

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 0,3 mg инжекционен разтвор  
Signifor 0,6 mg инжекционен разтвор  
Signifor 0,9 mg инжекционен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

### Signifor 0,3 mg инжекционен разтвор

Една ампула от 1 ml съдържа 0,3 mg пазиреотид (pasireotide) (като пазиреотидов диаспартат).

### Signifor 0,6 mg инжекционен разтвор

Една ампула от 1 ml съдържа 0,6 mg пазиреотид (pasireotide) (като пазиреотидов диаспартат).

### Signifor 0,9 mg инжекционен разтвор

Една ампула от 1 ml съдържа 0,9 mg пазиреотид (pasireotide) (като пазиреотидов диаспартат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен разтвор

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Лечение на възрастни пациенти с болест на Cushing, при които не е подходящо оперативно лечение или при които оперативното лечение е било неуспешно.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

Препоръчителната начална доза пазиреотид е 0,6 mg, приложени чрез подкожна инжекция два пъти дневно.

Два месеца след започване на лечението със Signifor при пациентите трябва да бъде оценена клиничната полза. Пациентите, при които се наблюдава значимо намаление на свободния кортизол в урината (СКУ), трябва да продължат да приемат Signifor дотогава, докато имат полза. Може да се обмисли повишаване на дозата до 0,9 mg въз основа на повлияването от лечението, ако дозата от 0,6 mg се понася добре от пациента. При пациентите, които не са се повлияли от Signifor след двумесечно лечение, трябва да се обсъди спиране на лечението.

Овладеяването на подозирани нежелани реакции, възникнали по всяко време на лечението, може да наложи временно намаляване на дозата Signifor. Предлага се намаляване на дозата на стъпки от 0,3 mg два пъти дневно.

Ако се пропусне една доза Signifor, следващата инжекция трябва да се постави съгласно предписанието. Не трябва да се поставя двойна доза, за да се навакса пропуснатата доза.

### Преминаване от интрамускулно към подкожно приложение

Липсват клинични данни за преминаването от интрамускулно към подкожно приложение на пазиреотид. Ако се изисква такова преминаване, се препоръчва да има интервал от поне 28 дни между последната интрамускулна инжекция и първата подкожна инжекция, и подкожните инжекции да се започнат в доза 0,6 mg пазиреотид два пъти дневно. Пациентът трябва да бъде наблюдаван как се повлиява и каква е поносимостта му към лечението, като може да се наложат допълнителни корекции на дозата.

### Специални популации

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Signifor при деца и юноши на възраст 0 до 18 години не са установени. Липсват данни.

#### *Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Данните относно употребата на Signifor при пациенти на възраст над 65 години са ограничени, но няма доказателства, които да предполагат необходимост от коригиране на дозата при тези пациенти (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите с леко увредена чернодробна функция (клас А по Child Pugh). Препоръчителната начална доза при пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child Pugh) е 0,3 mg два пъти дневно (вж. точка 5.2). Максималната препоръчителна доза при тези пациенти е 0,6 mg два пъти дневно. Signifor не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh) (вж. точки 4.3 и 4.4).

### Начин на приложение

Signifor се прилага подкожно чрез инжектиране от пациента. Пациентите трябва да получат указания от лекуващия лекар или от друг медицински специалист как да си инжектират Signifor подкожно.

Не се препоръчва използването на едно и също място на инжектиране за поставяне на две последователни инжекции. Места на инжектиране, при които се наблюдават признаци на възпаление или дразнене, трябва да се избягват. Предпочитани места на инжектиране за подкожно приложение са горните части на бедрата и корема (без пъпа и талията).

За допълнителна информация относно начина на прилагане вижте точка 6.6

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Глюкозен метаболизъм

Често се съобщава за промяна в нивата на кръвната захар при здрави доброволци и пациенти,

лекувани с пазиреотид. При участници в клинични проучвания с пазиреотид са наблюдавани хипергликемия и по-рядко хипогликемия (вж. точка 4.8).

Степента на хипергликемия е по-силно изразена при пациентите с преддиабетни състояния или с установен захарен диабет. По време на основното проучване е наблюдавано значимо повишаване и стабилизиране на нивата на HbA<sub>1c</sub>, но не и връщане обратно до изходните стойности (вж. точка 4.8). Повече случаи на спиране на лечението и по-голяма честота на съобщаване на тежки нежелани реакции, свързани с хипергликемия, са били съобщени при пациентите, лекувани с доза 0,9 mg два пъти дневно.

Развитието на хипергликемия изглежда, че е свързано с намаляване на секрецията на инсулин (особено през периода след прилагане на дозата) и на инкретиновите хормони (т.е. глюкагон-подобен пептид-1 [GLP-1] и глюкозозависим инсулинотропен полипептид [GIP]).

Гликемичния статус (кръвна захар на гладно/хемоглобин A<sub>1c</sub> [КЗГ/HbA<sub>1c</sub>]) трябва да бъде оценен преди започване на лечението с пазиреотид. Проследяването на КЗГ/HbA<sub>1c</sub> по време на лечението трябва да става съгласно установените препоръки. Пациентът сам трябва да проследява стойностите на кръвната си захар и/или да се изследва КЗГ всяка седмица през първите два до три месеца и периодично след това в зависимост от клиничните нужди, както и в рамките на първите две до четири седмици при всяко повишаване на дозата. Освен това трябва да се проследява КЗГ в продължение на четири седмици и нивата на HbA<sub>1c</sub> в продължение на 3 месеца след края на лечението.

Ако се развие хипергликемия при пациент на лечение със Signifor, се препоръчва започване или коригиране на провежданото антидиабетно лечение, като се следват съответните терапевтични ръководства за лечение на хипергликемия. Ако не може да бъде постигнат контрол върху хипергликемията, въпреки съответното медикаментозно лечение, дозата на Signifor трябва да бъде намалена или лечението със Signifor да бъде спряно (вж. също точка 4.5).

През постмаркетинговия период има съобщени случаи на кетоацидоза, свързани с употребата на Signifor, при пациенти със или без анамнеза за диабет. Пациентите, които получават признаци и симптоми, съответстващи на тежка метаболитна ацидоза, трябва да бъдат оценени за наличие на кетоацидоза, независимо от анамнезата за диабет.

При пациентите с лош гликемичен контрол (дефиниран като стойност на HbA<sub>1c</sub> >8% при провеждане на антидиабетна терапия), лечението на диабета и проследяването трябва да се интензифицират преди започване на лечението и по време на лечението с пазиреотид.

### Чернодробни тестове

При пациентите, лекувани с пазиреотид, често се наблюдава леко преходно повишаване на аминотрансферазите. В редки случаи е наблюдавано успоредно повишаване на АЛАТ (аланин аминотрансферазата) над 3 x ГГН и на билирубина над 2 x ГГН (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяване на чернодробната функция преди започване на лечението с пазиреотид и на първа, втора, четвърта, осма и дванадесета седмица след започване на лечението. След това чернодробната функция трябва да се проследява по клинични показания.

Пациентите, при които се установят повишени стойности на трансaminaзите, трябва да бъдат проследени с повторна оценка на чернодробната функция, за да се потвърди находката. Ако находката се потвърди, пациентите трябва да бъдат проследени чрез често мониториране на чернодробната функция, докато трансaminaзите не спаднат до стойностите преди започване на лечението. Лечението с пазиреотид трябва да се прекрати, ако пациентът развие жълтеница или други признаци, предполагащи клинично значима чернодробна дисфункция, в случай на трайно повишаване на АСАТ (аспартат аминотрансферазата) или АЛАТ (аланин аминотрансферазата) 5 x ГГН или повече, или ако се появи повишаване на АЛАТ или АСАТ 3 x ГГН успоредно с повишаване на билирубина над 2 x ГГН. След прекратяване на лечението с пазиреотид пациентите трябва да бъдат проследени до обратно развитие на симптомите. Лечението не

трябва да се подновява.

### Сърдечносъдови събития

Съобщава се за поява на брадикардия по време на употребата на пазиреотид (вж. точка 4.8). Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите със сърдечно заболяване и/или рискови фактори за развитие на брадикардия като анамнеза за клинично значима брадикардия или остър миокарден инфаркт, висока степен на сърдечен блок, застойна сърдечна недостатъчност (Клас III или IV по NYHA), нестабилна стенокардия, продължителна камерна тахикардия, камерно мъждене. Може да се наложи коригиране на дозата на лекарствени продукти като бета блокери, калциеви антагонисти или на лекарствени продукти, контролиращи електролитния баланс (вж. също точка 4.5).

В две въвеждащи проучвания при здрави доброволци е установено, че пазиреотид удължава QT интервала на ЕКГ. Клиничната значимост на това удължаване не е установена.

В клинични проучвания при пациенти с болест на Cushing удължаване на QTcF >500 msec е наблюдавано при двама от 201 пациенти. Епизодите са били спорадични и появата им не е била свързана с никакви клинични последици. Епизоди на torsade de pointes не са наблюдавани нито при тези проучвания, нито при проучвания в други пациентски популации.

Пазиреотид трябва да се използва с повишено внимание и след внимателна преценка на съотношението полза/риск при пациенти със значителен риск от поява на удължаване на QT, като например такива:

- с вроден синдром на удължен QT интервал.
- с неконтролирано или значимо сърдечно заболяване, включително скорошен миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, нестабилна стенокардия или клинично значима брадикардия.
- приемащи антиаритмични лекарствени продукти или други вещества, за които е известно, че водят до удължаване на QT интервала (вж. точка 4.5).
- с хипокалиемия и/или хипомагниемия.

Препоръчва се проследяване за влияние върху QTc интервала и трябва да се направи ЕКГ преди започване на лечението със Signifor, една седмица след започване на лечението и след това, в зависимост от клиничните показания. Хипокалиемията и/или хипомагниемията трябва да се коригират преди прилагането на Signifor и да се проследяват периодично в хода на лечението.

### Хипокортизолизъм

Лечението със Signifor води до бързо потискане на секрецията на АСТН (адренкортикотропния хормон) при пациенти с болест на Cushing. Бързото пълно или почти пълно потискане на АСТН може да доведе до намаляване на нивата на кортизол в циркуляцията и евентуално до преходен хипокортизолизъм/хипоадренализъм.

Поради тази причина е необходимо проследяване и информиране на пациентите за признаците и симптомите, свързани с хипокортизолизъм (напр. слабост, умора, анорексия, гадене, повръщане, хипотония, хиперкалиемия, хипонатриемия, хипогликемия). В случай на доказан хипокортизолизъм може да се наложи временно провеждане на заместителна терапия с екзогенен стероид (глюкокортикоид) и/или намаляване на дозата, или спиране на лечението със Signifor.

### Жлъчен мехур и свързани събития

Холелитиазата (жлъчнокаменна болест) е позната нежелана реакция, свързана с дългосрочната употреба на соматостатинови аналози, и е често съобщавана по време на клиничните проучвания с пазиреотид (вж. точка 4.8). Има постмаркетингови случаи на холангит при

пациенти, приемащи Signifor, които в повечето случаи се съобщават като усложнение на жлъчнокаменната болест. Поради тази причина се препоръчва ехографско изследване на жлъчния мехур преди и на 6-месечни до 12-месечни интервали по време на лечението със Signifor. Наличието на жлъчни камъни при пациенти на лечение със Signifor е предимно асимптоматично; симптоматичните камъни трябва да бъдат третирани съгласно клиничната практика.

#### Хипофизни хормони

Тъй като фармакологичната активност на пазиреотид наподобява тази на соматостатин, не може да бъде изключено потискането на останалите хипофизни хормони освен АСТН. В зависимост от клиничните показания трябва да се има предвид проследяване на функцията на хипофизата (напр. TSH/свободен T<sub>4</sub>, GH/IGF-1) преди и периодично по време на лечението със Signifor.

#### Влияние върху женския фертилитет

Терапевтичните ползи от понижението или нормализирането на серумните кортизолови нива при пациентките с болест на Cushing е възможно да възстановят фертилитета. Пациентките с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват адекватна контрацепция по време на лечението със Signifor (вж. точка 4.6).

#### Бъбречно увреждане

Поради повишаване на експозицията на несвързания лекарствен продукт, Signifor трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2).

#### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа натрий по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Очаквани фармакокинетични взаимодействия, оказващи влияние върху пазиреотид

Влиянието на P-гр инхибитора верапамил върху фармакокинетиката на подкожно приложения пазиреотид е изследвано в проучване за лекарствени взаимодействия при здрави доброволци. Не е наблюдавана промяна във фармакокинетиката (степената или продължителността на експозицията) на пазиреотид.

#### Очаквани фармакокинетични взаимодействия, оказващи влияние върху други лекарствени продукти

Пазиреотид може да намали относителната бионаличност на циклоспорин. Едновременното прилагане на пазиреотид и циклоспорин може да изисква коригиране на дозата на циклоспорин, за да се поддържат терапевтичните нива.

#### Очаквани фармакодинамични взаимодействия

##### Лекарствени продукти, които удължават QT интервала

Пазиреотид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които едновременно с него приемат лекарствени продукти, които удължават QT интервала, като антиаритмици клас Ia (напр. хинидин, прокаинамид, дизопирамид), антиаритмици клас III (напр. амиодарон, дронедазон, соталол, дофетилид, ибутилид), някои антибактериални средства (интравенозен еритромицин, инжекционен пентамидин, кларитромицин, моксифлоксацин), определени

антипсихотици (напр. хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, пимозид, халоперидол, тиаприд, амисулприд, сертиндол, метадон), определени антихистамини (напр. терфенадин, астемизол, мизоластин), антималярийни средства (напр. хлорохин, халофантрин, лумефантрин), определени противогъбични средства (кетоназол, с изключение на шампоан) (вж. също точка 4.4).

#### Лекарствени продукти, които предизвикват брадикардия

Препоръчва се клинично проследяване на сърдечната честота, особено при започване на лечението, при пациенти приемащи пазиреотид едновременно с лекарствени продукти, които предизвикват брадикардия, като бета блокери (напр. метопролол, картеолол, пропранолол, соталол), инхибитори на ацетилхолинестеразата (напр. ривастигмин, физостигмин), определени калциеви антагонисти (напр. верапамил, дилтиазем, бепридил), определени антиаритмици (вж. също точка 4.4).

#### Инсулин и антидиабетни лекарствени продукти

Може да е необходимо коригиране на дозата (намаляване или повишаване) на инсулина и на антидиабетните лекарствени продукти (напр. метформин, лираглутид, вилдаглиптин, натеглинид), когато се прилагат едновременно с пазиреотид (вж. също точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Има ограничени данни от употребата на пазиреотид при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Пазиреотид не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция (вж. точка 4.4).

### Кърмене

Не е известно дали пазиреотид се екскретира в кърмата. Наличните данни при плъхове показват екскреция на пазиреотид в млякото (вж. точка 5.3). Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението със Signifor.

