko subkutano injiciranje. Tudi razlika v obsegu izboljšanja do konca 24. tedna med študijskimi skupinami ni dosegla statistične značilnosti.

Študija C2305, bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni

Multicentrično, randomizirano, slepo študijo faze III so izvajali za presojo varnosti in učinkovitosti intramuskularne uporabe pasireotida v primerjavi z intramuskularno uporabo oktreotida pri bolnikih z aktivno akromegalijo, ki predhodno še niso bili zdravljeni. Skupno so randomizirali in zdravili 358 bolnikov. Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 v eno od dveh študijskih skupin, obe sta bili stratificirani na naslednji dve kategoriji: 1. bolniki, ki so prestali eno ali več operacij hipofize, niso pa prejeli zdravil, in 2. novo odkriti bolniki, ki imajo na magnetnoresonančnem (MR) posnetku viden adenom hipofize in so odklonili operacijo hipofize ali je taka operacija za njih kontraindicirana.

V obeh študijskih skupinah so bili izhodiščni demografski podatki in karakteristike bolezni približno enako razporejeni. V skupini z intramuskularno uporabo pasireotida je bilo 59,7 % bolnikov brez predhodne operacije hipofize (novo odkritih bolnikov), medtem ko je bilo v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida takih bolnikov 56 %.

Začetni odmerek intramuskularnega pasireotida je bil 40 mg, intramuskularnega oktreotida pa 20 mg. Za boljšo učinkovitost je bilo po presoji raziskovalca mogoče zvišati odmerke po treh in po šestih mesecih zdravljenja, če so bili biokemijski parametri ustrezni: povprečna vrednost ravnega hormona najmanj 2,5 µg/l in/ali povprečna vrednost faktorja IGF-1 >ZMN (glede na starost in spol). Najvišji dovoljeni odmerek je bil 60 mg za pasireotid za intramuskularno uporabo in 30 mg za oktreotid za intramuskularno uporabo.

Primarni cilj opazovanja glede učinkovitosti je bil delež bolnikov z znižanjem povprečne koncentracije ravnega hormona na $<2,5 \mu\text{g/l}$ in normalizacijo vrednosti faktorja IGF-1 v okvir normalnih vrednosti (glede na starost in spol) po 12 mesecih. Primarni cilj opazovanja je bil dosežen; delež bolnikov, ki so dosegli biokemijsko urejenost, je bil 31,3 % pri intramuskularni uporabi pasireotida in 19,2 % pri intramuskularni uporabi oktreotida, in sicer s statistično značilno boljšim rezultatom pri intramuskularni uporabi pasireotida (vrednost $p = 0,007$) (preglednica 4).

Preglednica 4 Glavni rezultati po 12 mesecih - študija faze III pri bolnikih z akromegalijo

	pasireotid intramuskularna uporaba n (%) N=176	oktreotid intramuskularna uporaba n (%) N=182	vrednost p
rastni hormon $<2,5 \mu\text{g/l}$ in normalizacija IGF-1*	31,3 %	19,2 %	$p=0,007$
rastni hormon $<2,5 \mu\text{g/l}$ in IGF-1 \leq ZMN	35,8 %	20,9 %	-
normalizacija vrednosti IGF-1	38,6 %	23,6 %	$p=0,002$
rastni hormon $<2,5 \mu\text{g/l}$	48,3 %	51,6 %	$p=0,536$

* primarni cilj opazovanja (bolniki z vrednostjo faktorja IGF-1 pod spodnjo mejo normalnih vrednosti (SMN) niso veljali za "bolnike z odzivom")

ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti

Biokemijsko urejenost v zgodnjem poteku študije (po 3 mesecih) so bolniki v večjem deležu dosegli v skupini z intramuskularno uporabo pasireotida kot v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida (30,1 % v primerjavi z 21,4 %), ohranili pa so jo pri vseh nadaljnjih meritvah v osnovni fazi študije.

Po 12 mesecih je bilo zmanjšanje tumorja primerljivo v obeh študijskih skupinah ter med bolniki s predhodno operacijo hipofize oziroma brez nje. Delež bolnikov z zmanjšanjem tumorske mase za več kot 20 % je bil po 12 mesecih 80,8 % v skupini z intramuskularno uporabo pasireotida in 77,4 % v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida.

Z zdravjem povezana kakovost življenja, ki so jo ocenjevali s pomočjo vprašalnika AcroQol, se je v obeh študijskih skupinah statistično značilno izboljšala do konca 12. meseca pri oceni telesnega počutja, oceni psihičnega počutja in videza ter pri skupni oceni. Povprečno izboljšanje od izhodiščnih vrednosti je bilo večje v skupini z intramuskularno uporabo pasireotida kot v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida, vendar razlika med njima ni bila statistično značilna.

Faza podaljšanja

Po zaključku osnovne faze so bolnikom, ki so dosegli biokemijsko urejenost ali jim je zdravljenje po oceni raziskovalca koristilo na drug način, omogočili, da so zdravljenje nadaljevali še v fazi podaljšanja, in sicer z zdravilom, ki jim je bilo z randomizacijo dodeljeno na začetku.

V fazi podaljšanja je 74 bolnikov še naprej prejelo pasireotid za intramuskularno uporabo, 46 bolnikov pa je nadaljevalo zdravljenje z oktreotidom za intramuskularno uporabo. Po 25 mesecih je biokemijsko urejenost bolezni doseglo 48,6 % bolnikov (36/74) v skupini z intramuskularno uporabo pasireotida in 45,7 % bolnikov (21/46) v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida. Odstotek bolnikov s povprečno koncentracijo ravnega hormona $<2,5 \mu\text{g/l}$ in z normalizacijo vrednosti faktorja IGF-1 pri isti meritvi je bil primerljiv v obeh študijskih skupinah.

V fazi podaljšanja se je pri bolnikih tumorska masa še naprej zmanjševala.

Faza po navzkrižni zamenjavi zdravila

Po zaključku osnovne faze so bolnikom, pri katerih ni prišlo do ustreznega odziva na začetno zdravljenje, omogočili, da so zamenjali zdravilo. 81 bolnikov je prešlo z intramuskularne uporabe oktreotida na intramuskularno uporabo pasireotida, 38 bolnikov pa je prešlo z intramuskularne uporabe pasireotida na intramuskularno uporabo oktreotida.

Dvanajst mesecev po navzkrižni zamenjavi zdravila je biokemijsko urejenost boleznimi doseglo 17,3 % bolnikov (14/81) v skupini z intramuskularno uporabo pasireotida in 0 % bolnikov (0/38) v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida. Odstotek bolnikov, ki so dosegli biokemijsko urejenost, je vključno z bolniki, pri katerih je bila vrednost faktorja IGF-1 pod spodnjo mejo normalnih vrednosti, znašal 25,9 % v skupini z intramuskularno uporabo pasireotida in 0 % v skupini z intramuskularno uporabo oktreotida.

V obeh študijskih skupinah so 12 mesecev po navzkrižni zamenjavi zdravila opazili nadaljnje zmanjšanje tumorske mase, ki je bilo večje pri bolnikih, ki so prešli na intramuskularno uporabo pasireotida (-24,7 %), kot pri bolnikih, ki so prešli na intramuskularno uporabo oktreotida (-17,9 %).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Signifor za vse podskupine pediatrične populacije pri akromegaliji in hipofiznem gigantizmu (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Relativna biološka uporabnost pasireotida za intramuskularno uporabo v celoti dosega biološko uporabnost pasireotida pri subkutani uporabi. Študij za vrednotenje biološke uporabnosti pasireotida pri ljudeh niso izvajali.

Porazdelitev

Pri zdravih prostovoljcih se pasireotid za intramuskularno uporabo obsežno porazdeli z velikim navideznim volumnom porazdelitve ($V_z/F > 100$ litrov). Porazdelitev med krvnimi celicami in plazmo ni odvisna od koncentracije zdravila in kaže, da se pasireotid porazdeli predvsem v plazmi (91 %). Vezava na proteine v plazmi je zmerina (88 %) in ni odvisna od koncentracije.

Po podatkih raziskav *in vitro* kaže, da je pasireotid substrat izlivnega prenašalca P-gp (P-glikoproteina). Po podatkih raziskav *in vitro* pasireotid ni niti substrat izlivnega prenašalca BCRP (proteina rezistence raka dojke; angl. breast cancer resistance protein) niti substrat privzemnih prenašalcev OCT1 (prenašalca organskih kationov 1, angl. organic cation transporter 1) in OATP (prenašalnega polipeptida za organske anione, angl. organic anion-transporting polypeptide) 1B1, 1B3 in 2B1. Pasireotid na ravni terapevtskih odmerkov prav tako ni zaviralec UGT1A1, OATP1B1 ali 1B3, OAT1 ali OAT3, OCT1 ali OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 in BSEP.

Biotransformacija

Pasireotid je metabolično zelo stabilen in podatki raziskav *in vitro* kažejo, da ni substrat, zaviralec ali induktor CYP450. Pri zdravih prostovoljcih je pasireotid mogoče najti v plazmi, urinu in blatu pretežno v nespremenjeni obliki.

Izločanje

Pasireotid se izloča predvsem preko jeter (z biliarno ekskrecijo) in v majhnem obsegu tudi preko ledvic. V študiji ADME pri ljudeh so skupno $55,9 \pm 6,63$ % radioaktivno označenega subkutanega odmerka pasireotida prestregli v prvih 10 dneh po odmerjanju, kar vključuje $48,3 \pm 8,16$ % radioaktivno označenega odmerka v blatu in $7,63 \pm 2,03$ % v urinu.

Navidezni očistek (CL/F) pasireotida za intramuskularno uporabo je pri zdravih prostovoljcih v povprečju 4,5-8,5 l/h.