### Фертилитет

Проучванията при плъхове показват повлияване на женските репродуктивните показатели (вж. точка 5.3). Клиничната значимост на тези ефекти при хора е неизвестна.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Signifor повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да внимават, докато шофират или работят с машини, ако почувстват умора, замаяност или главоболие по време на лечението със Signifor.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Signifor е прилаган на общо 201 пациенти с болест на Cushing по време на фаза II и III проучвания. Профилът на безопасност на Signifor е подобен на този на целия клас соматостатинови аналози с изключение на появата на хипокортизолизъм и степента на хипергликемията.

Данните, описани по-долу, отразяват експозицията на 162 пациенти с болест на Cushing на Signifor по време на фаза III проучването. При започване на проучването пациентите са били рандомизирани да им се прилага два пъти дневно Signifor в доза 0,6 mg или 0,9 mg. Средната

възраст на пациентите е била приблизително 40 години и повечето пациенти (77,8%) са били жени. Повечето от пациентите (83,3%) са имали персистираща или рецидивираща болест на Cushing, като при някои ( $\leq 5\%$ ) от пациентите в двете терапевтични групи преди това е било провеждано облъчване на хипофизата. Средната експозиция на лечението до крайната дата на първоначалния анализ на ефикасността и безопасността е била 10,37 месеца (0,03-37,8), като 66,0% от пациентите са имали най-малко шестмесечна експозиция.

Нежелани реакции Степен 1 и 2 са били съобщени при 57,4% от пациентите. Нежелани реакции Степен 3 са били наблюдавани при 35,8% от пациентите, а нежелани реакции Степен 4 при 2,5% от пациентите. Нежеланите реакции Степен 3 и 4 са били свързани в повечето случаи с хипергликемия. Най-честите нежелани реакции (честота  $\geq 10\%$ ) са били диария, гадене, коремна болка, холелитиаза, реакции на мястото на приложение, хипергликемия, захарен диабет, умора и повишаване на гликозилирания хемоглобин.

#### Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени до крайната дата на анализа, са представени в Таблица 1. Нежеланите реакции са изброени съгласно MedDRA по системно-органни класове. Във всеки системно-органен клас нежеланите реакции са изброени по честота. При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 1 Нежелани реакции по време на фаза III проучването и от постмаркетинговия опит при пациенти с болест на Cushing**

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия	
Нарушения на ендокринната система		Адренална недостатъчност		
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия, захарен диабет	Намален апетит, захарен диабет тип 2, нарушен глюкозен толеранс		Диабетна кетоацидоза
Нарушения на нервната система		Главоболие, замаяност		
Сърдечни нарушения		Синусова брадикардия, удължаване на QT интервала		
Съдови нарушения		Хипотония		
Стомашно-чревни нарушения	Диария, коремна болка, гадене	Повръщане, болка в горната част на корема		
Хепатобилиарни нарушения	Холелитиаза	Холецистит*, холестаза		



<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		Алопеция, сърбеж		
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>		Миалгия, артралгия		
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Реакция на мястото на инжектиране, умора			
<b>Изследвания</b>	Повишаване на гликозилирани хемоглобин	Повишаване на гама-глутамил трансферазата, повишаване на аланин аминотрасферазата, повишаване на аспартат аминотрасферазата, повишаване на липазата, повишаване на кръвната захар, повишаване на амилазата в кръвта, удължаване на протромбиновото време		
* Холециститът включва остър холецистит				

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Нарушения на глюкозния метаболизъм

Повишената кръвна захар е била най-често съобщаваното Степен 3 лабораторно отклонение (23,2% от пациентите) по време на фаза III проучването при пациенти с болест на Cushing. Средното повишение на HbA<sub>1c</sub> е било по-малко изразено при пациентите с нормална кръвна захар при включване в проучването (n=62 общо) (т.е. 5,29% и 5,22% на изходно ниво, и 6,50% и 6,75% на 6<sup>-я</sup> месец, съответно в групите на 0,6 и 0,9 mg два пъти дневно), спрямо пациентите с преддиабет (т.е. n=38 общо; 5,77% и 5,71% на изходно ниво, и 7,45% и 7,13% на 6<sup>-я</sup> месец) или пациентите с диабет (т.е. n=54 общо; 6,50% и 6,42% на изходно ниво, и 7,95% и 8,30% на 6<sup>-я</sup> месец). Средните нива на кръвната захар на гладно обикновено са се повишавали в рамките на първия месец от лечението с последващо намаляване и стабилизиране през следващите месеци. Като цяло стойностите на кръвната захар на гладно и на HbA<sub>1c</sub> намаляват в рамките на 28 дни след спиране на лечението с пазиреотид, но остават над изходните стойности. Липсват данни от дългосрочно проследяване. Пациентите с изходен HbA<sub>1c</sub> ≥7% или тези, приемащи антидиабетни лекарствени продукти преди рандомизацията, са с тенденция за по-големи средни промени в нивата на кръвната захар на гладно и на HbA<sub>1c</sub> спрямо останалите пациенти. Нежеланите лекарствени реакции хипергликемия и захарен диабет са довели до прекратяване на участието в проучването съответно при 5 (3,1%) и 4 (2,5%) пациенти. Съобщава се за един случай на кетоза и един случай на кетоацидоза при употреба на Signifor с милосърдна цел.

Препоръчва се проследяване на нивата на кръвната захар при пациентите на лечение със

Signifor (вж. точка 4.4).

#### Стомашно-чревни нарушения

По време на лечението със Signifor често се съобщава за стомашно-чревни нарушения. Тези реакции обикновено са от ниска степен, не изискват интервенция и се подобряват при продължаване на лечението.

#### Реакции на мястото на инжектиране

Реакции на мястото на инжектиране са съобщени при 13,6% от пациентите във фаза III проучването при болест на Cushing. Реакции на мястото на инжектиране са съобщени и по време на клиничните проучвания при други популации. Най-често съобщаваните нежелани реакции са локална болка, еритем, хематом, хеморагия и пруритус. Тези реакции са отзвучали спонтанно и не са изисквали интервенция.

#### Чернодробни ензими

Преходно повишаване на чернодробните ензими е съобщавано по време на употребата на соматостатинови аналози и е наблюдавано също по време на клиничните проучвания при пациенти, лекувани с пазиреотид. Повишението най-често е асимптоматично, от ниска степен и обратимо при продължаване на лечението. В редки случаи е наблюдавано успоредно повишаване на АЛАТ над 3 x ГГН и на билирубина над 2 x ГГН. Всички случаи на съчетано повишаване са установени в рамките на десет дни от започване на лечението със Signifor. След прекратяване на лечението пациентите са се възстановили без клинични последици и резултатите на чернодробните функционални тестове са се върнали до изходните стойности.

Препоръчва се проследяване на чернодробните ензими преди и по време на лечението със Signifor (вж. точка 4.4), според клиничните нужди.

#### Панкреасни ензими

По време на клиничните проучвания при пациенти, лекувани с пазиреотид, е наблюдавано асимптоматично повишаване на липазата и амилазата. Повишението най-често е от ниска степен и обратимо при продължаване на лечението. Панкреатитът е потенциална нежелана реакция, свързана с употребата на соматостатинови аналози поради връзката между холелитиазата и острия панкреатит.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Дози до 2,1 mg два пъти дневно са прилагани при здрави доброволци, като нежеланата реакция диария е наблюдавана с висока честота.

В случай на предозиране се препоръчва да се започне съответното поддържащо лечение в зависимост от клиничното състояние на пациента до отзвучаване на симптомите.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Хормони на хипофизата и хипоталамуса и аналози, соматостатин и аналози, АТС код: N01CB05

## Механизъм на действие

Пазиреотид е нов циклохексапептид, инжекционен соматостатинов аналог. Подобно на естествените пептидни хормони соматостатин-14 и соматостатин-28 (известни също като фактор, потискащ освобождаването на соматотропин [SRIF]), и на другите соматостатинови аналози, пазиреотид осъществява действието си като се свързва със соматостатиновите рецептори. При хората са известни пет подтипа соматостатинови рецептори: *hsst1*, 2, 3, 4 и 5. При нормални физиологични условия тези подтипове рецептори се експресират в различни тъкани. Соматостатиновите аналози се свързват с *hsst* рецепторите с различна сила (вж. Таблица 2). Пазиреотид се свързва с висок афинитет с четири от петте *hssts*.

**Таблица 2 Афинитет на свързване на соматостатин (SRIF-14), пазиреотид, октреотид и ланреотид с петте човешки соматостатинови рецепторни подтипа (*hsst1-5*)**

Вещество	<i>hsst1</i>	<i>hsst2</i>	<i>hsst3</i>	<i>hsst4</i>	<i>hsst5</i>
Соматостатин (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Пазиреотид	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1 000	0,16±0,01
Октреотид	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1 000	6,3±1,0
Ланреотид	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Резултатите показват средните±SEM стойности на IC<sub>50</sub> изразени като pmol/l.

## Фармакодинамични ефекти

Соматостатиновите рецептори се експресират в много тъкани и по-специално в невроендокринни тумори с изразена хормонална секреция, включително АСТН при болест на Cushing.

*In vitro* проучвания показват, че кортикотропните туморни клетки при пациенти с болест на Cushing експресират във висока степен *hsst5*, докато останалите рецепторни подтипове или не се експресират, или се експресират в по-ниска степен. Пазиреотид се свързва и активира четири от петте *hssts*, особено *hsst5*, в кортикотропните туморни клетки при АСТН-продуциращи аденоми, което води до потискане на секрецията на АСТН.

## Клинична ефикасност и безопасност

Фаза III моноцентрово рандомизирано проучване е проведено, за да се оцени безопасността и ефикасността на различни дози Signifor в продължение на дванадесетмесечно лечение при пациенти с болест на Cushing с персистиращо или рецидивиращо заболяване или *de novo* пациенти, при които не е показано хирургично лечение или са отказали хирургично лечение.

В проучването са били включени 162 пациенти с изходен СКУ >1,5 x ГГН, които са били рандомизирани в съотношение 1:1 на Signifor подкожно в доза 0,6 mg или 0,9 mg два пъти дневно. След тримесечно лечение, пациентите със средна стойност на 24-часовия СКУ ≤2 x ГГН и по-ниска или равна на изходната стойност са продължили заслепеното лечение с определената доза до 6-ия месец. При пациентите, при които тези критерии не са изпълнени, заслепяването е било прекратено и дозата е била повишена с 0,3 mg два пъти дневно. След първоначалните 6 месеца на проучването, пациентите са преминали към допълнителен 6-месечен открит период на лечение. Ако не е било постигнато повлияване на 6<sup>-я</sup> месец или повлияването не се е задържало по време на открития период на проучването, дозата е можело да се повишава с по 0,3 mg два пъти дневно. Имало е възможност за намаляване на дозата на стъпки от 0,3 mg два пъти дневно по всяко време на проучването, поради непоносимост.

Първичната крайна точка за ефикасност е била процентът пациенти във всяко рамо, постигнали нормализиране на средните 24-часови СКУ нива (СКУ ≤ГГН) след 6 месечно лечение, при които дозата не е била повишавана (спрямо тази при рандомизацията) през този период.

Вторичните крайни точки са включвали промени, спрямо изходно ниво за: 24-часов СКУ, АСТН в плазмата, серумни кортизолови нива и клинични признаци и симптоми на болест на Cushing. Всички анализи са проведени въз основа на рандомизираните групи.

Изходните демографски характеристики са били добре балансирани в двете рандомизирани групи и са съответствали на епидемиологията на заболяването. Средната възраст на пациентите е била приблизително 40 години, като повечето пациенти (77,8%) са били жени. Повечето от пациентите (83,3%) са имали персистираща или рецидивираща болест на Cushing, като при някои ( $\leq 5\%$ ) от пациентите в двете терапевтични групи преди това е било провеждано облъчване на хипофизата.

Изходните характеристики са били балансирани между двете рандомизирани групи, с изключение на подчертаните различия в средните стойности на СКУ за 24 часа на изходно ниво (1156 nmol/24 h при 0,6 mg два пъти дневно и 782 nmol/24 h при 0,9 mg два пъти дневно; граници на нормата 30-145 nmol/24 h).

### Резултати

На 6<sup>-я</sup> месец, нормализиране на средни нива на СКУ е било наблюдавано съответно при 14,6% (95% CI 7,0-22,3) и при 26,3% (95% CI 16,6-35,9) от пациентите, рандомизирани на пазиреотид 0,6 mg и 0,9 mg два пъти дневно, съответно. Проучването постига първичната крайна точка за ефикасност за групата на доза 0,9 mg два пъти дневно, тъй като долната граница на 95% CI е била по-висока от предварително определената граница от 15%. Повлияването в рамото на доза 0,9 mg изглежда е било по-изразено при пациентите с по-ниски средни стойности на изходния СКУ. Процентът на повлиялите се на 12<sup>-я</sup> месец е бил подобен на този на 6<sup>-я</sup> месец, 13,4% и 25,0% съответно при 0,6 mg и 0,9 mg приложени два пъти дневно.

Проведен е допълнителен анализ за ефикасност, при който пациентите в зависимост от повлияването, са били допълнително класифицирани в 3 категории, независимо от възходящото титриране на 3<sup>-я</sup> месец: с напълно постигнат контрол (СКУ  $\leq 1,0$  x ГГН), с частично постигнат контрол (СКУ  $>1,0$  x ГГН, но с намаляване на СКУ  $\geq 50\%$  спрямо изходната стойност) или без постигнат контрол (намаляване на СКУ  $<50\%$ ). Общият процент на пациентите, при които е постигнат пълен или частичен контрол на средните нива на СКУ на 6<sup>-я</sup> месец, е бил съответно 34% и 41% от пациентите, рандомизирани на доза 0,6 mg и 0,9 mg, съответно. Пациентите, при които не е бил постигнат контрол на 1<sup>-я</sup> и 2<sup>-я</sup> месец е било много вероятно да останат (90%) без постигнат контрол на 6<sup>-я</sup> и 12<sup>-я</sup> месец.

В двете терапевтични групи, Signifor води до намаляване на средната стойност на СКУ след 1-месечно лечение, което се задържа с течение на времето.

Намаляване е демонстрирано и по отношение на общия процент на промяна в средните нива и медианата на нивата на СКУ на 6<sup>-я</sup> и 12<sup>-я</sup> месец, спрямо изходните стойности (вж. Таблица 3). Наблюдавано е също намаляване на плазмените нива на АСТН във всяка времева точка и в двете терапевтични групи.

**Таблица 3 Процентна промяна в средните нива и медианата на нивата на СКУ в зависимост от рандомизираната група на 6<sup>-я</sup> и 12<sup>-я</sup> месец, спрямо изходните**

## стойности

		Пазиреотид 0,6 mg два пъти дневно % промяна (n)	Пазиреотид 0,9 mg два пъти дневно % промяна (n)
Средна промяна в	Месец 6	-27,5* (52)	-48,4 (51)
СКУ (% спрямо изходните стойности)	Месец 12	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Медиана на промяна	Месец 6	-47,9 (52)	-47,9 (51)
на СКУ (% спрямо изходните стойности)	Месец 12	-67,6 (37)	-62,4 (35)

\* Включва един пациент със значимо различаващи се резултати, който е имал процентна промяна спрямо изходните стойности +542,2%.