Linearnost in časovna odvisnost

Pasireotid za intramuskularno uporabo doseže stanje farmakokinetičnega dinamičnega ravnovesja po treh mesecih. Pri bolnikih z akromegalijo je po več mesečnih odmerkih farmakokinetična izpostavljenost pasireotidu za intramuskularno uporabo približno sorazmerna z višino odmerka v okviru odmerjanja od 20 mg do 60 mg vsake 4 tedne.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Študij pri pediatričnih bolnikih niso izvajali.

Bolniki z okvaro ledvic

Izločanje preko ledvic pri človeku le malo prispeva k izločanju pasireotida. V klinični študiji z enkratnim subkutanem odmerkom 900 µg pasireotida pri osebah z okvaro ledvic, okvara blage, zmerno ali hude stopnje ali končna odpoved ledvic ni pomembno vplivala na izpostavljenost celotnemu pasireotidu v plazmi. Povečana pa je bila izpostavljenost nevezanemu pasireotidu pri osebah z okvaro ledvic (blaga okvara: 33 %, zmerna okvara: 25 %, huda okvara: 99 %, končna odpoved ledvic: 143 %) glede na kontrolo.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli nobene klinične študije s pasireotidom za intramuskularno uporabo. V kliničnih študijah enkratnega subkutanega odmerka pasireotida pri osebah z okvaro jetrne funkcije so ugotovili statistično značilne razlike pri osebah z zmerno oziroma s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razredov B in C). Pri osebah z zmerno oziroma s hudo okvaro jeter je bila AUC_{inf} povečana za 60 % oziroma za 79 %, C_{max} zvišana za 67 % oziroma za 69 %, očistek CL/F pa je bil znižan za 37 % oziroma za 44 %.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z akromegalijo so ugotovili, da starost kot sospremenljivka ni pomembna.

Demografski podatki

Analiza populacijske farmakokinetike pasireotida za intramuskularno uporabo kaže, da rasa ne vpliva na farmakokinetične parametre. V študiji z bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni, je farmakokinetična izpostavljenost zdravilu nekoliko korelirala s telesno maso, kar pa ne velja za študijo z bolniki, pri katerih bolezen ni bila ustrezno urejena. Pri ženskah z akromegalijo je bila izpostavljenost zdravilu za 32 % oziroma za 51 % večja kot pri moških v študiji z bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni, oziroma v študiji z bolniki, pri katerih bolezen ni bila ustrezno urejena. Navedene razlike v izpostavljenosti zdravilu nimajo kliničnega pomena glede na podatke o učinkovitosti in varnosti zdravila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti iz študij s pasireotidom za subkutano uporabo ne kažejo posebnega tveganja za človeka na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala. Poleg tega so izvedli še študije prenosljivosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih s pasireotidom za intramuskularno uporabo. Učinki, ki so jih opazili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, so bili večinoma reverzibilni in jih je bilo mogoče pripisati farmakološkemu delovanju pasireotida. V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenostih, ki so dovolj presegle največjo izpostavljenost pri človeku, tako da pomen teh učinkov za klinično uporabo skorajda ni pomemben.

Pasireotid, ki so ga odmerjali subkutano, ni vplival na plodnost samcev pri podganah, je pa pri samicah v skladu s farmakologijo pasireotida prišlo do nepravilnih ciklov oziroma do njihove odsotnosti (do acikličnosti) in do zmanjšane števila rumenih telesc ter nidacijskih mest. Pri podganah in kuncih so pri odmerkih, ki so bili toksični za mater, opazili toksično delovanje na zarodek, teratogenega potenciala pa niso odkrili. V študiji pre- in postnatalnega obdobja pri podganah pasireotid ni vplival na popadke in porod, je pa povzročil manjši zaostanek v razvoju uhljev in zmanjšano telesno maso mladičev.

Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje pasireotida v mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50-60:40-50)
poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50:50)

Vehikel

natrijev karmelozat
manitol
poloksamer 188
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Posamična pakiranja obsegajo eno (stekleno) vialo rjavkaste barve z gumijasto zaporko (iz klorobutilne gume), ki vsebuje prašek za suspenzijo za injiciranje, in eno brezbarvno (stekleno) napolnjeno injekcijsko brizgo z batnim tesnilom in zaviralom (iz klorobutilne gume), ki vsebuje vehikel. Viala in brizga sta pakirani v neprodušno zaprtem pretisnem omotu skupaj z enim adapterjem za vialo in eno varno oblikovano iglo za injiciranje.

Skupna pakiranja obsegajo 3 vmesne škatle, od katerih vsaka vsebuje: eno (stekleno) vialo rjavkaste barve z gumijasto zaporko (iz klorobutilne gume), ki vsebuje prašek za suspenzijo za injiciranje, in eno brezbarvno (stekleno) napolnjeno injekcijsko brizgo z batnim tesnilom in zaviralom (iz klorobutilne gume), ki vsebuje vehikel. Viala in brizga sta pakirani v neprodušno zaprtem pretisnem omotu skupaj z enim adapterjem za vialo in eno varno oblikovano iglo za injiciranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija zdravila Signifor vključuje dva kritična koraka. **Če ju ne izvedete pravilno, se lahko zgodi, da zdravila z injiciranjem ne boste odmerili pravilno.**

- **Komplet za injiciranje se mora ogreti na sobno temperaturo.** Komplet za injiciranje vzemite iz hladilnika in ga pred rekonstituiranjem pustite na sobni temperaturi najmanj 30 minut, vendar ne več kot 24 ur.
- Po dodajanju vehikla **vialo zmerno stresajte** najmanj 30 sekund, **dokler ne nastane enotna suspenzija.**

Komplet za injiciranje obsega:

- a eno vialo, ki vsebuje prašek
- b eno napolnjeno injekcijsko brizgo, ki vsebuje vehikel
- c en adapter za vialo za rekonstitucijo zdravila
- d eno iglo za injiciranje (20G x 1,5") z varnostnim ščitnikom

Natančno upoštevajte spodnja navodila, da boste zdravilo Signifor prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje pravilno rekonstituirali pred dajanjem z globoko intramuskularno injekcijo.

Suspenzijo zdravila Signifor je treba pripraviti šele tik pred injiciranjem.

Zdravilo Signifor sme aplicirati samo usposobljen zdravstveni delavec.

Pri pripravi zdravila Signifor za globoko intramuskularno injiciranje upoštevajte naslednja navodila:

1. Komplet za injiciranje zdravila Signifor vzemite iz hladilnika ali hladnega vsebnika.
OPOZORILO: Pomembno je, da s postopkom rekonstitucije začnete šele po tem, ko se komplet za injiciranje ogreje na sobno temperaturo. Komplet naj pred rekonstitucijo stoji na sobni temperaturi najmanj 30 minut, vendar ne več kot 24 ur. Če kompleta niste uporabili v roku 24 ur, ga lahko ponovno shranite v hladilnik.
2. Z vialo snemite plastični pokrovček in očistite gumijasto zaporko na viali z alkoholnim zložencem.
3. Potegnite zaščito z ovojnine adapterja za vialo, vendar adapterja NE vzemite iz ovojnine.
4. Adapter za vialo primite skupaj z njegovo ovojnino. Namestite ga na vrh vialo in ga potisnite do konca navzdol, tako da sede na svoje mesto, pri čemer zaslišite "klik".
5. Odstranite ovojnino z adapterja za vialo s potegom naravnost navzgor.
6. Snemite pokrovček z brizge, v kateri je vehikel, in **privijte** brizgo na adapter za vialo.
7. Bat počasi potiskajte navzdol do konca, tako da ves vehikel steče v vialo.
8. **OPOZORILO: Bat držite pritisnjen do konca in zmerno stresajte vialo najmanj 30 sekund, tako da se prašek v celoti zmeša z vehiklom. Če prašek še ni povsem dispergirani, vialo še enkrat zmerno stresajte 30 sekund.**
9. Brizgo in vialo obrnite na glavo. **Počasi** vlecite bat in potegnite celotno vsebino vialo v brizgo.
10. Brizgo odvijte z adapterja za vialo.
11. Na brizgo privijte injekcijsko iglo z varnostnim ščitnikom.
12. Zaščitni pokrovček potegnite z igle povsem naravnost. Da bi preprečili usedanje vsebine, lahko brizgo nežno stresate, tako da ostane suspenzija enotna. Nežno potrckajte po brizgi, da odstranite morebitne vidne zračne mehurčke in jih iztisnite iz brizge. Rekonstituirano zdravilo Signifor je zdaj pripravljeno za **takojšnje** injiciranje.
13. Zdravilo Signifor se sme dati samo z globokim intramuskularnim injiciranjem. Mesto injiciranja obrišite z alkoholno blazinico. Iglo zabodite do konca v levi ali desni gluteus pod kotom 90°. Počasi povlecite bat in se prepričajte, da niste prebodli katere od krvnih žil (če prebodete žilo, ponovno vstavite iglo na drugem mestu). Počasi potiskajte bat navzdol, dokler brizga ni prazna. Izvlecite iglo z mesta injiciranja in aktivirajte varnostni ščitnik.
14. Aktivirajte varnostni ščitnik, da pokrije iglo, in sicer na enega od dveh prikazanih načinov:
 - bodisi pritisnite zglob varnostnega ščitnika navzdol ob trdo površino
 - ali pa zglob potisnite naprej s prstom.Ob uspešni aktivaciji lahko slišite "klik". Brizgo takoj zavržite v zbiralnik za ostre predmete.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/753/016

EU/1/12/753/017

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

24.04.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Signifor 0,3 mg raztopina za injiciranje
pasireotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,3 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega diaspartata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje še: manitol, vinsko kislino, natrijev hidroksid in vodo za injekcije. Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

6 ampul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/753/001 6 ampul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Signifor 0,3 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA VMESNO PAKIRANJE V SKUPNEM PAKIRANJU (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)

1. IME ZDRAVILA

Signifor 0,3 mg raztopina za injiciranje
pasireotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,3 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega diaspartata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje še: manitol, vinsko kislino, natrijev hidroksid in vodo za injekcije. Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

6 ampul. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/753/002	18 ampul (3x6)
EU/1/12/753/003	30 ampul (5x6)
EU/1/12/753/004	60 ampul (10x6)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Signifor 0,3 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA ZUNANJE PAKIRANJE V SKUPNEM PAKIRANJU (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Signifor 0,3 mg raztopina za injiciranje
pasireotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,3 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega diaspartata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje še: manitol, vinsko kislino, natrijev hidroksid in vodo za injicije. Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

skupno pakiranje: 18 ampul (3 pakiranja po 6 ampul)

skupno pakiranje: 30 ampul (5 pakiranj po 6 ampul)

skupno pakiranje: 60 ampul (10 pakiranj po 6 ampul)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za enkratno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/753/002	18 ampu (3x6)
EU/1/12/753/003	30 ampul (5x6)
EU/1/12/753/004	60 ampul (10x6)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Signifor 0,3 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA AMPULI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Signifor 0,3 mg raztopina za injiciranje
pasireotid
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Signifor 0,6 mg raztopina za injiciranje
pasireotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,6 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega diaspartata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje še: manitol, vinsko kislino, natrijev hidroksid in vodo za injekcije. Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

6 ampul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/753/005 6 ampul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Signifor 0,6 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA VMESNO PAKIRANJE V SKUPNEM PAKIRANJU (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Signifor 0,6 mg raztopina za injiciranje
pasireotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,6 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega diaspartata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje še: manitol, vinsko kislino, natrijev hidroksid in vodo za injekcije. Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

6 ampul. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/753/006	18 ampul (3x6)
EU/1/12/753/007	30 ampul (5x6)
EU/1/12/753/008	60 ampul (10x6)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Signifor 0,6 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA ZUNANJE PAKIRANJE V SKUPNEM PAKIRANJU (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Signifor 0,6 mg raztopina za injiciranje
pasireotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,6 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega diaspartata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje še: manitol, vinsko kislino, natrijev hidroksid in vodo za injicije. Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

skupno pakiranje: 18 ampul (3 pakiranja po 6 ampul)

skupno pakiranje: 30 ampul (5 pakiranj po 6 ampul)

skupno pakiranje: 60 ampul (10 pakiranj po 6 ampul)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za enkratno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/753/006	18 ampu (3x6)
EU/1/12/753/007	30 ampul (5x6)
EU/1/12/753/008	60 ampul (10x6)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Signifor 0,6 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA AMPULI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Signifor 0,6 mg raztopina za injiciranje
pasireotid
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Signifor 0,9 mg raztopina za injiciranje
pasireotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,9 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega diaspartata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje še: manitol, vinsko kislino, natrijev hidroksid in vodo za injekcije. Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

6 ampul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/753/009

6 ampul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Signifor 0,9 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA VMESNO PAKIRANJE V SKUPNEM PAKIRANJU (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Signifor 0,9 mg raztopina za injiciranje
pasireotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,9 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega diaspartata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje še: manitol, vinsko kislino, natrijev hidroksid in vodo za injekcije. Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

6 ampul. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/753/010	18 ampul (3x6)
EU/1/12/753/011	30 ampul (5x6)
EU/1/12/753/012	60 ampul (10x6)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Signifor 0,9 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA ZUNANJE PAKIRANJE V SKUPNEM PAKIRANJU (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)

1. IME ZDRAVILA

Signifor 0,9 mg raztopina za injiciranje
pasireotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,9 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega diaspartata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje še: manitol, vinsko kislino, natrijev hidroksid in vodo za injicije. Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

skupno pakiranje: 18 ampul (3 pakiranja po 6 ampul)

skupno pakiranje: 30 ampul (5 pakiranj po 6 ampul)

skupno pakiranje: 60 ampul (10 pakiranj po 6 ampul)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za enkratno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/753/010	18 ampu (3x6)
EU/1/12/753/011	30 ampul (5x6)
EU/1/12/753/012	60 ampul (10x6)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Signifor 0,9 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA AMPULI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Signifor 0,9 mg raztopina za injiciranje
pasireotid
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Signifor 20 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje
pasireotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 20 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega pamoata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje še:

prašek: poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50-60:40-50), poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50:50)

vehikel: natrijev karmelozat, manitol, poloksamer 188, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

1 viala s praškom

1 napolnjena injekcijska brizga z 2 ml vehikla

1 varno oblikovana injekcijska igla

1 adapter za vialo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za enkratno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intramuskularna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/753/013

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Signifor 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Signifor 20 mg prašek za injiciranje
pasireotid
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

20 mg

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za zdravilo Signifor

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Signifor 40 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje
pasireotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 40 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega pamoata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje še:

prašek: poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50-60:40-50), poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50:50)

vehikel: natrijev karmelozat, manitol, poloksamer 188, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

1 viala s praškom

1 napolnjena injekcijska brizga z 2 ml vehikla

1 varno oblikovana injekcijska igla

1 adapter za vialo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za enkratno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intramuskularna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/753/014

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Signifor 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA VMESNO PAKIRANJE V SKUPNEM PAKIRANJU (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Signifor 40 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje
pasireotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 40 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega pamoata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje še:
prašek: poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50-60:40-50), poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50:50)
vehikel: natrijev karmelozat, manitol, poloksamer 188, voda za injicije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

1 viala s praškom + 1 napolnjena injekcijska brizga z 2 ml vehikla + 1 varno oblikovana injekcijska igla + 1 adapter za vialo
Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/753/015 skupno pakiranje, ki vsebuje 3 vmesne škatle

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Signifor 40 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA ZUNANJE PAKIRANJE V SKUPNEM PAKIRANJU (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Signifor 40 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje
pasireotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 40 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega pamoata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje še:
prašek: poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50-60:40-50), poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50:50)
vehikel: natrijev karmelozat, manitol, poloksamer 188, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

skupno pakiranje: 3 pakiranja s po 1 kompletom za injiciranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/753/015

skupno pakiranje, ki vsebuje 3 vmesne škatle

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Signifor 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Signifor 40 mg prašek za injiciranje
pasireotid
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za zdravilo Signifor

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Signifor 60 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje
pasireotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 60 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega pamoata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje še:

prašek: poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50-60:40-50), poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50:50)

vehikel: natrijev karmelozat, manitol, poloksamer 188, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

1 viala s praškom

1 napolnjena injekcijska brizga z 2 ml vehikla

1 varno oblikovana injekcijska igla

1 adapter za vialo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za enkratno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intramuskularna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/753/016

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Signifor 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA VMESNO PAKIRANJE V SKUPNEM PAKIRANJU (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Signifor 60 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje
pasireotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 60 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega pamoata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje še:
prašek: poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50-60:40-50), poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50:50)
vehikel: natrijev karmelozat, manitol, poloksamer 188, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

1 viala s praškom + 1 napolnjena injekcijska brizga z 2 ml vehikla + 1 varno oblikovana injekcijska igla + 1 adapter za vialo
Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/753/017 skupno pakiranje, ki vsebuje 3 vmesne škatle

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Signifor 60 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA ZUNANJE PAKIRANJE V SKUPNEM PAKIRANJU (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Signifor 60 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje
pasireotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 60 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega pamoata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje še:
prašek: poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50-60:40-50), poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50:50)
vehikel: natrijev karmelozat, manitol, poloksamer 188, voda za injicije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

skupno pakiranje: 3 pakiranja s po 1 kompletom za injiciranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/753/017

skupno pakiranje, ki vsebuje 3 vmesne škatle

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Signifor 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Signifor 60 mg prašek za injiciranje
pasireotid
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

60 mg

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za zdravilo Signifor

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Signifor 0,3 mg raztopina za injiciranje
Signifor 0,6 mg raztopina za injiciranje
Signifor 0,9 mg raztopina za injiciranje
pasireotid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnili pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Signifor in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Signifor
3. Kako uporabljati zdravilo Signifor
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Signifor
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Signifor in za kaj ga uporabljamo

Signifor je zdravilo, ki vsebuje zdravilno učinkovino pasireotid. Uporabljamo ga za zdravljenje tistih odraslih bolnikov s Cushingovo boleznijo, za katere kirurški poseg ni primeren oziroma pri katerih kirurški poseg ni bil uspešen.

Cushingovo bolezen povzroča povečanje hipofize (žleze na spodnji strani možganov), kar imenujemo adenom hipofize. Povečanje te žleze povzroči, da v telesu nastaja preveč hormona, ki ga imenujemo adrenokortikotropni hormon (ACTH), zaradi tega pa nastaja preveč drugega hormona, ki ga imenujemo kortizol.

V človeškem telesu normalno nastaja snov, ki jo imenujemo somatostatin in zavira tvorbo določenih hormonov, med drugim tudi hormona ACTH. Pasireotid deluje zelo podobno kot somatostatin. Zdravilo Signifor tako lahko zavre tvorbo hormona ACTH, kar pomaga uravnavati prekomerno nastajanje kortizola in izboljša simptome Cushingove bolezni.