Намаляване в средното систолно и диастолното артериално налягане в седнало положение, индексът на телесна маса (ИТМ) и общия холестерол са били наблюдавани и в двете терапевтични групи на 6<sup>-я</sup> месец. Като цяло е наблюдавано понижаване на тези параметри при пациентите с постигнат пълен или частичен контрол на средните нива на СКУ, но тенденцията е била по-изразена при пациентите, при които е имало нормализиране на СКУ. Подобна тенденция е наблюдавана и на 12<sup>-я</sup> месец.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Signifor във всички подгрупи на педиатричната популация при хипофизно зависима болест на Cushing, свръхпродукция на АСТН от хипофизата и хипофизно зависимо хиперадренално кортицизъм (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

При здрави доброволци пазиреотид се абсорбира бързо, а пикова плазмена концентрация се постига в рамките на 0,25-0,5 h.  $C_{max}$  и AUC са приблизително пропорционални на дозата при еднократно и многократно прилагане.

Не са провеждани проучвания, които да оценят бионаличността на пазиреотид при хора.

### Разпределение

Разпределението на пазиреотид при здрави доброволци е широко, с голям привиден обем на разпределение ( $V_z/F > 100$  литра). Разпределението между кръвните клетки и плазмата не зависи от концентрацията и показва, че пазиреотид е локализиран предимно в плазмата (91%). Свързването с плазмените протеини е умерено (88%) и не зависи от концентрацията.

Въз основа на *in vitro* данни изглежда, че пазиреотид е субстрат на ефлуксияния транспортер P-gp (P-гликопротеин). Въз основа на *in vitro* данни пазиреотид не е субстрат на ефлуксияния транспортер BCRP (протеин за резистентност на рак на гърдата) или на инфлуксияните транспортери OCT1 (транспортер на органични катиони 1), OATP (транспортиращи органични аниони полипептиди) 1B1, 1B3 или 2B1. При терапевтични дозови нива пазиреотид също така не е инхибитор на UGT1A1 (глюкуронил трансферазата), OATP, 1B1 или 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 (протеин за множествена лекарствена резистентност) и BSEP (експортна помпа за жлъчни соли).

## Биотрансформация

Пазиреотид има висока метаболитна стабилност и *in vitro* данните показват, че пазиреотид не е субстрат, инхибитор или индуктор на никой от главните CYP450 ензими. При здрави доброволци пазиреотид се открива предимно в непроменена форма в плазмата, урината и фецеса.

## Елиминиране

Пазиреотид се елиминира предимно чрез чернодробен клирънс (билиарна екскреция), с малко участие на бъбреците. В проучването ADME при хора 55,9±6,63% от радиоактивната доза се възстановява в рамките на първите 10 дни след приложението, включително 48,3±8,16% от радиоактивността във фецеса и 7,63±2,03% в урината.

Пазиреотид показва нисък клирънс (CL/F ~7,6 литра/час при здрави доброволци и ~3,8 литра/час при пациенти с болест на Cushing). Въз основа на кумулативното съотношение на AUC, изчисленият ефективен полуживот ( $t_{1/2,eff}$ ) при здрави доброволци е приблизително 12 часа.

## Линейност и времева зависимост

При пациенти с болест на Cushing пазиреотид показва линейна и зависима от времето фармакокинетика в дозовия интервал от 0,3 mg до 1,2 mg два пъти дневно. Популационният фармакокинетичен анализ предполага въз основа на  $C_{max}$  и AUC, че при пациенти с болест на Cushing стационарно състояние се достига в 90%, съответно след приблизително 1,5 и 15 дни.

## Специални популации

### Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания при педиатрични пациенти.

### Пациенти с бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс допринася в минимална степен за елиминирането на пазиреотид при хора. В клинично проучване с еднократно подкожно приложение на 900 µg пазиреотид при участници с нарушена бъбречна функция, бъбречното увреждане от лека, умерена или тежка степен, или терминалната бъбречна недостатъчност (ТБН), не оказва значимо влияние върху цялостната плазмена експозиция на пазиреотид. Плазмената експозиция на несвързан пазиреотид ( $AUC_{inf,u}$ ) е повишена при участниците с бъбречно увреждане (леко: 33%, умерено: 25%, тежко: 99%, ТБН: 143%) спрямо контролите.

### Пациенти с чернодробно увреждане

В клинично проучване при пациенти с нарушена чернодробна функция (Child-Pugh A, B и C) е установена статистически значима разлика при пациентите с умерено и тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh B и C). При пациентите с умерено и тежко чернодробно увреждане  $AUC_{inf}$  е била повишена съответно с 60% и 79%,  $C_{max}$  е била повишена съответно с 67% и 69%, а CL/F е бил намален съответно с 37% и 44%.

### Пациенти в старческа възраст (>65 години)

Установено е, че възрастта е ковариата в популационния фармакокинетичен анализ при пациенти с болест на Cushing. С повишаване на възрастта е наблюдавано намаляване на общия телесен клирънс и повишаване на фармакокинетичната експозиция. В проучвания възрастов интервал 18-73 години, площта под кривата в стационарно състояние при дозов интервал от 12 часа ( $AUC_{ss}$ ) се очаква да варира от 86% до 111% от тази на типичния пациент на 41 години. Това вариране е умерено и се смята, че има незначително клинично значение, предвид широкия възрастов интервал, при който е наблюдаван ефектът.

Данните при пациенти с болест на Cushing на възраст над 65 години са ограничени, но не

предполагат някакви клинично значими разлики по отношение на ефикасността и безопасността, спрямо тези при по-младите пациенти.

#### Демографски характеристики

Популационният фармакокинетичен анализ на Signifor предполага, че расата и полът не оказват влияние върху фармакокинетичните параметри.

Установено е, че телесното тегло е ковариата в популационния фармакокинетичен анализ при пациенти с болест на Cushing. За интервала от 60-100 kg намаляването на AUC<sub>ss</sub> с нарастване на теглото се очаква да бъде приблизително 27%, което се счита за умерено и с незначително клинично значение.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни за безопасност не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Повечето наблюдавани находки по време на проучванията за токсичност при многократно прилагане са били обратими и обясними с фармакологичните свойства на пазиреотид. Ефекти при неклиничните проучвания са наблюдавани само при експозиции, считани за достатъчно превишаващи максималната експозиция при хора, с малка значимост за клиничната употреба.

Пазиреотид не е генотоксичен при *in vitro* и *in vivo* проучвания.

При проучванията за канцерогенност, проведени при плъхове и трансгенни мишки, не е установен никакъв канцерогенен потенциал.

Пазиреотид не повлиява фертилитета при мъжки плъхове, но както се очаква от фармакологичните свойства на пазиреотид, женските показват нарушения в естралния цикъл или липса на цикъл, и намален брой на жълтите тела и имплантационните места. Ембриотоксичност е наблюдавана при плъхове и зайци при дози, които причиняват токсичност при майката, но тератогенен потенциал не е установен. В пре- и постнатални проучвания при плъхове, пазиреотид не оказва влияние върху родовата дейност и раждането, но причинява леко изоставане в оформянето на ушните миди и по-ниско тегло в поколението.

Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на пазиреотид в млякото.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол  
Винена киселина  
Натриев хидроксид  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Ампула от безцветно стъкло тип I, с означено с точка място за счупване, съдържаща 1 ml разтвор.

Всяка ампула е опакована в картонено гнездо, поставено във външна картонена опаковка.

Опаковки, съдържащи 6 ампули или групови опаковки, съдържащи 18 (3 x 6), 30 (5 x 6) или 60 (10 x 6) ампули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Signifor инжекционен разтвор не трябва да съдържа видими частици, трябва да е бистър и безцветен. Не използвайте Signifor, ако разтворът не е бистър или съдържа видими частици.

За информация относно инструкциите за употреба, моля вижте в края на листовката “Как да инжектирате Signifor”.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Signifor 0,3 mg инжекционен разтвор  
EU/1/12/753/001-004

Signifor 0,6 mg инжекционен разтвор  
EU/1/12/753/005-008

Signifor 0,9 mg инжекционен разтвор  
EU/1/12/753/009-0012

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 24 април 2012 г.

Дата на последно подновяване: 18 ноември 2016 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**



Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 10 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
Signifor 20 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
Signifor 30 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
Signifor 40 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
Signifor 60 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Signifor 10 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
Един флакон съдържа 10 mg пазиреотид (pasireotide) (като пазиреотидов памоат).

Signifor 20 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
Един флакон съдържа 20 mg пазиреотид (pasireotide) (като пазиреотидов памоат).

Signifor 30 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
Един флакон съдържа 30 mg пазиреотид (pasireotide) (като пазиреотидов памоат).

Signifor 40 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
Един флакон съдържа 40 mg пазиреотид (pasireotide) (като пазиреотидов памоат).

Signifor 60 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
Един флакон съдържа 60 mg пазиреотид (pasireotide) (като пазиреотидов памоат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах и разтворител за инжекционна суспензия (прах за инжекция)

Прах: леко жълтеникав до жълтеникав.

Разтворител: бистър, безцветен до леко жълт или леко кафяв разтвор.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Лечение на възрастни пациенти с акромегалия, при които не е подходящо оперативно лечение или при които оперативното лечение не е довело до излекуване и които имат незадоволителен контрол върху заболяването при лечение с друг соматостатинов аналог.

Лечение на възрастни пациенти с болест на Cushing, при които не е подходящо оперативно лечение или при които оперативното лечение е било неуспешно.

Опаковката от 60 mg се използва само за лечение на акромегалия.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

#### Акромегалия

Препоръчителната начална доза при лечение на акромегалия е 40 mg пазиреотид на всеки

4 седмици.

Дозата може да се повиши до максимум 60 mg при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол върху нивата на растежния хормон (PX) и/или инсулиноподобния растежен фактор-1 (IGF-1) след 3 месеца лечение със Signifor 40 mg.

Овластяването на подозирани нежелани реакции или прекалено силния отговор към лечението (IGF-1 < долна граница на нормата) може да наложи временно намаляване на дозата на Signifor. Дозата може да се намали временно или трайно.

#### Болест на Cushing

Препоръчителната начална доза при лечение на болест на Cushing е 10 mg пазиреотид, приложени като дълбока интрамускулна инжекция на всеки 4 седмици.

Трябва да се направи оценка дали пациентът има клинични ползи след първия месец от лечението и периодично след това. Дозата може да се титрира на всеки 2 до 4 месеца в зависимост от отговора и поносимостта. Максималната доза Signifor при болест на Cushing е 40 mg на всеки 4 седмици. Ако не се наблюдават клинични ползи при пациента, трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Лечението на подозираните нежелани реакции или наличието на свръхотговор към лечението (кортизолови нива < долна граница на нормата) може да изисква намаляване на дозата, прекъсване или преустановяване на приема на Signifor.

#### Преминаване от подкожно към интрамускулно приложение при болест на Cushing

Липсват клинични данни за преминаването от подкожно към интрамускулно приложение на пазиреотид. Ако се изисква такова преминаване, препоръчителната начална доза при лечение на болест на Cushing е 10 mg пазиреотид, приложени като дълбока интрамускулна инжекция на всеки 4 седмици. Пациентът трябва да бъде наблюдаван как се повлиява и каква е поносимостта му към лечението, като може да се наложат допълнителни корекции на дозата.

#### Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза Signifor, пропуснатата инжекция трябва да се постави колкото се може по-скоро. Следващата доза трябва да се планува за 4 седмици след поставяне на инжекцията, за да се възстанови нормалната схема на приложение от една доза на всеки 4 седмици.

#### Специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст (≥65 години)*

Данните относно употребата на Signifor при пациенти на възраст над 65 години са ограничени, но няма доказателства, които да предполагат необходимост от коригиране на дозата при тези пациенти (вж. точка 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точка 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите с леко увредена чернодробна функция (клас А по Child Pugh).

Акромегалия: препоръчителната начална доза при пациенти с акромегалия с умерено тежка степен на чернодробно увреждане (клас В по Child Pugh) е 20 mg на всеки 4 седмици, а максималната препоръчителна доза при тези пациенти е 40 mg на всеки 4 седмици (вж. точка 5.2).

Болест на Cushing: препоръчителната начална доза при пациенти с болест на Cushing и умерено тежка степен на чернодробно увреждане (клас В по Child Pugh) е 10 mg на всеки 4 седмици, а максималната препоръчителна доза при тези пациенти е 20 mg на всеки 4 седмици (вж. точка 5.2).

Signifor не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh) (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Signifor при деца и юноши на възраст 0 до 18 години не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Signifor се прилага чрез дълбока интрамускулна инжекция от обучен медицински специалист. Signifor суспензия трябва да се приготвя само непосредствено преди приложението.

Като място за поставяне на последователните интрамускулни инжекции трябва да се редуват лявата и дясната глутеална мускулатура.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Глюкозен метаболизъм

Често се съобщава за промяна в нивата на кръвната захар при здрави доброволци и пациенти, лекувани с пазиреотид. При участници в клинични проучвания с пазиреотид са наблюдавани хипергликемия и по-рядко хипогликемия (вж. точка 4.8).

При пациенти, които са развили хипергликемия, състоянието като цяло се повлиява добре от антидиабетната терапия. Случаите на намаляване на дозата или спиране на лечението с пазиреотид поради хипергликемия са били нечести по време на клиничните проучвания с пазиреотид.

Развитието на хипергликемия изглежда, че е свързано с намаляване на секрецията на инсулин и на инкретиновите хормони (т.е. глюкагон- подобен пептид-1 [GLP-1] и глюкозозависим инсулинотропен полипептид [GIP]).

Гликемичния статус (кръвна захар на гладно/хемоглобин A<sub>1c</sub> [КЗГ/НbA<sub>1c</sub>]) трябва да бъде оценен преди започване на лечението с пазиреотид. Проследяването на КЗГ/НbA<sub>1c</sub> по време на лечението трябва да става съгласно установените препоръки. Пациентът сам трябва да проследява стойностите на кръвната си захар и/или да се изследва КЗГ всяка седмица през първите три месеца и периодично след това в зависимост от клиничните нужди, както и в рамките на първите четири до шест седмици при всяко повишаване на дозата. Освен това трябва да се проследява КЗГ в продължение на четири седмици и нивата на НbA<sub>1c</sub> в продължение на 3 месеца след края на лечението.

Ако се развие хипергликемия при пациент на лечение със Signifor, се препоръчва започване или коригиране на провежданото антидиабетно лечение, като се следват съответните терапевтични

ръководства за лечение на хипергликемия. Ако не може да бъде постигнат контрол върху хипергликемията, въпреки съответното медикаментозно лечение, дозата на Signifor трябва да бъде намалена или лечението със Signifor да бъде спряно (вж. също точка 4.5).

През постмаркетинговия период има съобщени случаи на кетоацидоза, свързани със Signifor, при пациенти със или без анамнеза за диабет. Пациентите, които получават признаци и симптоми, съответстващи на тежка метаболитна ацидоза, трябва да бъдат оценени за наличие на кетоацидоза, независимо от анамнезата за диабет.