Če vas zanima, kako zdravilo Signifor deluje ali zakaj so vam predpisali to zdravilo, se obrnite na svojega zdravnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Signifor

Ne uporabljajte zdravila Signifor

- če ste alergični na pasireotid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okvaro jeter.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Signifor se posvetujte z zdravnikom, če imate ali ste imeli kdaj prej:

- težave s koncentracijo sladkorja v krvi, bodisi s previsokimi vrednostmi (kot pri sladkorni bolezni) ali s prenizkimi vrednostmi (hipoglikemija);
- težave s srcem, kot so nedavni srčni infarkt, kongestivno popuščanje srca (vrsta srčne bolezni, pri kateri srce ne more dovolj učinkovito črpati krvi po telesu) ali nenadna stiskajoča bolečina v prsnem košu (običajno kot občutek pritiska, teže, stiskanja, tiščanja ali bolečine znotraj prsnega koša);
- motnje srčnega ritma, kot so nereden srčni utrip ali nenormalen signal električne aktivnosti srca ki mu pravimo "podaljšanje intervala QT" ali "podaljšanje QT";
- znižano koncentracijo kalija ali magnezija v krvi;
- žolčne kamne.

V času zdravljenja z zdravilom Signifor

- Zdravilo Signifor uravnava prekomerno nastajanje kortizola. Pri tem lahko deluje premočno in lahko pride do znakov in simptomov, ki so povezani s pomanjkanjem kortizola, kot so izredna šibkost, utrujenost, zmanjšanje telesne mase, občutek slabosti, bruhanje ali nizek krvni tlak. Če pride do navedenega, takoj obvestite zdravnika.
- Zdravilo Signifor vam lahko zviša koncentracijo sladkorja v krvi. Zdravnik bo morda hotel spremljati vrednosti sladkorja v krvi in vam uvesti zdravljenje s katerim od zdravil za zniževanje krvnega sladkorja oziroma prilagoditi njegovo odmerjanje.
- Zdravilo Signifor vam lahko upočasni srčni utrip. Zdravnik bo morda hotel spremljati vaš srčni utrip in vam posneti električno aktivnost srca (preiskava "EKG" oziroma elektrokardiogram). Če uporabljate zdravila za srce, vam bo moral zdravnik morda prilagoditi tudi odmerjanje teh zdravil.
- Zdravnik vam bo morda želel redno pregledovati tudi žolčnik in vrednosti jetrnih encimov ter hipofiznih hormonov, saj to zdravilo lahko vpliva nanje.

Otroci in mladostniki

Zdravila ne smete dajati otrokom in mladostnikom pred 18 letom starosti, ker za to starostno skupino ni na voljo nobenih podatkov.

Druga zdravila in zdravilo Signifor

Zdravilo Signifor lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Če sočasno z zdravilom Signifor uporabljate še druga zdravila (vključno z zdravili, ki jih lahko dobite brez recepta), vam bo moral morda zdravnik bolj skrbno pregledovati srce ali spremeniti odmerek zdravila Signifor oziroma odmerke drugih zdravil. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. Obvestite svojega zdravnika zlasti če uporabljate:

- zdravila za zdravljenje nepravilnega srčnega ritma, kot so zdravila, ki vsebujejo dizopiramid, prokainamid, kinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid, amiodaron ali dronedaron;
- zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (v obliki tablet ali kapsul: klaritromicin, moksifloksacin; v obliki injekcij: eritromicin, pentamidin);
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (ketokonazol, z izjemo ketokonazola v šamponu);
- zdravila za zdravljenje določenih psihiatričnih bolezni (klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon);
- zdravila za zdravljenje senenega nahoda in drugih alergij (terfenadin, astemizol, mizolastin);
- zdravila za preprečevanje ali zdravljenje malarije (klorokin, halofantrin, lumefantrin);
- zdravila za uravnavanje krvnega tlaka, kot so:
 - antagonist adrenergičnih receptorjev beta (metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol)
 - zaviralci kalcijevih kanalčkov (bepridil, verapamil, diltiazem)
 - zaviralci holinesteraze (rivastigmin, fizostigmin);
- zdravila za vzdrževanje ravnovesja elektrolitov (kalija, magnezija) v telesu.

Posebej pomembno je, da zdravniku poveste, če uporabljate katero od naslednjih zdravil:

- ciklosporin (ki ga uporabljamo po presaditvah organov za zaviranje delovanja imunskega sistema);
- zdravila za urejanje ravni krvnega sladkorja, kadar so previsoke (kot pri sladkorni bolezni) ali prenizke (hipoglikemija), kot so:
 - insulin;
 - metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid (antidiabetiki).

Nosečnost, dojenje in plodnost

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden uporabite katerokoli zdravilo.

- Med nosečnostjo ne smete uporabljati zdravila Signifor, razen če je to nedvomno potrebno. Če ste noseči ali mislite, da bi lahko bili, je pomembno, da to poveste zdravniku in se z njim pogovorite, ali lahko uporabljate zdravilo Signifor med nosečnostjo ali ne.
- V času uporabe zdravila Signifor ne smete dojiti. Ni znano, ali zdravilo Signifor prehaja v materino mleko.
- Če ste spolno aktivna ženska, morate med zdravljenjem uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. O potrebi po kontracepciji se posvetujte z zdravnikom, preden začnete uporabljati to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Signifor nima vpliva oziroma ima le zanemarljiv vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Vendar nekateri neželeni učinki, do katerih lahko pride med uporabo zdravila Signifor, kot sta glavobol in utrujenost, lahko zmanjšujejo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Signifor

Zdravilo Signifor vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni, da je "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Signifor

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. To zdravilo je na voljo v ampuli, to je majhen steklen vsebnik.

Koliko zdravila Signifor uporabljati

Priporočeni odmerek je ena ampula zdravila Signifor 0,6 mg dvakrat na dan. Če boste uporabljali zdravilo Signifor vsak dan ob istem času, se boste laže spomnili, kdaj si ga morate odmeriti. Po začetku zdravljenja se lahko zdravnik odloči, da vam zviša odmerek na eno ampulo zdravila Signifor 0,9 mg dvakrat na dan.

Če pride do neželenih učinkov, vam lahko zdravnik začasno zniža odmerek za 0,3 mg pri vsakem injiciranju.

Če imate pred začetkom zdravljenja z zdravilom Signifor jetrno bolezen, vam bo zdravnik za začetek morda predpisal odmerek ene ampule zdravila Signifor 0,3 mg dvakrat na dan.

Da bi lahko ustrezno odmerjali določen odmerek, ki vam ga predpiše zdravnik, so na voljo ampule zdravila Signifor različnih jakosti (0,3 mg, 0,6 mg in 0,9 mg).

Zdravnik bo redno preverjal vaš odziv na zdravljenje z zdravilom Signifor in določal, kateri odmerek je za vas najbolj primeren.

Kako uporabljati zdravilo Signifor

Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta naučila, kako si lahko sami injicirate zdravilo Signifor. Prebrati morate tudi navodila na koncu tega navodila za uporabo. Če imate glede tega kakršnakoli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, z medicinsko sestro ali s farmacevtom.

Zdravilo Signifor je namenjeno za subkutano uporabo. To pomeni, da ga je s kratko iglo treba injicirati v maščobno tkivo tik pod kožo. Za subkutano injekcijo so primerna področja na stegnih in na trebuhu. Bolečinam in vnetju kože se poskušajte izogniti tako, da si vsakokrat izberete drugo mesto injiciranja. Poleg tega pazite, da si zdravila ne injicirate na mestih, kjer je koža boleča ali vneta.

Če opazite, da raztopina ni bistra ali vsebuje delce, ne uporabite zdravila Signifor. Raztopina ne sme vsebovati nobenih delcev in mora biti bistra in brezbarvna.

Kako dolgo je treba uporabljati zdravilo Signifor

Zdravilo Signifor uporabljajte tako dolgo, kot vam naroči zdravnik.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Signifor, kot bi smeli

Če si nehote odmerite več zdravila Signifor, kot vam je predpisal zdravnik, takoj obvestite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Signifor

Ne injicirajte si dvojnega odmerka zdravila Signifor, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če ste si pozabili injicirati odmerek zdravila Signifor, si preprosto injicirajte naslednji odmerek po razporedu.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Signifor

Če prekinete zdravljenje z zdravilom Signifor, se vam lahko spet zviša raven kortizola, simptomi bolezni pa se lahko povrnejo. Iz tega razloga ne prenehajte uporabljati zdravila Signifor, razen če vam tako naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Takoj povejte zdravniku, če se pri vas pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti

- spremenjena raven sladkorja v krvi: lahko pride do prekomerne žeje, odvajanja velikih količin urina, povečanega apetita z zmanjševanjem telesne mase in utrujenosti
- žolčni kamni: lahko pride do nenadnih bolečin v hrbtu ali na desni strani trebuha
- izredna utrujenost

Pogosti

- znižana raven kortizola: lahko pride do izredne šibkosti, utrujenosti, zmanjšanja telesne mase, občutka slabosti, bruhanja in nizkega krvnega tlaka
- počasno bitje srca
- nizek krvni tlak: lahko pride do omotice, vrtoglavice in omotice ali omedlevice pri vstajanju

Drugi neželeni učinki zdravila Signifor lahko vključujejo:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska
- občutek slabosti
- bolečine v želodcu
- bolečina na mestu injiciranja

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- podaljšan interval QT (nenormalen električni signal v srcu, ki ga je mogoče zaznati s preiskavami)
- izguba apetita
- bruhanje
- glavobol
- izpadanje las
- srbenje (pruritus)
- bolečine v mišicah (mialgija)
- bolečine v sklepih (artralgija)
- nenormalni izvidi testov jetrne funkcije
- nenormalni izvidi testov delovanja trebušne slinavke
- nepravilnosti pri strjevanju krvi

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- znižano število eritrocitov (anemija)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Signifor

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki ampule in na škatli poleg oznak "EXP" oziroma "Uporabno do". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Signifor

- Učinkovina je pasireotid.
Signifor 0,3 mg: Ena ampula z 1 ml raztopine vsebuje 0,3 mg pasireotida.
Signifor 0,6 mg: Ena ampula z 1 ml raztopine vsebuje 0,6 mg pasireotida.
Signifor 0,9 mg: Ena ampula z 1 ml raztopine vsebuje 0,9 mg pasireotida.
- Druge sestavine zdravila so manitol, vinska kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Signifor in vsebina pakiranja

Signifor raztopina za injiciranje je bistra in brezbarvna raztopina v ampuli. Ena ampula vsebuje 1 ml raztopine za injiciranje.

Zdravilo Signifor je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 6 ampul, ali v skupnem pakiranju, ki vsebuje 18 (3 pakiranja po 6), 30 (5 pakiranj po 6) ali 60 (10 pakiranj po 6) ampul.

V vaši državi na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj oziroma jakosti zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

Izdelovalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

NAVODILA ZA UPORABO SIGNIFOR RAZTOPINE ZA INJICIRANJE

To zdravilo je na voljo v ampuli, to je majhen steklen vsebnik. Za odmerjanje zdravila Signifor je treba uporabljati sterilne injekcijske brizge in injekcijske igle za enkratno uporabo.

Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta naučila, kako uporabljati ampule z zdravilom Signifor, kljub temu pa pred uporabo ampule natančno preberite tudi naslednje podatke. Če niste prepričani, da si lahko sami injicirate zdravilo ali če imate kakršnakoli vprašanja, se za pomoč obrnite na svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

Injekcija se lahko pripravi bodisi z uporabo dveh različnih igel za vnos raztopine v brizgo ter za injiciranje raztopine, bodisi z uporabo ene kratke tanke injekcijske igle za oba koraka. Glede na lokalno klinično prakso vam bosta vaš zdravnik ali medicinska sestra povedala, katero metodo boste uporabljali. Držite se njenih navodil.

Ampule z zdravilom Signifor shranjujte v skladu z navodili, ki so navedena na škatli.

Pomembna opozorila za varno uporabo

Pozor: Ampule shranjujte nedosegljivo otrokom.

Kaj potrebujete

Za samoinjiciranje zdravila potrebujete:

1. eno ampulo zdravila Signifor
2. alkoholne blazinice ali kaj podobnega
3. eno sterilno injekcijsko brizgo
4. eno dolgo, debelo, topo sterilno iglo za vnos raztopine v brizgo (vaš zdravnik ali medicinska sestra vam bosta povedala, če je to potrebno)
5. eno kratko, tanko sterilno iglo
6. vsebnik za ostre predmete ali drug trden zabojnik za odpadke z dobrim zapiranjem

Mesto injiciranja

Mesto injiciranja je mesto na vašem telesu, kamor si boste injicirali zdravilo. Zdravilo Signifor je namenjeno za subkutano uporabo. To pomeni, da ga je s kratko iglo treba injicirati v maščobno tkivo tik pod kožo. Za subkutano injekcijo so primerna področja na stegnih in na trebuhu. Bolečini in vnetju kože se poskušajte izogniti tako, da si vsakokrat izberete drugo mesto injiciranja. Poleg tega pazite, da si zdravila ne injicirate na mestih, kjer je koža boleča ali vneta.

Priprava na injiciranje

Ko boste pripravljeni, da si injicirate zdravilo, previdno postopajte po naslednjih korakih:

- Temeljito si umijte roke z milom in vodo.
- Za vsako injiciranje uporabite nove igle in nove injekcijske brizge za enkratno uporabo. Vsako brizgo ali iglo lahko uporabite samo enkrat. Igel in brizg **nikoli** ne posojajte.
- Ampulo vzemite iz škatle.
- Ampulo preglejte. **NE UPORABLJAJTE** je, če je poškodovana ali če je tekočina v njej videti motna ali vsebuje delce. V vseh navedenih primerih vrnite celotno pakiranje v lekarno.

Zaradi zmanjšanja lokalnega neugodja se priporoča, da je raztopina pred injiciranjem sobne temperature.

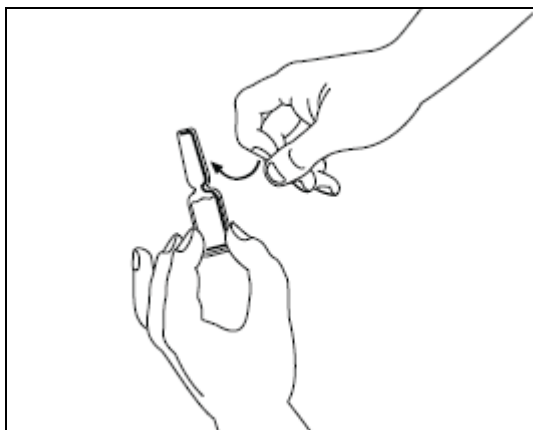
Ampule je treba odpreti tik pred injiciranjem in neporabljen del zavreči.

Preglejte datum izteka roka uporabnosti in odmerek

Preglejte datum izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na ampuli (poleg oznake "EXP"). Poleg tega preverite, ali ampula vsebuje odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik.

ZDRAVILA NE UPORABITE, če mu je potekel rok uporabe ali če ne vsebuje pravega odmerka. V obeh primerih vrnite celotno pakiranje v lekarno.

Kako injicirati zdravilo Signifor



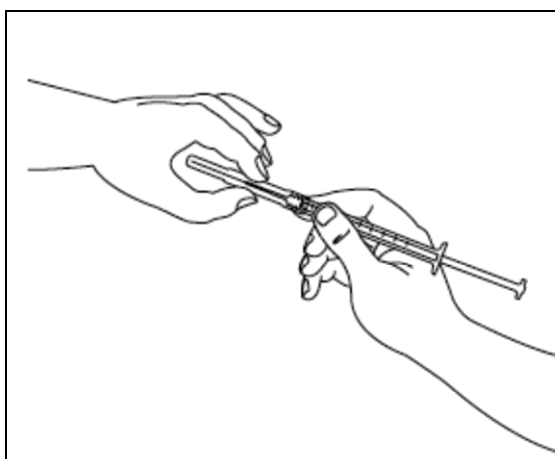
1. korak:

Signifor raztopina za injiciranje je na voljo v ampulah, pri katerih je treba odlomiti vrh ampule. Obarvana pika na vrhnjem delu označuje mesto lomilne zareze na vratu ampule. Nežno krcnite s prstom po ampuli, tako da pred odpiranjem ampule iz vrhnjega dela ampule izteče vsa tekočina.



2. korak:

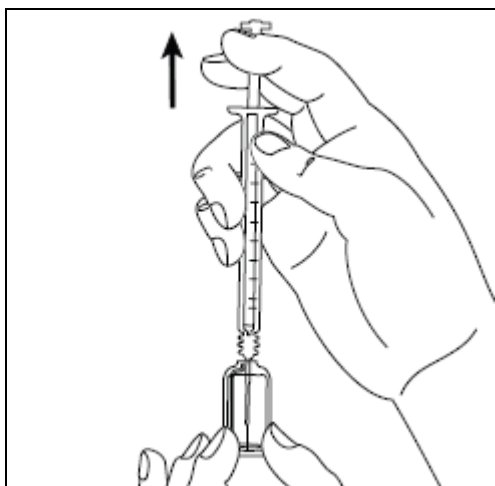
Priporočen postopek: ampulo držite v pokončnem položaju tako, da je obarvana pika obrnjena stran od vas. Z eno roko držite spodnji del ampule. Odlomite vrhni del ampule pri lomilni zarezi tako, da imate palca nameščena skupaj nad in pod vratom. Ko je ampula odprta, jo postavite pokončno na čisto, ravno površino.



3. korak:

Vzemite sterilno brizgo in nanjo namestite iglo. Če so vam naročili, da uporabljate dve igli, morate v tem koraku uporabiti dolgo, debelo in topo.

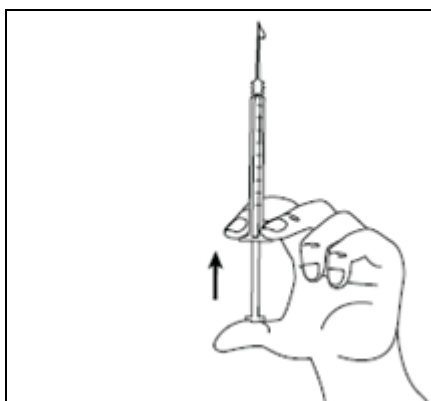
Preden nadaljujete s 4. korakom, očistite mesto injiciranja z alkoholno blazinico.



4. korak:

Z igle snemite pokrovček. Iglo vstavite v ampulo in potegnite bat, tako da povlečete vso vsebino iz ampule v brizgo.

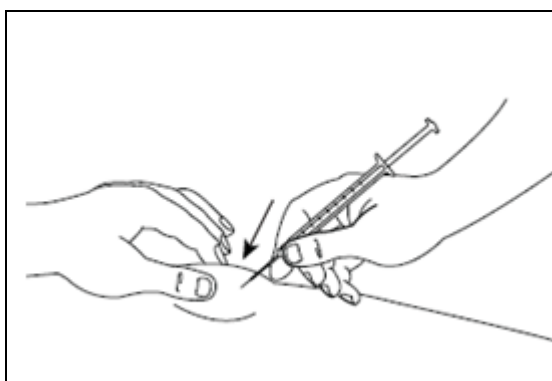
Če so vam naročili, da uporabljate dve igli, morate zdaj zamenjati dolgo iglo s kratko.



5. korak:

Z eno roko primite brizgo tako, da jo držite med dvema prstoma, palec pa nastavite na vrh bata. S prsti rahlo krcnite brizgo, da se znebite zračnih mehurčkov. Poskrbite, da v brizgi ne bo zračnih mehurčkov: na bat pritisnite samo toliko, da se na vrhu igle pojavi kapljica.