При пациентите с лош гликемичен контрол (дефиниран като стойност на  $HbA_{1c} > 8\%$  при провеждане на антидиабетна терапия), лечението на диабета и проследяването трябва да се интензифицират преди започване на лечението и по време на лечението с пазиреотид.

### Чернодробни тестове

При пациентите, лекувани с пазиреотид, често се наблюдава леко преходно повишаване на аминотрансферазите. В редки случаи е наблюдавано успоредно повишаване на АЛАТ (аланин аминотрансферазата) над 3 x ГГН и на билирубина над 2 x ГГН (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяване на чернодробната функция преди започване на лечението с пазиреотид за интрамускулно приложение и след първите две до три седмици след започване на лечението, след което всеки месец в рамките на трите месеца лечение. След това чернодробната функция трябва да се проследява по клинични показания.

Пациентите, при които се установят повишени стойности на трансaminaзите, трябва да бъдат проследени на по-чести интервали, докато трансaminaзите не спаднат до стойностите преди започване на лечението. Лечението с пазиреотид трябва да се прекрати, ако пациентът развие жълтеница или други признаци, предполагащи клинично значима чернодробна дисфункция, в случай на трайно повишаване на АСАТ (аспартат аминотрансферазата) или АЛАТ (аланин аминотрансферазата) 5 x ГГН или повече, или ако се появи повишаване на АЛАТ или АСАТ 3 x ГГН успоредно с повишаване на билирубина над 2 x ГГН. След прекратяване на лечението с пазиреотид пациентите трябва да бъдат проследени до обратно развитие на симптомите. Лечението не трябва да се подновява, ако отклоненията в чернодробната функция се подозира, че са свързани с пазиреотид.

### Сърдечносъдови събития

Съобщава се за поява на брадикардия по време на употребата на пазиреотид (вж. точка 4.8). Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите със сърдечно заболяване и/или рискови фактори за развитие на брадикардия като анамнеза за клинично значима брадикардия или остър миокарден инфаркт, висока степен на сърдечен блок, застойна сърдечна недостатъчност (Клас III или IV по NYHA), нестабилна стенокардия, продължителна камерна тахикардия, камерно мъждене. Може да се наложи коригиране на дозата на лекарствени продукти като бета блокери, калциеви антагонисти или на лекарствени продукти, контролиращи електролитния баланс (вж. също точка 4.5).

В две въвеждащи проучвания при здрави доброволци, проведени с формата за подкожно приложение, е установено, че пазиреотид удължава QT интервала на ЕКГ. Клиничната значимост на това удължаване не е установена. Фаза III клиничните проучвания при пациенти с акромегалия, не установяват никакви клинично значими различия в случаите на удължаване на QT между пазиреотид за интрамускулно приложение и соматостатиновите аналози, изпитвани като сравнително лекарство. Всички събития, свързани с удължаване на QT интервала, са били преходни и са отминавали без прилагане на лечение.

Не са наблюдавани епизоди на torsade de pointes в клиничните проучвания с пазиреотид.

Пазиреотид трябва да се използва с повишено внимание и след внимателна преценка на съотношението полза/риск при пациенти със значителен риск от поява на удължаване на QT,

като например такива:

- с вроден синдром на удължен QT интервал.
- с неконтролирано или значимо сърдечно заболяване, включително скорошен миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, нестабилна стенокардия или клинично значима брадикардия.
- приемащи антиаритмични лекарствени продукти или други вещества, за които е известно, че водят до удължаване на QT интервала (вж. точка 4.5).
- с хипокалиемия и/или хипомагнезиемия.

Препоръчва се да се направи изходно ЕКГ преди започване на лечението със Signifor. Проследяване на ефекта от лечението върху QT интервала е препоръчително да се направи 21 дни след започване на лечението и след това, в зависимост от клиничните показания. Хипокалиемията и/или хипомагнезиемията трябва да се коригират преди прилагането на Signifor и да се проследяват периодично в хода на лечението.

### Хипокортизолизъм

Потискането на секрецията на АСТН (адренокортикотропния хормон) може да доведе до хипокортизолизъм при пациентите, лекувани със Signifor. Поради тази причина е необходимо проследяване и информиране на пациентите за признаците и симптомите, свързани с хипокортизолизъм (напр. слабост, умора, анорексия, гадене, повръщане, хипотония, хиперкалиемия, хипонатриемия, хипогликемия). В случай на доказан хипокортизолизъм може да се наложи временно провеждане на заместителна терапия с екзогенен стероид (глюкокортикоид) и/или намаляване на дозата, или спиране на лечението със Signifor. Бързото спадане на кортизоловите нива може да бъде свързано с намаляване на броя на белите кръвни клетки.

### Жлъчен мехур и свързани събития

Холелитиазата (жлъчнокаменна болест) е позната нежелана реакция, свързана с употребата на соматостатинови аналози, и е често съобщавана по време на клиничните проучвания с пазиреотид (вж. точка 4.8). Има постмаркетингови случаи на холангит при пациенти, приемащи Signifor, като в повечето случаи се съобщава за усложнение на жлъчнокаменната болест. Поради тази причина се препоръчва ехографско изследване на жлъчния мехур преди и на 6-месечни до 12-месечни интервали по време на лечението със Signifor. Наличието на жлъчни камъни при пациенти на лечение със Signifor е предимно асимптоматично; симптоматичните камъни трябва да бъдат третирани съгласно клиничната практика.

### Хипофизни хормони

Тъй като фармакологичната активност на пазиреотид наподобява тази на соматостатин, не може да бъде изключено потискането на останалите хипофизни хормони освен PХ и/или IGF-1 при пациентите с акромегалия и АСТН/кортизол при пациентите с болест на Cushing. В зависимост от клиничните показания трябва да се има предвид проследяване на функцията на хипофизата (напр. TSH/свободен T<sub>4</sub>) преди и периодично по време на лечението със Signifor.

### Влияние върху женския фертилитет

Терапевтичните ползи от понижаване на стойностите на растежния хормон (PХ) и нормализиране на концентрацията на инсулиноподобния растежен фактор 1 (IGF-1), при жени с акромегалия, и понижаването на стойностите или нормализирането на нивото на серумния кортизол при пациентките с болест на Cushing, биха могли да възстановят фертилитета. По време на лечението със Signifor, жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани, да използват при необходимост адекватни методи за контрацепция (вж. точка 4.6).

## Коагулационни нарушения

Пациентите със значително удължени стойности на протромбиновото време (РТ) и парциалното тромбoplastиново време (РТТ) или пациентите, получаващи антикоагуланти от групата на кумариновите производни или на хепариновите производни са изключени от клиничните проучвания с пазиреотид, тъй като безопасността на комбинацията с тези антикоагуланти не е установена. Ако едновременната употреба на антикоагуланти от групата на кумариновите производни или на хепариновите производни и Signifor за интрамускулно приложение не може да се избегне, пациентите трябва да бъдат редовно проследявани за отклонения в техните коагулационни показатели (РТ и РТТ) и дозата на антикоагуланта да бъде съответно коригирана.

## Бъбречно увреждане

Поради повишаване на експозицията на несвързания лекарствен продукт, Signifor трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2).

## Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа натрий по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Очаквани фармакокинетични взаимодействия, оказващи влияние върху пазиреотид

Влиянието на Р-гр инхибитора верапамил върху фармакокинетиката на подкожно приложения пазиреотид е изследвано в проучване за лекарствени взаимодействия при здрави доброволци. Не е наблюдавана промяна във фармакокинетиката (степената или продължителността на експозицията) на пазиреотид.

### Очаквани фармакокинетични взаимодействия, оказващи влияние върху други лекарствени продукти

Пазиреотид може да намали относителната бионаличност на циклоспорин. Едновременното прилагане на пазиреотид и циклоспорин може да изисква коригиране на дозата на циклоспорин, за да се поддържат терапевтичните нива.

### Очаквани фармакодинамични взаимодействия

#### Лекарствени продукти, които удължават QT интервала

Пазиреотид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които едновременно с него приемат лекарствени продукти, които удължават QT интервала, като антиаритмици клас Ia (напр. хинидин, прокаинамид, дизопирамид), антиаритмици клас III (напр. амиодарон, дронедарон, соталол, дофетилид, ибутилид), някои антибактериални средства (интравенозен еритромицин, инжекционен пентамидин, кларитромицин, моксифлоксацин), определени антипсихотици (напр. хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, пимозид, халоперидол, тиаприд, амисулприд, сертиндол, метадон), определени антихистамини (напр. терфенадин, астемизол, мизоластин), антималярийни средства (напр. хлорохин, халофантрин, лумефантрин), определени противогъбични средства (кетоназол, с изключение на шампоан) (вж. също точка 4.4).

#### Лекарствени продукти, които предизвикват брадикардия

Препоръчва се клинично проследяване на сърдечната честота, особено при започване на лечението, при пациенти приемащи пазиреотид едновременно с лекарствени продукти, които предизвикват брадикардия, като бета блокери (напр. метопролол, картеолол, пропранолол,

соталол), инхибитори на ацетилхолинестеразата (напр. ривастигмин, физостигмин), определени калциеви антагонисти (напр. верапамил, дилтиазем, бепридил), определени антиаритмици (вж. също точка 4.4).

#### Инсулин и антидиабетни лекарствени продукти

Може да е необходимо коригиране на дозата (намаляване или повишаване) на инсулина и на антидиабетните лекарствени продукти (напр. метформин, лираглутид, вилдаглиптин, натеглинид), когато се прилагат едновременно с пазиреотид (вж. също точка 4.4).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Има ограничени данни от употребата на пазиреотид при бременни жени. Проучванията при животни, при които пазиреотид е прилаган подкожно, показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Пазиреотид не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция (вж. точка 4.4).

#### Кърмене

Не е известно дали пазиреотид се екскретира в кърмата. Наличните данни при плъхове, при които пазиреотид е прилаган подкожно, показват екскреция на пазиреотид в млякото (вж. точка 5.3). Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението със Signifor.

#### Фертилитет

Проучванията при плъхове, при които пазиреотид е прилаган подкожно, показват повлияване на женските репродуктивни показатели (вж. точка 5.3). Клиничната значимост на тези ефекти при хора е неизвестна.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Signifor повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да внимават, докато шофират или работят с машини, ако почувстват умора, замаяност или главоболие по време на лечението със Signifor.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на пазиреотид за интрамускулно приложение е в съответствие с този на целия клас соматостатинови аналози с изключение на по-високата степен и честота на случаите на хипергликемия, наблюдавани при пазиреотид за интрамускулно приложение. Профилът на безопасност на пазиреотид за интрамускулно приложение до голяма степен е подобен за показанията акромегалия и болест на Cushing.

#### Акромегалия

При акромегалия, оценката на безопасността е направена на базата на 491 пациенти, които получават пазиреотид (419 пациенти получават пазиреотид за интрамускулно приложение и 72 получават пазиреотид за подкожно приложение) във фаза I, II и III проучвания. Най-честите нежелани реакции (честота  $\geq 1/10$ ) от сборния анализ на данните за безопасност от фаза III проучванията S2305 и S2402 са (в низходящ ред): диария (най-честа в проучване S2305), холелитиаза, хипергликемия (най-честа в проучване S2402) и захарен диабет. Нежеланите реакции Степен 3 и 4 според Общите критерии за токсичност (ОКТ) са били свързани преди всичко с наличието на хипергликемия.



### Болест на Cushing

При болест на Cushing оценката на безопасността на формата за интрамускулно приложение е направена на базата на 150 пациенти, получаващи пазиреотид в проучването фаза III G2304 (медиана на продължителността на експозицията: 57 седмици). Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават начална доза 10 mg или 30 mg пазиреотид с възможност за възходящо титриране до максимална доза 40 mg на всеки 28 дни. Най-честите нежелани реакции (честота  $\geq 1/10$ ) в проучването фаза III G2304 са хипергликемия, диария, холелитиаза и захарен диабет. Наблюдава се тенденция честотата и тежестта на нежеланите реакции да е по-висока при по-високата начална доза 30 mg, но не при всички нежелани реакции.

### Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 1 включват събития, съобщени в основните проучвания на формата за интрамускулно приложение при пациенти с акромегалия и болест на Cushing. Нежеланите реакции са изброени съгласно MedDRA по системно-органи класове. Във всеки системно-органи клас нежеланите реакции са изброени по честота. При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 1 Нежелани реакции според предпочитания термин при пазиреотид за интрамускулно приложение**

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Много чести</b>	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>С неизвестна честота</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>		Анемия		
<b>Нарушения на ендокринната система</b>		Адренална недостатъчност*		
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Хипергликемия, захарен диабет	Захарен диабет тип 2, нарушен глюкозен толеранс, намален апетит		Диабетна кетоацидоза
<b>Нарушения на нервната система</b>		Главоболие, замаяност		
<b>Сърдечни нарушения</b>		Синусова брадикардия*, удължаване на QT интервала		
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Диария, гадене, коремна болка*	Балониране на корема, повръщане		
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	Холелитиаза	Холецистит*, холестаза		
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		Алопеция, сърбеж		
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Умора*	Реакции на мястото на инжектиране*		

<b>Изследвания</b>		Повишаване на гликирания хемоглобин, повишаване на аланин аминотрансферазата, повишаване на аспаргат аминотрансферазата, повишаване на гамаглутамил трансферазата, повишаване на глюкозата в кръвта, повишаване на креатин фосфокиназата в кръвта, повишаване на липазата	Повишаване на амилазата, удължаване на протромбиновото време	
<p>* Групираните термини: Адреналната недостатъчност включва адренална недостатъчност и понижаване на кортизола в кръвта. Синусовата брадикардия включва брадикардия и синусова брадикардия. Коремната болка включва коремна болка и болка в горната част на корема. Реакциите на мястото на инжектиране включват болка на мястото на инжектиране, образуване на възелче на мястото на инжектиране, дискомфорт в областта на мястото на инжектиране, синина в областта на мястото на инжектиране, сърбеж в областта на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, реакция на свръхчувствителност на мястото на инжектиране и оток на мястото на инжектиране. Холециститът включва остър холецистит и хроничен холецистит. Умората включва умора и астения.</p>				

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Нарушения на глюкозния метаболизъм

###### *Акромегалия*

При акромегалия повишаването на нивата на кръвната захар на гладно е било най-често докладваното степен 3/4 лабораторно отклонение в двете фази III проучвания. В проучване C2305 повишаване на нивата на кръвната захар на гладно от степен 3 се съобщава при 9,7% и 0,6%, а от степен 4 при 0,6% и 0% от пациентите с акромегалия, лекувани съответно с пазиреотид за интрамускулно приложение и октреотид за интрамускулно приложение. В проучване C2402 повишаване на нивата на кръвната захар на гладно от степен 3 се съобщава при 14,3% и 17,7% от пациентите с акромегалия, лекувани с пазиреотид за интрамускулно приложение в доза съответно 40 mg и 60 mg, и не се наблюдава при пациентите в контролната група. Два случая на спешни състояния, свързани с хипергликемия (диабетна кетоацидоза и диабетна хипергликемична кома) са били съобщени след повишаване на дозата на пазиреотид до 60 mg при нелекувани досега с лекарствена терапия пациенти; един при пациент с нелекувана хипергликемия и HbA<sub>1c</sub> >8% преди започване на пазиреотид, и един при пациент с нелекувана хипергликемия и кръвна захар на гладно 359 mg/dl, съответно. В двете проучвания средните стойности на кръвната захар на гладно и на HbA<sub>1c</sub> достигат своя максимум в рамките на първите три месеца от лечението с пазиреотид за интрамускулно приложение. При нелекувани досега пациенти с лекарствена терапия (проучване C2305), средните стойности на абсолютното повишаване на кръвната захар на гладно и на HbA<sub>1c</sub> е подобно във всички времеви точки при всички пациенти, лекувани с пазиреотид за интрамускулно приложение, независимо от изходните стойности.