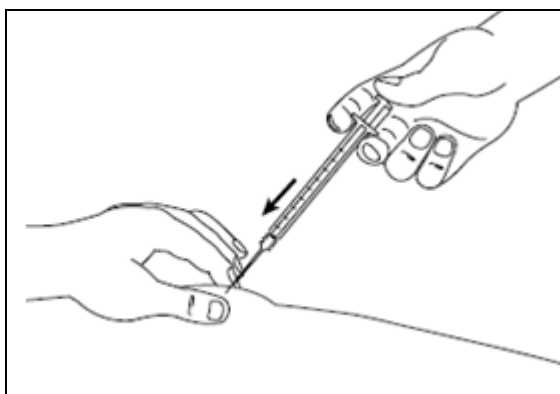
Pazite, da se z iglo ničesar ne dotaknete. Zdaj ste pripravljeni na injiciranje.



6. korak:

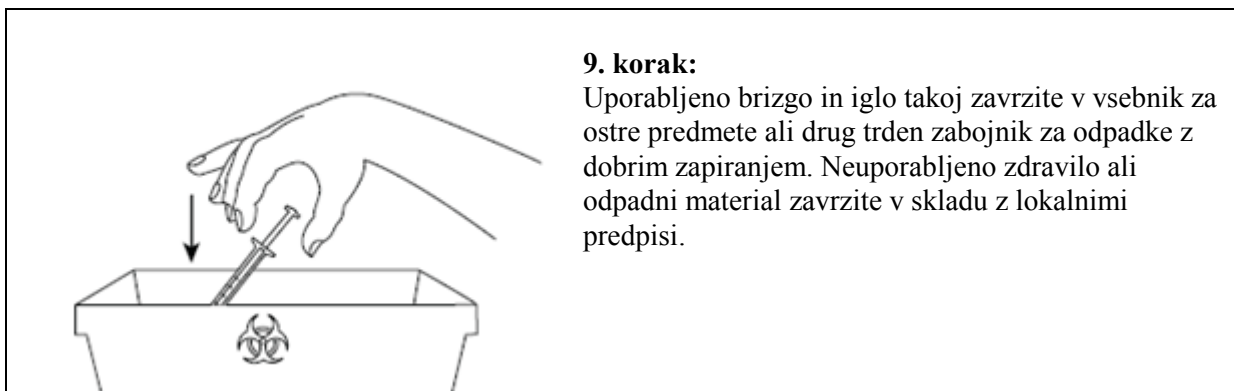
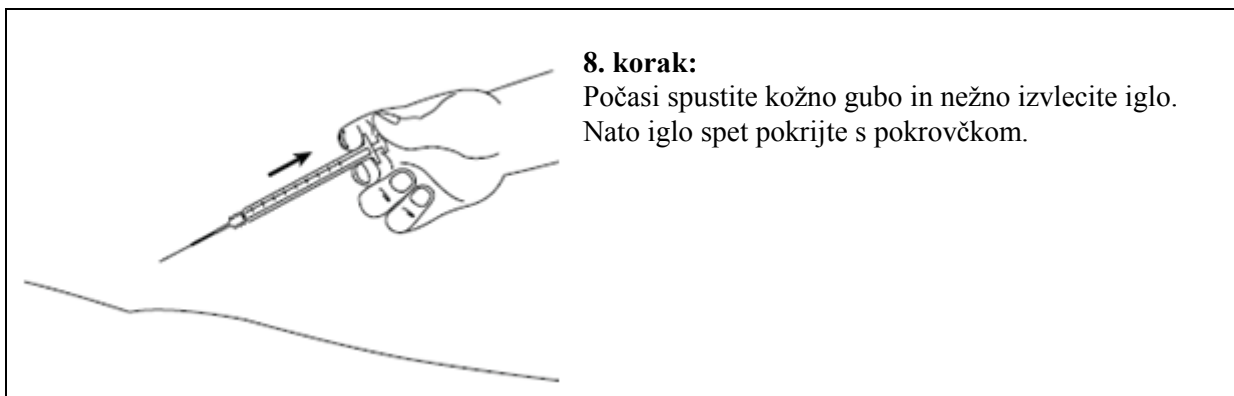
Nežno stisnite kožo na mestu za injiciranje in zabodite iglo pod kotom približno 45 stopinj (kot je prikazano na sliki) v kožo na mestu injiciranja.

Bat potegnite nekoliko nazaj, da se prepričate, da niste nabodli krvne žile. Če pri tem opazite kri v brizgi, najprej izvlecite iglo iz kože, nato zamenjajte kratko iglo z novo in jo zabodite na drugem mestu injiciranja.



7. korak:

Medtem ko stiskate kožno gubo, počasi potiskajte bat navzdol, dokler gre in dokler niste injicirali raztopine v celoti. Bat držite pritisnjen do konca in zadržite brizgo na mestu približno 5 sekund.



Navodilo za uporabo

Signifor 20 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje Signifor 40 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje Signifor 60 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje pasireotid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Signifor in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Signifor
3. Kako uporabljati zdravilo Signifor
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Signifor
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Signifor in za kaj ga uporabljamo

Signifor je zdravilo, ki vsebuje zdravilno učinkovino pasireotid. Uporabljamo ga za zdravljenje akromegalije pri odraslih bolnikih.

Akromegalijo povzroča vrsta tumorja z imenom adenom hipofize, ki nastane v hipofizi na spodnji strani možganov. Adenom povzroči, da v telesu nastaja preveč hormonov, ki uravnavajo rast tkiv, organov in kosti, zato se kosti in tkiva povečajo, zlasti v dlaneh in stopalih.

Zdravilo Signifor zmanjšuje tvorbo teh hormonov in lahko zmanjša tudi obseg adenoma. To omogoča zmanjšanje simptomov akromegalije, ki vključujejo glavobol, prekomerno znojenje, odrevenelost dlani in stopal, utrujenost in bolečine v sklepih.

Če vas zanima, kako zdravilo Signifor deluje ali zakaj so vam predpisali to zdravilo, se obrnite na svojega zdravnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Signifor

Ne uporabljajte zdravila Signifor

- če ste alergični na pasireotid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okvaro jeter.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Signifor se posvetujte z zdravnikom, če imate ali ste imeli kdaj prej:

- težave s koncentracijo sladkorja v krvi, bodisi s previsokimi vrednostmi (kot pri sladkorni bolezni) ali s prenizkimi vrednostmi (hipoglikemija);
- težave s srcem, kot so nedavni srčni infarkt, kongestivno popuščanje srca (vrsta srčne bolezni, pri kateri srce ne more dovolj učinkovito črpati krvi po telesu) ali nenadna stiskajoča bolečina v prsnem košu (običajno kot občutek pritiska, teže, stiskanja, tiščanja ali bolečine znotraj prsnega koša);
- motnje srčnega ritma, kot so nereden srčni utrip ali nenormalen signal električne aktivnosti srca ki mu pravimo "podaljšanje intervala QT" ali "podaljšanje QT";
- znižano koncentracijo kalija ali magnezija v krvi;
- žolčne kamne;
- ali če uporabljate antikoagulate (to so zdravila, ki zavirajo zmožnost krvi, da se strjuje): v tem primeru bo zdravnik spremljal vaše parametre strjevanja krvi in vam morda spremenil odmerek antikoagulanta.

V času zdravljenja z zdravilom Signifor

- Zdravilo Signifor vam lahko zviša koncentracijo sladkorja v krvi. Zdravnik bo morda hotel spremljati vrednosti sladkorja v krvi in vam uvesti zdravljenje s katerim od zdravil za zniževanje krvnega sladkorja oziroma prilagoditi njegovo odmerjanje.
- Zdravilo Signifor uravnava prekomerno nastajanje kortizola. Pri tem lahko deluje premočno in lahko pride do znakov in simptomov, ki so povezani s pomanjkanjem kortizola, kot so izredna šibkost, utrujenost, zmanjšanje telesne mase, občutek slabosti, bruhanje ali nizek krvni tlak. Če pride do navedenega, takoj obvestite zdravnika.
- Zdravilo Signifor vam lahko upočasni srčni utrip. Zdravnik bo morda hotel spremljati vaš srčni utrip in vam posneti električno aktivnost srca (preiskava "EKG" oziroma elektrokardiogram). Če uporabljate zdravila za srce, vam bo moral zdravnik morda prilagoditi tudi odmerjanje teh zdravil.
- Zdravnik vam bo morda želel redno pregledovati tudi žolčnik in vrednosti jetrnih encimov ter hipofiznih hormonov, saj to zdravilo lahko vpliva nanje.

Otroci in mladostniki

Zdravila ne smete dajati otrokom in mladostnikom pred 18 letom starosti, ker za to starostno skupino ni na voljo nobenih podatkov.

Druga zdravila in zdravilo Signifor

Zdravilo Signifor lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Če sočasno z zdravilom Signifor uporabljate še druga zdravila (vključno z zdravili, ki jih lahko dobite brez recepta), vam bo moral morda zdravnik bolj skrbno pregledovati srce ali spremeniti odmerek zdravila Signifor oziroma odmerke drugih zdravil. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. Obvestite svojega zdravnika zlasti če uporabljate:

- zdravila, ki jih uporabljamo pri presaditvi organa za zaviranje imunskega sistema (ciklosporin);
- zdravila za uravnavanje ravni sladkorja v krvi, kadar je ta previsoka (kot pri sladkorni bolezni) ali prenizka (kar imenujemo hipoglikemija), na primer:
 - insulin
 - metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid (antidiabetiki);
- zdravila za zdravljenje nepravilnega srčnega ritma, kot so zdravila, ki vsebujejo dizopiramid, prokainamid, kinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid, amiodaron ali dronedaron;
- zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (v obliki tablet ali kapsul: klaritromicin, moksifloksacin; v obliki injekcij: eritromicin, pentamidin);
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (ketokonazol, z izjemo ketokonazola v šamponu);
- zdravila za zdravljenje določenih psihiatričnih bolezni (klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon);
- zdravila za zdravljenje senenega nahoda in drugih alergij (terfenadin, astemizol, mizolastin);
- zdravila za preprečevanje ali zdravljenje malarije (klorokin, halofantrin, lumefantrin);
- zdravila za uravnavanje krvnega tlaka, kot so:
 - antagonist adrenergičnih receptorjev beta (metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol)
 - zaviralci kalcijevih kanalčkov (bepridil, verapamil, diltiazem)
 - zaviralci holinesteraze (rivastigmin, fizostigmin);
- zdravila za vzdrževanje ravnovesja elektrolitov (kalija, magnezija) v telesu.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden uporabite katerokoli zdravilo.

- Med nosečnostjo ne smete uporabljati zdravila Signifor, razen če je to nedvomno potrebno. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Če dojite, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete jemati to zdravilo, saj ni znano, ali zdravilo Signifor prehaja v materino mleko.
- Če ste spolno aktivna ženska, morate med zdravljenjem uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. O potrebi po kontracepciji se posvetujte z zdravnikom, preden začnete uporabljati to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Signifor nima vpliva oziroma ima le zanemarljiv vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Vendar nekateri neželeni učinki, do katerih lahko pride med uporabo zdravila Signifor, kot so glavobol, omotičnost in utrujenost, lahko zmanjšujejo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Signifor

Zdravilo Signifor vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni, da je "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Signifor

To zdravilo vam bo dajal usposobljen zdravstveni delavec.

Koliko zdravila Signifor uporabljati

Priporočeni odmerek zdravila Signifor je 40 mg vsake 4 tedne. Po začetku zdravljenja lahko zdravnik ponovno oceni, kolikšen odmerek potrebujete. To lahko vključuje merjenje ravni ravnega hormona ali drugih hormonov v krvi.

Glede na izvide in vaše počutje vam bo zdravnik morda moral spremeniti odmerek zdravila Signifor. Odmerek, ki ga prejmete pri vsakem injiciranju, lahko zdravnik zniža na 20 mg, če pa zdravljenje ni dovolj učinkovito, vam zdravnik lahko zviša odmerek na 60 mg.

Če imate pred začetkom zdravljenja z zdravilom Signifor jetrno bolezen, vam bo zdravnik za začetek morda predpisal odmerek 20 mg..

Zdravnik bo redno preverjal vaš odziv na zdravljenje z zdravilom Signifor in določal, kateri odmerek je za vas najbolj primeren.

Kako uporabljati zdravilo Signifor

Zdravilo Signifor vam bo injiciral zdravnik ali medicinska sestra. Če imate kakršnakoli vprašanja, se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

Zdravilo Signifor je namenjeno za intramuskularno uporabo. To pomeni, da vam ga bodo z iglo injicirali v mišico na zadnjici.

Kako dolgo je treba uporabljati zdravilo Signifor

Gre za dolgotrajno zdravljenje, ki lahko traja tudi več let. Zdravnik bo redno spremljal vaše stanje in preverjal, ali zdravljenje dosega zelene učinke. Z zdravljenjem z zdravilom Signifor boste nadaljevali tako dolgo, kot bo po zdravnikovi presoji potrebno.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Signifor

Če prekinete zdravljenje z zdravilom Signifor, se lahko simptomi bolezni vrnejo. Iz tega razloga ne prenehajte uporabljati zdravila Signifor, razen če vam tako naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Takoj povejte zdravniku, če se pri vas pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- visoka raven sladkorja v krvi: lahko pride do prekomerne žeje, odvajanja velikih količin urina, povečanega apetita z zmanjševanjem telesne mase in utrujenosti
- žolčni kamni: lahko pride do nenadnih bolečin v hrbtu ali na desni strani trebuha

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- znižana raven kortizola: lahko pride do izredne šibkosti, utrujenosti, zmanjšanja telesne mase, občutka slabosti, bruhanja in nizkega krvnega tlaka
- počasno bitje srca
- podaljšan interval QT (nenormalen električni signal v srcu, ki ga je mogoče zaznati s preiskavami)

Drugi neželeni učinki zdravila Signifor lahko vključujejo:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bolečine v trebuhu
- utrujenost, izčrpanost, bledica (znaki zmanjšane števila rdečih krvnih celic)
- glavobol
- napihnjenost trebuha
- občutek slabosti
- omotičnost
- bolečina, neprijeten občutek, srbenje in oteklina na mestu injiciranja
- nenormalni izvidi testov jetrne funkcije
- nenormalni izvidi krvnih preiskav (kot so zvišane ravni kreatin-kinaze, glikiranega hemoglobina in alanin-aminotransferaze v krvi)
- izpadanje las

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nenormalni izvidi testov delovanja trebušne slinavke (vrednost amilaze)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Signifor

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, viali in napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznak "EXP"/"Uporabno do". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Signifor

- Učinkovina je pasireotid.
Signifor 20 mg: ena viala vsebuje 20 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega pamoata).
Signifor 40 mg: ena viala vsebuje 40 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega pamoata).
Signifor 60 mg: ena viala vsebuje 60 mg pasireotida (v obliki pasireotidijevega pamoata).
- Druge sestavine zdravila so:
 - v prašku: poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50-60:40-50), poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50:50);
 - v vehiklu: natrijev karmelozat, manitol, poloksamer 188, voda za injekcije.

Izgled zdravila Signifor in vsebina pakiranja

Prašek zdravila Signifor je nekoliko rumenkast do rumenkast prašek v viali. Vehikel je bistra, brezbarvna do nekoliko rumena ali nekoliko rjava raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi.

Zdravilo Signifor 20 mg je na voljo v posamičnih pakiranjih, ki vsebujejo po eno vialo s praškom z 20 mg pasireotida in eno napolnjeno injekcijsko brizgo z 2 ml vehikla.

Zdravilo Signifor 40 mg je na voljo v posamičnih pakiranjih, ki vsebujejo po eno vialo s praškom s 40 mg pasireotida in eno napolnjeno injekcijsko brizgo z 2 ml vehikla.

Zdravilo Signifor 60 mg je na voljo v posamičnih pakiranjih, ki vsebujejo po eno vialo s praškom s 60 mg pasireotida in eno napolnjeno injekcijsko brizgo z 2 ml vehikla.

Zdravili Signifor 40 mg in Signifor 60 mg sta na voljo tudi v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo po 3 posamična pakiranja.

Eno posamično pakiranje vsebuje vialo in napolnjeno injekcijsko brizgo v neprodušno zaprtem pretisnem omotu skupaj z enim adapterjem za vialo in eno varno oblikovano iglo za injiciranje.

V vaši državi na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj oziroma jakosti zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

Izdelovalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

NAVODILA ZA UPORABO ZDRAVILA SIGNIFOR PRAŠEK IN VEHIKEL ZA SUSPENZIJO ZA INJICIRANJE

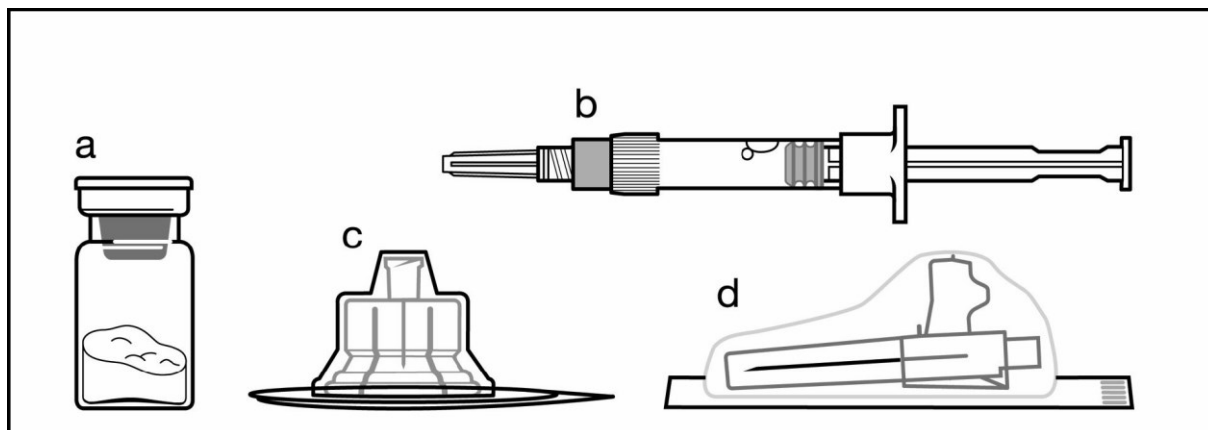
SAMO ZA GLOBOKO INTRAMUSKULARNO INJICIRANJE.

OPOZORILO:

Rekonstitucija zdravila Signifor vključuje dva kritična koraka. Če ju ne izvedete pravilno, se lahko zgodi, da zdravila z injiciranjem ne boste odmerili pravilno.

- **Komplet za injiciranje se mora ogreti na sobno temperaturo.** Komplet za injiciranje vzemite iz hladilnika in ga pred rekonstituiranjem pustite na sobni temperaturi najmanj 30 minut, vendar ne več kot 24 ur.
- Po dodajanju vehikla **vialo zmerno stresajte** najmanj 30 sekund, dokler ne nastane enotna suspenzija.