Степента и честотата на наблюдаваната хипергликемия в двете основни проучвания при пациенти с акромегалия са били по-високи при Signifor за интрамускулно приложение, отколкото при контролната група с известно активно вещество (октреотид за интрамускулно

приложение или ланреотид, прилаган като дълбока подкожна инжекция). В сборен анализ на данните от двете основни проучвания общата честота на нежеланите събития, свързани с хипергликемия, е 58,6% (всички степени) и 9,9% (Степен 3 и 4 според ОКТ) за Signifor за интрамускулно приложение спрямо 18,0% (всички степени) и 1,1% (Степен 3 и 4 според ОКТ) за контролната група с известно активно вещество. В основното проучване при пациенти с неадекватен контрол от предшестващо лечение с друг соматостатинов аналог, процентът на пациентите, които не са били лекувани с антидиабетни средства и при които се е наложило добавяне на антидиабетна терапия по време на проучването, е 17,5% и 16,1% в рамената на Signifor 40 mg и 60 mg спрямо 1,5% в рамото на активната контрола. В основното проучване при пациенти, които не са получавали предшестващо лечение, процентът на пациентите, при които се е наложило добавяне на антидиабетна терапия по време на проучването, е 36% в рамото на Signifor спрямо 4,4% в рамото на контролната група с известно активно вещество.

### *Болест на Cushing*

При пациентите с болест на Cushing повишаването на нивата на кръвната захар на гладно е било най-често съобщаваното лабораторно отклонение от Степен 3 според ОКТ (14,7% от пациентите) в проучването фаза III G2304; няма съобщени случаи от Степен 4. Средното повишаване на HbA<sub>1c</sub> е било по-малко изразено при пациентите с нормални нива на кръвната захар при включване в проучването в сравнение с пациентите с пред-диабетно състояние или пациентите с диабет. Средните нива на кръвната захар на гладно обикновено се повишават в рамките на първия месец от лечението, като спадат и се стабилизират през следващите месеци. Повишаването на кръвната захар на гладно и HbA<sub>1c</sub> е дозозависимо и стойностите като цяло спадат при преустановяване на пазиреотид за интрамускулно приложение, но остават над изходните стойности. Общата честота на нежеланите събития, свързани с хипергликемия е 75,3% (всички степени) и 22,7% (Степен 3 според ОКТ). Нежеланите реакции хипергликемия и захарен диабет са довели до преустановяване на участието в проучването съответно при 3 (2,0%) и 4 пациенти (2,7%).

Повишението на кръвната захар на гладно и на HbA<sub>1c</sub>, наблюдавано при пазиреотид за интрамускулно приложение е обратимо след спиране на лечението.

Препоръчва се проследяване на нивата на кръвната захар при пациентите на лечение със Signifor (вж. точка 4.4).

### *Стомашно-чревни нарушения*

По време на лечението със Signifor често се съобщава за стомашно-чревни нарушения. Тези реакции обикновено са от ниска степен, не изискват интервенция и се подобряват при продължаване на лечението. При пациентите с акромегалия стомашно-чревните нарушения са по-редки при пациентите с неадекватен контрол от предшестващото лечение, отколкото при нелекуваните пациенти.

### *Реакции на мястото на инжектиране*

Във фаза III проучванията, реакциите свързани с мястото на инжектиране (напр. болка в областта на мястото на инжектиране, дискомфорт в областта на мястото на инжектиране) са били предимно от степен 1 или 2 по тежест. Честотата на тези събития е била най-висока през първите 3 месеца от лечението. В проучванията при акромегалия нежеланите събития са били съпоставими между пациентите, лекувани с пазиреотид за интрамускулно приложение и тези, лекувани с октреотид за интрамускулно приложение, и са били по-редки при пациентите с неадекватен контрол от предшестващото лечение, отколкото при нелекуваните пациенти.

### *Удължаване на QT интервала*

В проучването при акромегалия C2305 процентът на пациентите с новопоявили се, забележими QT/QTc интервали е бил сравним между групите на пазиреотид за интрамускулно приложение и октреотид за интрамускулно приложение, с няколко видимо различаващи се стойности. QTcF >480 ms се съобщава при 3 спрямо 2 пациенти съответно в групата на пазиреотид за интрамускулно приложение и октреотид за интрамускулно приложение, удължаване на QTcF >60 ms спрямо изходната стойност се съобщава при 2 спрямо 1 пациент в съответните групи. В

проучване C2402 единствената видимо отличаваща се стойност е била една стойност на QTcF от >480 ms при 1 пациент в групата на пазиреотид за интрамускулно приложение в доза 40 mg. В проучването при болест на Cushing G2304, QTcF >480 ms се съобщава при 2 пациенти. Не се наблюдава QTcF >500 ms в нито едно от основните проучвания.

#### Чернодробни ензими

Преходно повишаване на чернодробните ензими е съобщавано по време на употребата на соматостатинови аналози и е наблюдавано също при здрави доброволци и по време на клиничните проучвания при пациенти, лекувани с пазиреотид. Повишението най-често е асимптоматично, от ниска степен и обратимо при продължаване на лечението. Наблюдавани са няколко случая на съчетано повишаване на АЛАТ над 3 x ГГН и на билирубина над 2 x ГГН при пациенти, при които се прилага формата за подкожно приложение и не са наблюдавани при пациенти, лекувани с пазиреотид за интрамускулно приложение. Всички наблюдавани случаи на съчетано повишаване са установени в рамките на десет дни от започване на лечението. След прекратяване на лечението пациентите са се възстановили без клинични последици и резултатите на чернодробните функционални тестове са се върнали до изходните стойности.

Препоръчва се проследяване на чернодробните ензими преди и по време на лечението със Signifor (вж. точка 4.4), според клиничните нужди.

#### Панкреасни ензими

По време на клиничните проучвания при пациенти, лекувани с пазиреотид, е наблюдавано асимптоматично повишаване на липазата и амилазата. Повишението най-често е от ниска степен и обратимо при продължаване на лечението. Панкреатитът е потенциална нежелана реакция, свързана с употребата на соматостатинови аналози поради връзката между холелитиазата и острия панкреатит.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

В случай на предозиране се препоръчва да се започне съответното поддържащо лечение в зависимост от клиничното състояние на пациента до отзвучаване на симптомите.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Хормони на хипофизата и хипоталамуса и аналози, соматостатин и аналози, АТС код: N01CB05

#### Механизъм на действие

Пазиреотид е циклохексапептид, инжекционен соматостатинов аналог. Подобно на естествените пептидни хормони соматостатин-14 и соматостатин-28 (известни също така като фактор, потискащ освобождаването на соматотропин [SRIF]), и на другите соматостатинови аналози, пазиреотид осъществява действието си като се свързва със соматостатиновите рецептори. При хората са известни пет подтипа соматостатинови рецептори: hsst1, 2, 3, 4 и 5. При нормални физиологични условия тези подтипове рецептори се експресират в различни тъкани. Соматостатиновите аналози се свързват с hsst рецепторите с различна сила (вж.

Таблица 2). Пазиреотид се свързва с висок афинитет с четири от петте hsst.

**Таблица 2 Афинитет на свързване на соматостатин (SRIF-14), пазиреотид, октреотид и ланреотид с петте човешки соматостатинови рецепторни подтипа (hsst1-5)**

Вещество	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Соматостатин (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Пазиреотид	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1 000	0,16±0,01
Октреотид	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1 000	6,3±1,0
Ланреотид	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Резултатите показват средните±SEM стойности на IC<sub>50</sub>, изразени като pmol/l.

#### Фармакодинамични ефекти

Соматостатиновите рецептори се експресират в много тъкани и по-специално в невроендокринни тумори с изразена хормонална секреция, включително РХ при акромегалия и АСТН при болест на Cushing.

*In vitro* проучвания показват, че кортикотропните туморни клетки при пациенти с болест на Cushing експресират във висока степен hsst5, докато останалите рецепторни подтипове или не се експресират, или се експресират в по-ниска степен. Пазиреотид се свързва и активира четири от петте hsst, особено hsst5, в кортикотропните туморни клетки при АСТН-продуциращи аденоми, което води до потискане на секрецията на АСТН.

Поради широкия профил на свързване със соматостатиновите рецептори, пазиреотид има потенциала да стимулира както hsst2, така и hsst5 рецепторите, свързани с инхибиране на секрецията на РХ и IGF-1 и по този начин да бъде ефективен в лечението на акромегалия.

#### Глюкозен метаболизъм

В рандомизирано двойно сляпо проучване, проведено при здрави доброволци, развитието на хипергликемия, при прилагане на пазиреотид като пазиреотид за подкожно приложение в дози 0,6 и 0,9 mg два пъти дневно, е било свързано със значимо понижаване на инсулиновата секреция, както и на инкретиновите хормони (напр. глюкагоноподобен пептид-1 [GLP-1] и глюкозозависим инсулиноотропен полипептид [GIP]). Пазиреотид не повлиява инсулиновата чувствителност.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на пазиреотид за интрамускулно приложение е демонстрирана в две многоцентрови проучвания фаза III при пациенти с акромегалия и едно многоцентрово проучване фаза III при пациенти с болест на Cushing.

#### Проучване при акромегалия C2402, при пациенти с незадоволителен контрол

Проучване C2402 е фаза III, многоцентрово, рандомизирано, паралелно групово проучване с три терапевтични рамена и двойно заслепяване, сравняващо пазиреотид за интрамускулно приложение 40 mg и 60 mg спрямо открито прилагане на октреотид за интрамускулно приложение 30 mg или ланреотид дълбока подкожна инжекция 120 mg при пациенти с незадоволително контролирана акромегалия. Общо 198 пациенти са рандомизирани да получават пазиреотид за интрамускулно приложение 40 mg (n=65), пазиреотид за интрамускулно приложение 60 mg (n=65) или активна контрола (n=68). 192 пациенти са подложени на лечение. Общо 181 пациенти са завършили основната фаза на проучването (24 седмици).

Като пациенти с незадоволителен контрол на заболяването в проучване C2402 са определени пациентите със средна концентрация на РХ на базата на профил от 5 точки в рамките на 2-часа

>2,5 µg/l и IGF-1, коригиран съгласно пола и възрастта >1,3 × ГГН. Необходимо е пациентите да са били лекувани с максималните показани дози на октреотид за интрамускулно приложение (30 mg) или ланреотид за дълбока подкожна инжекция (120 mg) в продължение на поне 6 месеца преди рандомизацията. Три-четвърти от пациентите са лекувани преди това с октреотид за интрамускулно приложение, а една четвърт с ланреотид за дълбока подкожна инжекция. Почти половината от пациентите имат допълнително предшествашо лечение на акромегалията, различно от соматостатинов аналог. При две-трети от пациентите е проведено оперативно лечение. Средната стойност на РХ на изходно ниво е била 17,6 µg/l, 12,1 µg/l и 9,5 µg/l съответно в групите на 40 mg, 60 mg и активните контроли. Средната стойност на IGF-1 на изходно ниво е била съответно 2,6, 2,8 и 2,9 x ГГН.

Първична крайна точка за ефикасност е била да се сравни процентът пациенти, постигнали биохимичен контрол (дефиниран като средна стойност на нивото на РХ <2,5 µg/l и нормализиране на коригирания съгласно пола и възрастта IGF-1) на седмица 24 с пазиреотид за интрамускулно приложение 40 mg или 60 mg спрямо продължаване на лечението със съответната активна контрола (октреотид за интрамускулно приложение 30 mg или ланреотид за дълбока подкожна инжекция 120 mg), по отделно. Проучването постига своята първична крайна точка за ефикасност и при двете дози на пазиреотид за интрамускулно приложение. Процентът на пациентите, постигнали биохимичен контрол е бил 15,4% (p-стойност = 0,0006) и 20,0% (p-стойност <0,0001) съответно при пазиреотид за интрамускулно приложение 40 mg и 60 mg на 24-та седмица спрямо нула процента в терапевтичното рамо на активната контрола (Таблица 3).

**Таблица 3 Ключови резултати на седмица 24 (Проучване C2402)**

	<b>Signifor интрамускулно приложение 40 mg N=65 n (%), p стойност</b>	<b>Signifor интрамускулно приложение 60 mg N=65 n (%), p стойност</b>	<b>Активна контрола N=68 n (%)</b>
PX<2,5 µg/l и нормализиране на IGF-1*	10 (15,4%), p=0,0006	13 (20,0%), p<0,0001	0 (0%)
Нормализиране на IGF-1	16 (24,6%), p<0,0001	17 (26,2%), p<0,0001	0 (0%)
PX<2,5 µg/l	23 (35,4%)-	28 (43,1%)-	9 (13,2%)

\* Първична крайна точка (пациентите с IGF-1 < долна граница на нормата (ДГН) не се считат за “повлияли се”).

При пациентите, лекувани с пазиреотид за интрамускулно приложение, при които се наблюдава понижение на нивата на РХ и IGF-1, промените възникват през първите 3 месеца от лечението и се запазват до седмица 24.

Процентът на пациентите с намаляване на обема или липса на промяна в обема на тумора на хипофизата на седмица 24 и бил 81,0% и 70,3% при пазиреотид за интрамускулно приложение 40 и 60 mg, и 50,0% при активната контрола. Освен това, по-висок процент пациенти на пазиреотид за интрамускулно приложение (18,5% и 10,8% съответно за 40 mg и 60 mg) спрямо активната контрола (1,5%) постигат намаляване на обема на тумора поне 25%.

Качеството на живот, свързано със здравето, измерено чрез АстроQoL, показва статистически значимо подобрение спрямо изходната стойност на седмица 24 в Скоровете за физическо състояние, психологични характеристики/външен вид и общо състояние в групата на 60 mg и във физическия субскор в групата на 40 mg. Промените в групите на октреотид за интрамускулно приложение или ланреотид за дълбока подкожна инжекция не са били статистически значими. Наблюдаваното до седмица 24 подобрение при отделните

терапевтични групи също не е било статистически значимо.

Проучване при акромегалия C2305, при пациенти без предшестващо лечение

Фаза III многоцентрово, рандомизирано проучване, което е проведено да се оцени безопасността и ефикасността на пазиреотид за интрамускулно приложение спрямо октреотид за интрамускулно приложение, при пациенти нелекувани досега с лекарствена терапия с активна акромегалия. Общо 358 пациенти са рандомизирани и лекувани. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 в една от двете терапевтични групи в една от следните подгрупи: 1) пациенти, претърпели една или повече операции на хипофизата, без медикаментозно лечение или 2) *de novo* пациенти с видим аденом на хипофизата на MRI, които са отказали оперативно лечение или при които оперативното лечение е противопоказано.