Komplet za injiciranje obsega:


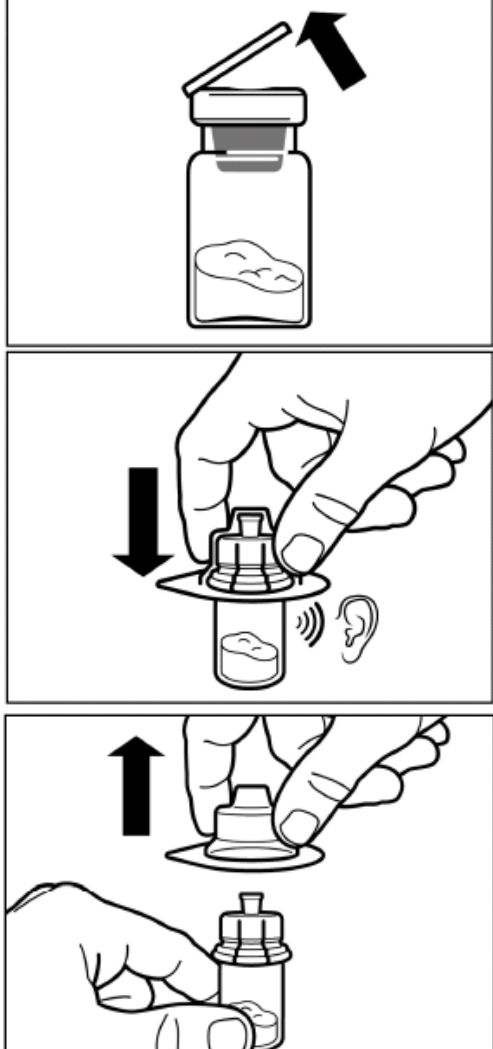


- a eno vialo, ki vsebuje prašek
- b eno napolnjeno injekcijsko brizgo, ki vsebuje vehikel
- c en adapter za vialo za rekonstitucijo zdravila
- d eno iglo za injiciranje (20G x 1,5") z varnostnim ščitnikom

Natančno upoštevajte spodnja navodila, da boste zdravilo Signifor prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje pravilno rekonstituirali pred dajanjem z globoko intramuskularno injekcijo.

Suspenzijo zdravila Signifor je treba pripraviti šele tik pred injiciranjem.

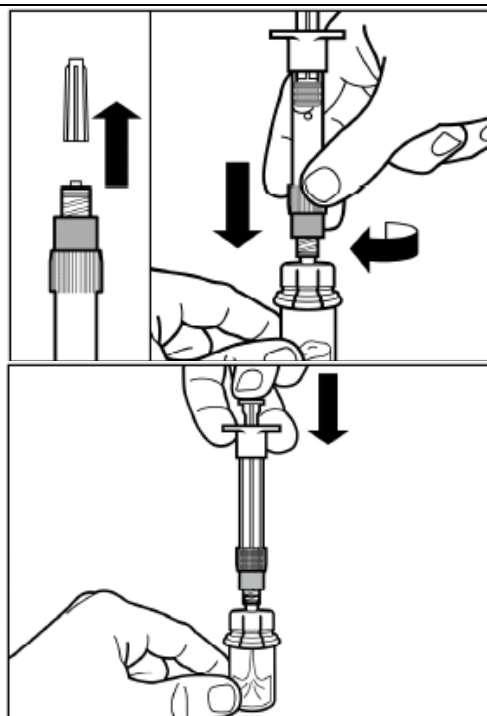
Zdravilo Signifor sme aplicirati samo usposobljen zdravstveni delavec.

<p>1. korak Komplet za injiciranje zdravila Signifor vzemite iz hladilnika ali hladnega vsebnika. OPOZORILO: Pomembno je, da s postopkom rekonstitucije začnete šele po tem, ko se komplet za injiciranje ogreje na sobno temperaturo. Komplet naj pred rekonstitucijo stoji na sobni temperaturi najmanj 30 minut, vendar ne več kot 24 ur. Opomba: Če kompleta niste uporabili v roku 24 ur, ga lahko ponovno shranite v hladilnik.</p>	
<p>2. korak Z vialo snemite plastični pokrovček in očistite gumijasto zaporko na viali z alkoholnim zložencem.</p> <p>Potegnite zaščito z ovojnine adapterja za vialo, vendar adapterja NE vzemite iz ovojnine.</p> <p>Adapter za vialo primite skupaj z njegovo ovojnino. Namestite ga na vrh vialo in ga potisnite do konca navzdol, tako da sede na svoje mesto, pri čemer zaslišite "klik".</p> <p>Odstranite ovojnino z adapterja za vialo s potegom naravnost navzgor, kot je prikazano na sliki.</p>	

3.korake

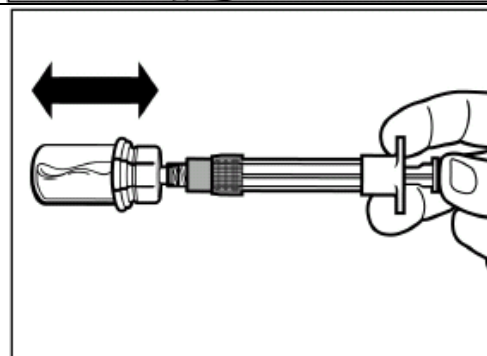
Snemite pokrovček z brizge, v kateri je vehikel, in **privijte** brizgo na adapter za vialo.

Bat počasi potiskajte navzdol do konca, tako da ves vehikel steče v vialo.



4. korak

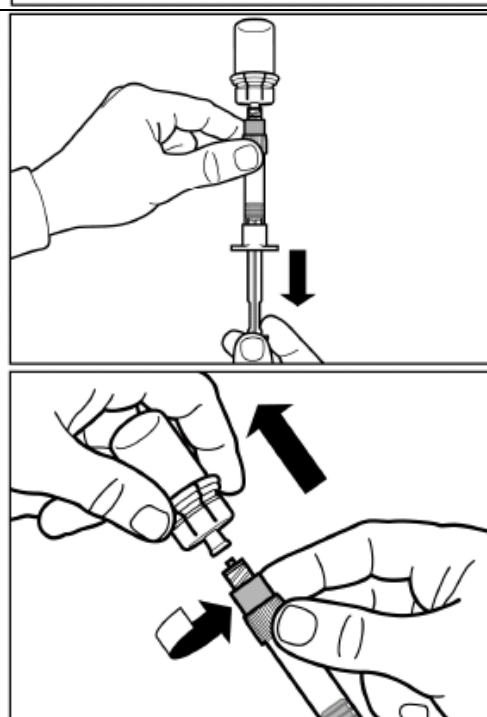
OPOZORILO: Bat držite pritisnjen do konca in **zmerno stresajte vialo najmanj 30 sekund**, tako da se prašek v celoti zmeša z vehiklom. Če prašek še ni povsem dispergiran, vialo še enkrat zmerno stresajte 30 sekund.



5. korak

Brizgo in vialo obrnite na glavo. **Počasi** vlecite bat in potegnite celotno vsebino viale v brizgo.

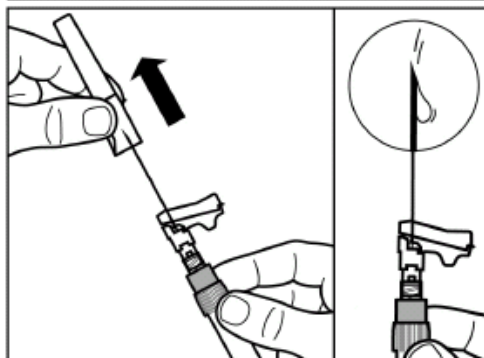
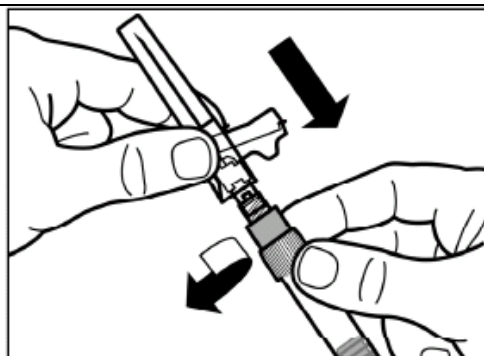
Brizgo odvijte z adapterja za vialo.



6. korak

Na brizgo privijte injekcijsko iglo z varnostnim ščitnikom.

Zaščitni pokrovček potegnite z igle povsem naravnost. Da bi preprečili usedanje vsebine, lahko brizgo nežno stresate, tako da ostane suspenzija enotna. Nežno potrkajte po brizgi, da odstranite morebitne vidne zračne mehurčke in jih iztisnite iz brizge. Rekonstituirano zdravilo Signifor je zdaj pripravljeno za **takojšnje** injiciranje.



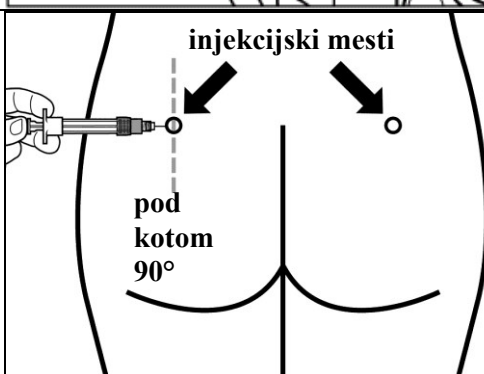
7. korak

Zdravilo Signifor se sme dati samo z globokim intramuskularnim injiciranjem.

Mesto injiciranja obrišite z alkoholno blazinico. Iglo zabodite do konca v levi ali desni gluteus pod kotom 90°.

Počasi povlecite bat in se prepričajte, da niste prebodli katere od krvnih žil (če prebodete žilo, ponovno vstavite iglo na drugem mestu).

Počasi potiskajte bat navzdol, dokler brizga ni prazna. Izvlecite iglo z mesta injiciranja in aktivirajte varnostni ščitnik (kot je prikazano pri 8. koraku).



8. korak

Aktivirajte varnostni ščitnik, da pokrije iglo, in sicer na enega od dveh prikazanih načinov:

- bodisi pritisnite zglob varnostnega ščitnika navzdol ob trdo površino (slika A),
- ali pa zglob potisnite naprej s prstom (slika B).

Ob uspešni aktivaciji lahko slišite "klik".

Brizgo takoj zavržite v zbiralnik za ostre predmete.