Двете терапевтични групи са били добре балансирани по отношение изходните демографски характеристики и характеристиките на заболяването. 59,7% и 56% от пациентите съответно в групата на пазиреотид за интрамускулно приложение и на октреотид за интрамускулно приложение са били без предшестващо оперативно лечение (*de novo*).

Началната доза е била 40 mg за пазиреотид за интрамускулно приложение и 20 mg за октреотид за интрамускулно приложение. Повишаване на дозата за постигане на ефикасност е било позволено по преценка на изследователя след три и шест месеца лечение, ако биохимичните показатели показват средни стойности на  $PX \geq 2,5 \mu\text{g/l}$  и/или  $IGF-1 > \text{ГГН}$  (съгласно възрастта и пола). Максималната позволена доза е била 60 mg за пазиреотид за интрамускулно приложение и 30 mg за октреотид за интрамускулно приложение.

Първична крайна точка за ефикасност е бил процентът пациенти, постигнали понижение на средните нива на  $PX$  до  $< 2,5 \mu\text{g/l}$  и нормализиране на  $IGF-1$  до нормални стойности (съгласно възрастта и пола) на месец 12. Първичната крайна точка за ефикасност е постигната; процентът на пациентите, постигнали биохимичен контрол, е бил съответно 31,3% и 19,2% при пазиреотид за интрамускулно приложение и октреотид за интрамускулно приложение, показвайки статистически значимо по-високи резултати в полза на пазиреотид за интрамускулно приложение ( $p$ -стойност = 0,007) (Таблица 4).

**Таблица 4 Ключови резултати на месец 12 - фаза III проучване при пациенти с акромегалия**

	Пазиреотид за интрамускулно приложение n (%) N=176	Октреотид за интрамускулно приложение n (%) N=182	p-стойност
$PX < 2,5 \mu\text{g/l}$ и нормализиране на $IGF-1$ *	31,3%	19,2%	p=0,007
$PX < 2,5 \mu\text{g/l}$ и $IGF-1 \leq \text{ГГН}$	35,8%	20,9%	-
Нормализиране на $IGF-1$	38,6%	23,6%	p=0,002
$PX < 2,5 \mu\text{g/l}$	48,3%	51,6%	p=0,536

\* Първична крайна точка (пациентите с  $IGF-1 <$  долна граница на нормата (ДГН) не се считат за “повлияли се”).

ГГН = горна граница на нормата

Биохимичен контрол се постига рано в проучването (напр. месец 3) при по-висок процент пациенти в рамото на пазиреотид за интрамускулно приложение, отколкото в рамото на октреотид за интрамускулно приложение (30,1% и 21,4%) и се запазва във всички следващи оценявания по време на основната фаза на проучването.

На месец 12, намаляването на обема на тумора е било сравнимо между терапевтичните групи и между пациентите с или без предшестваща операция на хипофизата. Процентът на пациентите с намаляване на обема на тумора над 20% на месец 12 е бил 80,8% при пазиреотид за



интрамускулно приложение и 77,4% при октреотид за интрамускулно приложение.

Качеството на живот, свързано със здравето, измерено чрез АстроQoI, показва статистически значимо подобрение в Скоровете за физическо състояние, психологични характеристики/външен вид и общо състояние и в двете терапевтични групи на месец 12. Средното подобрение спрямо изходната стойност е било по-голямо при пазиреотид за интрамускулно приложение спрямо октреотид за интрамускулно приложение, без да има статистическа значимост.

#### *Фаза на разширяване на проучването*

В края на основната фаза, пациентите, постигнали биохимичен контрол или повлияли се благоприятно от лечението, според оценката на изследователя, могат да продължат да се лекуват по време на фазата на разширяване на проучването с лекарството, на което били първоначално рандомизирани.

По време на фазата на разширяване на проучването 74 пациенти продължават да получават пазиреотид за интрамускулно приложение, а 46 пациенти продължават да получават октреотид за интрамускулно приложение. На месец 25, 48,6% от пациентите (36/74) в групата на пазиреотид за интрамускулно приложение и 45,7% (21/46) в групата на октреотид за интрамускулно приложение постигат биохимичен контрол. Процентът на пациентите, които имат средни стойности на  $PX < 2,5 \mu\text{g/l}$  и нормализиране на IGF-1 в една и съща времева точка е бил сравним между двете терапевтични рамена.

По време на фазата на разширяване на проучването туморният обем продължава да намалява.

#### *Кръстосана фаза*

В края на основната фаза на пациентите, при които не е постигнато задоволително повлияване от първоначалното лечение, е позволено да сменят лечението. 81 пациенти преминават от октреотид за интрамускулно приложение на пазиреотид за интрамускулно приложение, а 38 пациенти преминават от пазиреотид за интрамускулно приложение на октреотид за интрамускулно приложение.

Дванадесет месеца след смяната на лечението процентът на пациентите, постигнали биохимичен контрол, е бил 17,3% (14/81) при пазиреотид за интрамускулно приложение и 0% (0/38) при октреотид за интрамускулно приложение. Процентът на пациентите, постигнали биохимичен контрол, включително тези пациенти с IGF-1 < ДГН, е бил 25,9% в групата на пазиреотид за интрамускулно приложение и 0% в групата на октреотид за интрамускулно приложение.

Допълнително намаляване на обема на тумора се наблюдава на месец 12 след смяна на лечението и в двете терапевтични групи и е било по-голямо при пациентите, преминали на пазиреотид за интрамускулно приложение (-24,7%), отколкото при пациентите, преминали на октреотид за интрамускулно приложение (-17,9%).

#### *Проучване при болест на Cushing G2304*

Ефикасността и безопасността на пазиреотид за интрамускулно приложение са оценени в многоцентрово проучване фаза III, в рамките на 12-месечно лечение на пациенти с болест на Cushing с персистиращо или рецидивиращо заболяване, или *de novo* пациенти, при които не е подходящо оперативно лечение, или които са отказали оперативно лечение. Критериите за включване са били стойности на свободния кортизол в урината (СКУ) между 1,5 и 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН) при скрининга. В проучването са включени 150 пациенти. Средната възраст е била 35,8 години и мнозинството от пациентите са били от женски пол (78,8%). Повечето пациенти (82,0%) са имали предшестваща операция на хипофизата и средните стойности на СКУ на изходно ниво са били  $470 \text{ nmol/24h}$  (ГГН:  $166,5 \text{ nmol/24h}$ ).

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават начална доза 10 mg или 30 mg пазиреотид за интрамускулно приложение на всеки 4 седмици. След четири месеца лечение

пациентите със СКУ  $\leq 1,5 \times \text{ГГН}$  продължават да приемат заслепено дозата, на която са рандомизирани, а при пациентите със СКУ  $> 1,5 \times \text{ГГН}$  дозата се повишава от 10 mg на 30 mg или от 30 mg на 40 mg, като продължават да бъдат заслепени и ако нямат проблеми с поносимостта. Допълнително повишаване на дозата (до максимална доза 40 mg) е позволено на 7-ми и 9-ти месец от основната фаза. Първичната крайна точка за ефикасност е процентът пациенти във всяко рамо, които са постигнали средни нива на 24-часовия СКУ  $\leq \text{ГГН}$  след 7 месеца лечение, независимо от предшестващо повишаване на дозата. Вторичната крайна точка включва промяна спрямо изходните стойности на: 24-часовия СКУ, плазмения АСТН, серумните кортизолови нива и клиничните признаци и симптоми на болестта на Cushing. Всички анализи са проведени въз основа на рандомизиране по отношение на дозови групи.

### Резултати

Проучването постига първичната цел за ефикасност в двете обособени групи в зависимост от дозата (долна граница на 95% CI за степен на отговор във всяко терапевтично рамо  $> 15\%$ ). На 7-я месец отговор по отношение на сСКУ е постигнат при 41,9% и 40,8% от пациентите, рандомизирани съответно на начална доза от 10 mg и 30 mg. Процентът пациенти, които или са постигнали сСКУ  $\leq \text{ГГН}$ , или понижение на сСКУ спрямо изходните стойности с поне 50% е 50,0% в групата с доза 10 mg и 56,6% в групата с доза 30 mg (Таблица 5).

В двете групи в зависимост от дозата Signifor води до понижение на средния СКУ след 1 месец лечение и това се запазва във времето. Установява се също така понижение спрямо изходните нива в общия процент на промяна на средните и медианните нива на СКУ на 7-я и 12-я месец. Понижение в серумните кортизолови нива и в нивата на плазмения АСТН се наблюдава също на 7-я и 12-я месец във всяка група в зависимост от дозата.

**Таблица 5 Основни резултати – проучване фаза III при пациенти с болест на Cushing (форма за интрамускулно приложение)**

	Пазиреотид 10 mg N=74	Пазиреотид 30 mg N=76
Процент пациенти със:		
сСКУ $\leq \text{ГГН}$ на 7-ми месец (95% CI)*	41,9 (30,5; 53,9)	40,8 (29,7; 52,7)
сСКУ $\leq \text{ГГН}$ без да е имало повишаване на дозата на 7-ми месец (95% CI)	28,4 (18,5; 40,1)	31,6 (21,4; 43,3)
сСКУ $\leq \text{ГГН}$ или $\geq 50\%$ понижаване спрямо изходните стойности на 7-ми месец (95% CI)	50,0 (38,1; 61,9)	56,6 (44,7; 67,9)
Медиана (min, max) % промяна в сСКУ спрямо изходните нива на 7-ми месец	-47,9 (-94,2; 651,1)	-48,5% (-99,7; 181,7)
Медиана (min, max) % промяна в сСКУ спрямо изходните нива на 12-ти месец	-52,5 (-96,9; 332,8)	-51,9 (-98,7; 422,3)

\* Първична крайна точка, като е използвано последно наблюдение, изнесено напред  
сСКУ: средни стойности на свободен кортизол в урината; ГГН: горна граница на нормата; CI: доверителен интервал

Понижение в систолното и диастолното кръвно налягане и в телесното тегло се наблюдава и в двете обособени групи в зависимост от дозата на 7-ми месец. Като цяло се наблюдава тенденция понижението в тези параметри да е по-голямо при пациентите, които са респондери по отношение на сСКУ. Подобна тенденция се наблюдава и на 12-ти месец.

На 7-ми месец повечето пациенти демонстрират или подобрене, или стабилизиране на признаците на болестта на Cushing, като хирзутизъм, стрии, получаване на синини и мускулна сила. Зачервяването на лицето се подобрява при 43,5% (47/108) от пациентите и повече от една трета от пациентите демонстрират подобрене по отношение на супраклавикуларната мастна възглавничка (34,3%) и дорзалната мастна възглавничка (34,6%). Подобни резултати се наблюдават също така и на 12-ти месец.

Качеството на живот, свързано със здравето е оценено като са използвани специфични за заболяването измерители на резултата, съобщени от пациента (CushingQoL) и общи въпросници за качеството на живот (SF-12v2 - Въпросник за общото здравословно състояние). И при двете обособени групи в зависимост от дозата се наблюдава подобрене в CushingQoL и Обобщената ментална компонента на SF-12v2, но не и в Обобщената физикална компонента на SF-12v2.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Signifor във всички подгрупи на педиатричната популация при акромегалия и хипофизарен гигантизъм, хипофизно зависима болест на Cushing, свръхпродукция на АСТН от хипофизата и хипофизно зависим хиперадреноркортицизъм (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Пазиреотид за интрамускулно приложение се състои от микросфери с освобождаване, осигуряващо продължително действие. След прилагане на еднократна инжекция плазмената концентрация на пазиреотид показва първоначален пик в деня на инжекцията, последван от спад между ден 2 и ден 7, след което бавно повишаване до достигане на максимална концентрация на ден 21 и бавно спадане през следващите седмици едновременно с терминалната фаза на разграждане на полимерната матрица на лекарствената форма.

### Абсорбция

Относителната бионаличност на пазиреотид за интрамускулно приложение спрямо пазиреотид за подкожно приложение е пълна. Не са провеждани проучвания, които да оценят абсолютната бионаличност на пазиреотид при хора.

### Разпределение

Разпределението на пазиреотид за интрамускулно приложение при здрави доброволци е широко, с голям привиден обем на разпределение ( $V_z/F > 100$  литра). Разпределението между кръвните клетки и плазмата не зависи от концентрацията и показва, че пазиреотид е локализиран предимно в плазмата (91%). Свързването с плазмените протеини е умерено (88%) и не зависи от концентрацията.

Въз основа на *in vitro* данни изглежда, че пазиреотид е субстрат на ефлуксия транспортер P-gp (P-гликопротеин). Въз основа на *in vitro* данни пазиреотид не е субстрат на ефлуксия транспортер BCRP (протеин за резистентност на рак на гърдата) или на инфлуксия транспортери OCT1 (транспортер на органични катиони 1), OATP (транспортиращи органични аниони полипептиди) 1B1, 1B3 или 2B1. При терапевтични дозови нива пазиреотид също така не е инхибитор на UGT1A1 (глюкуронил трансферазата), OATP1B1 или 1B3, OAT1 или OAT3, OCT1 или OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 (протеин за множествена лекарствена резистентност) и BSEP (експортна помпа за жлъчни соли).

### Биотрансформация

Пазиреотид има висока метаболитна стабилност и *in vitro* данните показват, че пазиреотид не е субстрат, инхибитор или индуктор на CYP450. При здрави доброволци пазиреотид се открива предимно в непроменена форма в плазмата, урината и фецеса.

### Елиминиране

Пазиреотид се елиминира предимно чрез чернодробен клирънс (билиарна екскреция), с малко участие на бъбреците. В проучването ADME при хора  $55,9 \pm 6,63\%$  от радиоактивната доза на

пазиреотид за подкожно приложение се възстановява в рамките на първите 10 дни след приложението, включително  $48,3 \pm 8,16\%$  от радиоактивността във фецеса и  $7,63 \pm 2,03\%$  в урината.

Привидният клирънс (CL/F) на пазиреотид за интрамускулно приложение при здрави доброволци е средно 4,5-8,5 литра/час. Въз основа на популационни фармакокинетични (ФК) анализи очакваният CL/F е приблизително 4,8 до 6,5 литра/час при пациенти с типична болест на Cushing и приблизително 5,6 до 8,2 литра/час при пациенти с типична акромегалия.

#### Линейност и времева зависимост

Фармакокинетично стационарно състояние при пазиреотид за интрамускулно приложение се постига след три месеца. След многократно, ежемесечно приложение пазиреотид за интрамускулно приложение показва приблизително дозозависима фармакокинетична експозиция при дози в интервала от 10 mg до 60 mg, приложени на всеки 4 седмици.

#### Специални популации

##### Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания при педиатрични пациенти.

##### Пациенти с бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс допринася в минимална степен за елиминирането на пазиреотид при хора. В клинично проучване с еднократно подкожно приложение на 900  $\mu$ g пазиреотид при участници с нарушена бъбречна функция, бъбречното увреждане от лека, умерена или тежка степен, или терминалната бъбречна недостатъчност (ТБН), не оказва значимо влияние върху цялостната плазмена експозиция на пазиреотид. Плазмената експозиция на несвързан пазиреотид ( $AUC_{inf,u}$ ) е повишена при участниците с бъбречно увреждане (леко: 33%, умерено: 25%, тежко: 99%, ТБН: 143%) спрямо контролите.

##### Пациенти с чернодробно увреждане

Не са провеждани клинични проучвания с пазиреотид за интрамускулно приложение при пациенти с нарушена чернодробна функция. В клинично проучване на еднократно подкожно приложение на пазиреотид при пациенти с нарушена чернодробна функция е установена статистически значима разлика при пациентите с умерено и тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh B и C). При пациентите с умерено и тежко чернодробно увреждане  $AUC_{inf}$  е била повишена съответно с 60% и 79%,  $C_{max}$  е била повишена съответно с 67% и 69%, а CL/F е бил намален съответно с 37% и 44%.

##### Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$ години)

Установено е, че възрастта не е значима ковариата в популационния фармакокинетичен анализ.

##### Демографски характеристики

Популационният ФК анализ на пазиреотид за интрамускулно приложение предполага, че расата не оказва влияние върху ФК параметри. ФК експозиция има лека корелация с телесното тегло в проучването при пациенти нелекувани досега с лекарствена терапия, но не и в проучването при пациентите с незадоволителен контрол. Пациентите с акромегалия от женски пол имат по-висока експозиция 32% и 51% спрямо пациентите от мъжки пол съответно в проучванията при пациенти нелекувани досега с лекарствена терапия и при пациенти с незадоволителен контрол на заболяването; тази разлика в експозицията не е клинично значима въз основа на данните за ефикасност и безопасност.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни за безопасност, от проучванията, проведени при пазиреотид за подкожно приложение, не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и

канцерогенен потенциал. Проведени са допълнителни проучвания за поносимост и токсичност при многократно приложение на пазиреотид за интрамускулно приложение. Повечето наблюдавани находки по време на проучванията за токсичност при многократно прилагане са били обратими и обясними с фармакологичните свойства на пазиреотид. Ефекти при неклиничните проучвания са наблюдавани само при експозиции, считани за достатъчно превишаващи максималната експозиция при хора, с малка значимост за клиничната употреба.

Пазиреотид, приложен подкожно не повлиява фертилитета при мъжки плъхове, но както се очаква от фармакологичните свойства на пазиреотид, женските показват нарушения в естралния цикъл или липса на цикъл, и намален брой на жълтите тела и имплантационните места. Ембриотоксичност е наблюдавана при плъхове и зайци при дози, които причиняват токсичност при майката, но тератогенен потенциал не е установен. В пре- и постнатални проучвания при плъхове, пазиреотид не оказва влияние върху родовата дейност и раждането, но причинява леко изоставане в оформянето на ушните миди и по-ниско тегло в поколението.

Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на пазиреотид в млякото.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Прах

Поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50-60:40-50)

Поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50:50)

#### Разтворител

Кармелоза натрий

Манитол

Полоксамер 188

Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Прах: кафеникав флакон (стъклен) с гумена запушалка (хлоробутилова гума), съдържащ активното вещество (пазиреотид).

Разтворител: безцветна предварително напълнена спринцовка (стъклена) с предна глава на буталото (хлоробутилова гума), съдържаща 2 ml разтворител.

Единични опаковки (всички опаковки): всяка единична опаковка съдържа блистер с един инжекционен кит (един флакон и в отделно запечатано отделение една предварително напълнена спринцовка, един адаптор за флакон и една обезопасена игла за инжекция).

Групови опаковки (само опаковките от 40 mg и 60 mg): всяка групова опаковка съдържа 3 междинни картонени опаковки, всяка от които съдържаща блистер с един инжекционен кит (един флакон и в отделно запечатано отделение една предварително напълнена спринцовка, един адаптор за флакон и една обезопасена игла за инжекция).

Не всички видове опаковки или концентрации могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Има две критични стъпки при разтварянето на Signifor. **Ако не се следват, е възможно инжекцията да не може да бъде приложена правилно.**

- **Инжекционният комплект трябва да достигне стайна температура.** Извадете инжекционния комплект от хладилника и го оставете на стайна температура за минимум 30 минути, преди да започнете разтварянето, но не повече от 24 часа.
- След като добавите разтворителя, **разклатете флакона умерено силно** в продължение на минимум 30 секунди, **докато се образува хомогенна суспензия.**

**Инжекционният комплект включва:**

- а Един флакон, съдържащ прах
- б Една предварително напълнена спринцовка, съдържаща разтворител
- в Един адаптор за флакон за разтваряне на лекарството
- г Една обезопасена игла за инжекция (20G x 1.5")

Следвайте внимателно инструкциите по-долу, за да осигурите правилното приготвяне на Signifor прах и разтворител за инжекционна суспензия преди прилагането чрез дълбока интрамускулна инжекция.

Signifor суспензия трябва да се приготвя само непосредствено преди приложение.

Signifor трябва да се прилага само от обучен медицински специалист.

За да пригответе Signifor за дълбока интрамускулна инжекция, моля придържайте се към инструкциите по-долу:

1. Извадете инжекционния комплект Signifor от хладилника. **ВНИМАНИЕ: Важно е да започнете да пригответе разтвора само след като инжекционният комплект достигне стайна температура. Оставете комплекта на стайна температура за минимум 30 минути, преди да започнете разтварянето, но не повече от 24 часа.** Ако не се използва в рамките на 24 часа инжекционният комплект трябва да се върне в хладилника.
2. Отстранете пластмасовата капачка на флакона и почистете гумената запушалка на флакона с тампон, напоен със спирт.
3. Отстранете тънкия филм, който покрива опаковката на адаптора за флакона, но НЕ изваждайте адаптора за флакона от неговата опаковка.
4. Дръжте опаковката на адаптора за флакон в позиция, при която адапторът се намира в горната част на флакона и го натиснете надолу, така че да се закрепите на съответното място, потвърдено от "щракване".
5. Отстранете опаковката от адаптора за флакон като я изтеглите нагоре.
6. Отстранете капачката на предварително напълнената спринцовка с разтворител и **завийте** около адаптора за флакон.
7. Бавно натиснете буталото надолу, за да прехвърлите целия разтворител във флакона.
8. **ВНИМАНИЕ:** Задръжте буталото натиснато и разклатете флакона **умерено силно за минимум 30 секунди**, така че прахът да се разтвори напълно. **Повторете разклащането с умерена сила за още 30 секунди, ако прахът не се е разтворил напълно.**

9. Обърнете спринцовката и флакона в посока от горе надолу, **бавно** изтеглете буталото обратно и изтеглете цялото съдържание на флакона в спринцовката.
10. Отвийте спринцовката от адаптора за флакон.
11. Завийте обезопасената игла за инжекция върху спринцовката.
12. Отстранете защитната капачка от иглата. За да избегнете утаяване, можете леко да разклащате спринцовката, за да запазите суспензията хомогенна. Внимателно почукайте спринцовката, за да може ако има някакви видими мехурчета, да ги отстраните и да ги изгоните от спринцовката. Разтвореният Signifor е готов за **незабавно** приложение.
13. Signifor трябва да се прилага само чрез дълбока интрамускулна инжекция. Подгответе мястото на инжектиране с тампон напоен със спирт. Вкарайте иглата изцяло в лявата или дясната глутеална мускулатура под ъгъл от 90° спрямо кожата. Бавно изтеглете буталото назад, за да проверите дали не сте влезли в кръвоносен съд (сменете позицията, ако сте влезли в кръвоносен съд). Бавно натиснете буталото, докато спринцовката се изпразни. Изтеглете спринцовката от мястото на инжектиране и активирайте защитната капачка.
14. Активирането на защитната капачка на иглата става по един от двата начина:
  - или натиснете закрепената част на защитната капачка надолу върху твърда повърхност
  - или я бутнете напред с пръстЧува се “щрак”, което потвърждава правилното активиране. Изхвърлете спринцовката незабавно в контейнер за остри предмети.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Signifor 10 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
EU/1/12/753/016-017

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 април 2012 г.

Дата на последно подновяване: 18 ноември 2016 г

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

Recordati Rare Diseases  
Eco River Parc  
30 rue des Peupliers  
92000 Nanterre  
France

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 0,3 mg инжекционен разтвор  
пазиреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml инжекционен разтвор съдържа 0,3 mg пазиреотид (като пазиреотидов диаспартат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: манитол, винена киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор

6 ампули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба  
Преди употреба прочетете листовката.  
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/753/001          6 ампули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Signifor 0,3 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 0,3 mg инжекционен разтвор  
пазиреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml инжекционен разтвор съдържа 0,3 mg пазиреотид (като пазиреотидов диаспартат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: манитол, винена киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор

6 ампули. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Signifor 0,3 mg



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 0,3 mg инжекционен разтвор  
пазиреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml инжекционен разтвор съдържа 0,3 mg пазиреотид (като пазиреотидов диаспартат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: манитол, винена киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 18 (3 опаковки по 6) ампули.  
Групова опаковка: 30 (5 опаковки по 6) ампули.  
Групова опаковка: 60 (10 опаковки по 6) ампули.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Signifor 0,3 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА АМПУЛА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Signifor 0,3 mg инжекция  
пазиреотид  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 0,6 mg инжекционен разтвор  
пазиреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml инжекционен разтвор съдържа 0,6 mg пазиреотид (като пазиреотидов диаспартат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: манитол, винена киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор

6 ампули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/753/005          6 ампули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Signifor 0,6 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 0,6 mg инжекционен разтвор  
пазиреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml инжекционен разтвор съдържа 0,6 mg пазиреотид (като пазиреотидов диаспартат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: манитол, винена киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор

6 ампули. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба  
Преди употреба прочетете листовката.  
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Signifor 0,6 mg

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 0,6 mg инжекционен разтвор  
пазиреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml инжекционен разтвор съдържа 0,6 mg пазиреотид (като пазиреотидов диаспартат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: манитол, винена киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 18 (3 опаковки по 6) ампули.  
Групова опаковка: 30 (5 опаковки по 6) ампули.  
Групова опаковка: 60 (10 опаковки по 6) ампули.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба  
Преди употреба прочетете листовката.  
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Signifor 0,6 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА АМПУЛА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Signifor 0,6 mg инжекция  
пазиреотид  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 0,9 mg инжекционен разтвор  
пазиреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml инжекционен разтвор съдържа 0,9 mg пазиреотид (като пазиреотидов диаспартат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: манитол, винена киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор

6 ампули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба  
Преди употреба прочетете листовката.  
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/753/009          6 ампули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Signifor 0,9 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 0,9 mg инжекционен разтвор  
пазиреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml инжекционен разтвор съдържа 0,9 mg пазиреотид (като пазиреотидов диаспартат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: манитол, винена киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор

6 ампули. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Signifor 0,9 mg

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 0,9 mg инжекционен разтвор  
пазиреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml инжекционен разтвор съдържа 0,9 mg пазиреотид (като пазиреотидов диаспартат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: манитол, винена киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 18 (3 опаковки по 6) ампули.  
Групова опаковка: 30 (5 опаковки по 6) ампули.  
Групова опаковка: 60 (10 опаковки по 6) ампули.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Signifor 0,9 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА АМПУЛА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Signifor 0,9 mg инжекция  
пазиреотид  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 10 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
пазиреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон съдържа 10 mg пазиреотид (като пазиреотид памоат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също:

Прах: поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50-60:40-50), поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50:50).

Разтворител: кармелоза натрий, манитол, полоксамер 188, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционна суспензия

1 флакон с прах

1 предварително напълнена спринцовка с 2 ml разтворител

1 обезопасена игла

1 адаптор за флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

Интрамускулно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/753/018

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Signifor 10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Signifor 10 mg прах за инжекция  
пазиреотид  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

10 mg

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разтворител за Signifor

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

2 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 20 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
пазиреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон съдържа 20 mg пазиреотид (като пазиреотид памоат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също:

Прах: поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50-60:40-50), поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50:50).

Разтворител: кармелоза натрий, манитол, полоксамер 188, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционна суспензия

1 флакон с прах

1 предварително напълнена спринцовка с 2 ml разтворител

1 обезопасена игла

1 адаптор за флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

Интрамускулно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/753/013

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Signifor 20 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Signifor 20 mg прах за инжекция  
пазиреотид  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

20 mg

**6. ДРУГО**



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разтворител за Signifor

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

2 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 30 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
пазиреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон съдържа 30 mg пазиреотид (като пазиреотид памоат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също:

Прах: поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50-60:40-50), поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50:50).

Разтворител: кармелоза натрий, манитол, полоксамер 188, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционна суспензия

1 флакон с прах

1 предварително напълнена спринцовка с 2 ml разтворител

1 обезопасена игла

1 адаптор за флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

Интрамускулно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/753/019

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Signifor 30 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Signifor 30 mg прах за инжекция  
пазиреотид  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

30 mg

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разтворител за Signifor

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

2 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 40 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
пазиреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон съдържа 40 mg пазиреотид (като пазиреотид памоат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също:

Прах: поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50-60:40-50), поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50:50).

Разтворител: кармелоза натрий, манитол, полоксамер 188, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционна суспензия

1 флакон с прах

1 предварително напълнена спринцовка с 2 ml разтворител

1 обезопасена игла

1 адаптор за флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

Интрамускулно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/753/014

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Signifor 40 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 40 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
пазиреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон съдържа 40 mg пазиреотид (като пазиреотид памоат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също:

Прах: поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50-60:40-50), поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50:50).

Разтворител: кармелоза натрий, манитол, полоксамер 188, вода за инъекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционна суспензия

1 флакон с прах + 1 предварително напълнена спринцовка с 2 ml разтворител + 1 обезопасена игла + 1 адаптор за флакон.

Част от груповата опаковка. Да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

Интрамускулно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/753/015

Групова опаковка, съдържаща 3 междинни опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Signifor 40 mg

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 40 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
пазиреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон съдържа 40 mg пазиреотид (като пазиреотид памоат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също:

Прах: поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50-60:40-50), поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50:50).

Разтворител: кармелоза натрий, манитол, полоксамер 188, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционна суспензия

Групова опаковка: 3 опаковки с по 1 инжекционен комплект

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

Интрамускулно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/753/015

Групова опаковка, съдържаща 3 междинни опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Signifor 40 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Signifor 40 mg прах за инжекция  
пазиреотид  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

40 mg

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разтворител за Signifor

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

2 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 60 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
пазиреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон съдържа 60 mg пазиреотид (като пазиреотид памоат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също:

Прах: поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50-60:40-50), поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50:50).

Разтворител: кармелоза натрий, манитол, полксамер 188, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционна суспензия

1 флакон с прах

1 предварително напълнена спринцовка с 2 ml разтворител

1 обезопасена игла

1 адаптор за флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

Интрамускулно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/753/016

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Signifor 60 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 60 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
пазиреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон съдържа 60 mg пазиреотид (като пазиреотид памоат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също:

Прах: поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50-60:40-50), поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50:50).

Разтворител: кармелоза натрий, манитол, полксамер 188, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционна суспензия

1 флакон с прах + 1 предварително напълнена спринцовка с 2 ml разтворител + 1 обезопасена игла + 1 адаптор за флакон.

Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

Интрамускулно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/753/015

Групова опаковка, съдържаща 3 междинни опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Signifor 60 mg

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Signifor 60 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия  
пазиреотид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон съдържа 60 mg пазиреотид (като пазиреотид памоат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също:

Прах: поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50-60:40-50), поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50:50).

Разтворител: кармелоза натрий, манитол, полоксамер 188, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционна суспензия

Групова опаковка: 3 опаковки с по 1 инжекционен комплект

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

Интрамускулно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/753/017

Групова опаковка, съдържаща 3 междинни опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Signifor 60 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Signifor 60 mg прах за инжекция  
пазиреотид  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

60 mg

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разтворител за Signifor

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

2 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

**Signifor 0,3 mg инжекционен разтвор**  
**Signifor 0,6 mg инжекционен разтвор**  
**Signifor 0,9 mg инжекционен разтвор**  
пазиреотид (pasireotide)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Signifor и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Signifor
3. Как да използвате Signifor
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Signifor
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Signifor и за какво се използва

Signifor е лекарство, което съдържа активното вещество пазиреотид. Използва се за лечение на болест на Кушинг при възрастни пациенти, при които не е подходящо оперативно лечение или при които оперативното лечение е било неуспешно.

Болестта на Кушинг се причинява от разрастване в хипофизната жлеза (жлеза, която се намира в основата на мозъка), наречено аденом на хипофизата. Това води до свръхпродукция на хормон, наречен адренокортикотропен хормон (АСТН), което от своя страна води до свръхпродукция на друг хормон, наречен кортизол.

Човешкият организъм нормално произвежда вещество, наречено соматостатин, което потиска образуването и отделянето в организма на определени хормони, включително АСТН. Пазиреотид действа по начин, подобен на соматостатин. Така Signifor е в състояние да потисне образуването и отделянето в организма на АСТН, което подпомага контрола на свръхпродукцията на кортизол и повлиява благоприятно симптомите на болестта на Кушинг.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа Signifor или защо Ви е било предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Signifor

#### Не използвайте Signifor

- ако сте алергични към пазиреотид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате тежки чернодробни проблеми.

## **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Signifor, ако имате или сте имали:

- проблеми с нивата на кръвната захар, включително много високи (както при хипергликемия/диабет) или много ниски (хипогликемия);
- сърдечни проблеми, като скорошен инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност (вид сърдечно заболяване, при което сърцето не може да изпомпва достатъчно кръв в тялото) или внезапна притискаща болка в областта на гърдите (обикновено се усеща като натиск, тежест, стягане, притискане или болка в областта на гръдния кош);
- нарушение на сърдечния ритъм като неправилен сърдечен ритъм или променен електрически сигнал, наречен “удължен QT интервал” или “удължаване на QT интервала”;
- ниски нива на калий или магнезий в кръвта;
- жлъчни камъни.

## **По време на лечението със Signifor**

- Signifor контролира свръхпродукцията на кортизол. Контролът може да бъде толкова силен, че да получите и симптоми, свързани с липсата на кортизол, като прекомерна слабост, умора, загуба на тегло, гадене, повръщане или ниско кръвно налягане. Ако това се случи, информирайте Вашия лекар незабавно.
- Signifor може да предизвика повишаване на Вашата кръвна захар. Вашият лекар може да поиска да проследява нивата на кръвната захар и да назначи лечение с антидиабетно лекарство средство или да коригира дозата на Вашето антидиабетно лекарство.
- Signifor може да намали Вашата сърдечна честота. Вашият лекар може да поиска да проследи сърдечната Ви честота чрез апарат, който измерва електрическата активност на сърцето (ЕКГ или електрокардиограма). Ако използвате лекарства за лечение на сърдечно заболяване, може да е необходимо Вашият лекар да коригира дозата им.
- Вашият лекар може също така да пожелае да изследва периодически Вашия жлъчен мехур, чернодробни ензими и хипофизни хормони, тъй като те могат да бъдат повлияни от прилагането на това лекарство.

## **Деца и юноши**

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години, поради липсата на данни в тази възрастова група.

## **Други лекарства и Signifor**

Signifor може да окаже влияние върху начина на действие на някои лекарства. Ако използвате други лекарства едновременно със Signifor (включително лекарства, отпускани без рецепта), може да се наложи Вашият лекар да следи по-внимателно Вашето сърце или да намали дозата на Signifor, или на другите лекарства. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства. По-специално информирайте Вашия лекар, ако използвате:

- лекарства за лечение на неправилен сърдечен ритъм, като например лекарства, съдържащи дизопирамид, прокаинамид, хинидин, соталол, дофетилид, ибутилид, амиодарон или дронедазон;
- лекарства за лечение на бактериални инфекции (приемани през устата: кларитромицин, моксифлоксацин; прилагани чрез инжекция: еритромицин, пентамидин);
- лекарства за лечение на гъбични инфекции (кетоконазол, с изключение на шампоан);
- лекарства за лечение на определени психични заболявания (хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, пимозид, халоперидол, тиаприд, амисулприд, сертиндол, метадон);
- лекарства за лечение на сенна треска и други алергии (терфенадин, астемизол, мизоластин);
- лекарства, използвани за предпазване или лечение на малария (хлорохин, халофантрин, лумефантрин);
- лекарства за контрол на кръвното налягане като:
  - бета блокери (метопролол, картеолол, пропранолол, соталол)
  - калциеви антагонисти (бепридил, верапамил, дилтиазем)
  - инхибитори на холинестеразата (ривастигмин, физостигмин);



- лекарства за контролиране на електролитния баланс в организма (калий, магнезий).

Особено важно е да съобщите, ако приемате някое от следните лекарства:

- циклоспорин (използва се при трансплантация на органи за намаляване на активността на имунната система);
- лекарства за лечение на кръвната захар, когато е много висока (както при диабет) или много ниска (хипогликемия), като например:
  - инсулин;
  - метформин, лираглутид, вилдаглиптин, натеглинид (антидиабетни средства).

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

- Не трябва да използвате Signifor по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако сте бременна или мислите, че може да сте, е важно да информирате Вашия лекар, който ще обсъди с Вас дали може да използвате Signifor по време на бременността.
- Не трябва да кърмите докато използвате Signifor. Не е известно дали Signifor преминава в кърмата.
- Ако сте сексуално активна жена, трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението. Попитайте Вашия лекар относно необходимостта от контрацепция преди приема на това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Signifor повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като някои от нежеланите реакции, които може да получите по време на употребата на Signifor, като например замаяност, главоболие или умора, могат да окажат влияние върху способността Ви да шофирате и да работите с машини безопасно.

### **Важна информация относно някои от съставките на Signifor**

Signifor съдържа натрий по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

## **3. Как да използвате Signifor**

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Лекарството се предлага в ампула, т.е. в малък стъклен контейнер.

### **Колко Signifor да приложите**

Препоръчителната доза е една ампула Signifor 0,6 mg два пъти дневно. Прилагайте Signifor по едно и също време всеки ден, това ще Ви помогне да не забравяте кога да прилагате лекарството. След като сте започнали лечение, Вашият лекар може да реши да повиши дозата Ви на една ампула Signifor 0,9 mg два пъти дневно.

При поява на нежелани реакции, Вашият лекар може да намали дозите с по 0,3 mg на инжекция.

Ако имате чернодробно заболяване преди започване на лечението със Signifor, Вашият лекар може да поиска да започнете лечението с доза от една ампула Signifor от 0,3 mg два пъти дневно.

Съществуват ампули Signifor с различни концентрации (0,3 mg, 0,6 mg и 0,9 mg), които да съответстват на конкретната доза, предписана от Вашия лекар.

Вашият лекар ще следи редовно как се повлиявате от лечението със Signifor и ще определи коя доза е най-подходяща за Вас.

### **Как да използвате Signifor**

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви дадат указания как да си инжектирате сами Signifor. Трябва също така да прочетете указанията в края на тази листовка. Ако имате някакви въпроси, свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Signifor е предназначен за подкожно приложение. Това означава, че се инжектира с помощта на къса игла в мастната тъкан под кожата. Бедрата и корема са подходящи области за подкожно инжектиране. Избягнете възпалението и раздразването на кожата, като избирате различни места за поставяне на отделните инжекции. Също така трябва да избягвате да поставяте инжекциите на места, които са възпалени или кожата е раздразнена.

Не използвайте Signifor, ако забележите, че разтворът не е бистър или съдържа частици. Разтворът не трябва да съдържа видими частици, трябва да бъде бистър и безцветен.

### **Колко дълго да използвате Signifor**

Трябва да продължите да използвате Signifor толкова дълго, колкото Ви каже Вашият лекар.

### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Signifor**

Ако случайно сте използвали повече Signifor, отколкото Ви е било предписано, свържете се незабавно с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

### **Ако сте пропуснали да използвате Signifor**

Не си инжектирайте двойна доза Signifor, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако забравите да си инжектирате една доза Signifor, просто си поставете следващата доза, съгласно предписанието.

### **Ако сте спрели употребата на Signifor**

Ако прекъснете лечението със Signifor, нивото на Вашия кортизол може отново да се повиши и симптомите да се възобновят. Поради тази причина не спирайте да използвате Signifor, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни. Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите някоя от следващите нежелани реакции:**

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Промяна в нивата на кръвната захар. Може да имате прекомерна жажда, повишено отделяне на урина, повишаване на апетита при загуба на тегло, умора, гадене, повръщане, коремна болка.
- Жлъчни камъни или свързани с това заболяване усложнения. Може да получите висока температура, втрисане, пожълтяване на кожата/очите, внезапна болка в гърба или в дясната част на корема.
- Силно изразена умора.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Ниски кортизолови нива. Може да почувствате прекомерна слабост, умора, загуба на тегло, да имате гадене, повръщане и ниско кръвно налягане.
- Забавена сърдечна дейност.

- Ниско кръвно налягане. Може да почувствате световъртеж, световъртеж или примаяване при изправяне и лека замаяност.
- Проблеми с оттичането на жлъчката (холестаза). Може да имате пожълтяване на кожата, потъмняване на урината, светли изпражнения и сърбеж.
- Възпаление на жлъчния мехур (холецистит).

#### **Други нежелани реакции на Signifor могат да включват:**

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Диария
- Гадене
- Стомашна болка
- Болка на мястото на инжектиране

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Удължен QT интервал (променен електрически сигнал на сърцето, който може да се види при изследване)
- Загуба на апетит
- Повръщане
- Главоболие
- Замаяност
- Косопад
- Сърбеж (пруритус)
- Мускулна болка (миалгия)
- Ставна болка (артралгия)
- Отклонения в резултатите на чернодробните функционални тестове
- Отклонения в резултатите на панкреатичните функционални тестове
- Отклонение в показателите на кръвосъсирването

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Намален брой на червените кръвни клетки (анемия)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Повишени нива на кетонни тела (група вещества, произвеждани в черния дроб) в урината или кръвта Ви (диабетна кетоацидоза), като усложнение от повишените нива на кръвната Ви захар. Може да получите плодов дъх, затруднено дишане и обърканост.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Signifor**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на ампулата и картонената опаковка след "EXP"/"Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Signifor

- Активното вещество е пазиреотид.  
Signifor 0,3 mg: Една ампула от 1 ml разтвор съдържа 0,3 mg пазиреотид (като пазиреотид диаспартат).  
Signifor 0,6 mg: Една ампула от 1 ml разтвор съдържа 0,6 mg пазиреотид (като пазиреотид диаспартат).  
Signifor 0,9 mg: Една ампула от 1 ml разтвор съдържа 0,9 mg пазиреотид (като пазиреотид диаспартат).
- Другите съставки са: манитол, винена киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

### Как изглежда Signifor и какво съдържа опаковката

Signifor инжекционен разтвор е бистър, безцветен разтвор в ампула. Всяка ампула съдържа 1 ml инжекционен разтвор.

Signifor се предлага в опаковки, съдържащи 6 ампули или в групови опаковки, съдържащи 18 (3 опаковки по 6), 30 (5 опаковки по 6) или 60 (10 опаковки по 6) ампули.

Не всички концентрации или опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

### Притежател на разрешението за употреба

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

### Производител

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

Recordati Rare Diseases  
Eco River Parc  
30 rue des Peupliers  
92000 Nanterre  
France

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

#### **Lietuva**

Recordati AB.  
Tel: + 46 8 545 80 230  
Švedija

#### **България**

Recordati Rare Diseases  
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58  
Франция

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36  
Belgique/Belgien

**Česká republika**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francie

**Danmark**

Recordati AB.  
Tlf: + 46 8 545 80 230  
Sverige

**Deutschland**

Recordati Rare Diseases Germany GmbH  
Tel: +49 731 140 554 0

**Eesti**

Recordati AB.  
Tel: + 46 8 545 80 230  
Rootsi

**Ελλάδα**

Recordati Hellas  
Τηλ: +30 210 6773822

**España**

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.  
Tel: + 34 91 659 28 90

**France**

Recordati Rare Diseases  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

**Hrvatska**

Recordati Rare Diseases  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francuska

**Ireland**

Recordati Rare Diseases  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58  
France

**Ísland**

Recordati AB.  
Sími: + 46 8 545 80 230  
Svíþjóð

**Italia**

Recordati Rare Diseases Italy Srl  
Tel: +39 02 487 87 173

**Magyarország**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Franciaország

**Malta**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 1 47 73 64 58  
Franza

**Nederland**

Recordati  
Tel: +32 2 46101 36  
België

**Norge**

Recordati AB.  
Tlf: + 46 8 545 80 230  
Sverige

**Österreich**

Recordati Rare Diseases Germany GmbH  
Tel: +49 731 140 554 0  
Deutschland

**Polska**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francja

**Portugal**

Jaba Recordati S.A.  
Tel: +351 21 432 95 00

**România**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Franța

**Slovenija**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francija

**Slovenská republika**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francúzsko

**Suomi/Finland**

Recordati AB.  
Puh/Tel : +46 8 545 80 230  
Sverige

**Κύπρος**  
Recordati Rare Diseases  
Τηλ : +33 1 47 73 64 58  
Γαλλία

**Sverige**  
Recordati AB.  
Tel : +46 8 545 80 230

**Latvija**  
Recordati AB.  
Tel: + 46 8 545 80 230  
Zviedrija

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Recordati Rare Diseases UK Ltd.  
Tel: +44 (0)1491 414333

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

## УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА НА SIGNIFOR ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР

Лекарството се предлага в ампула, т.е., в малък стъклен контейнер. Signifor трябва да се прилага като се използват стерилни спринцовки и игли за еднократна употреба.

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви дадат указания как да използвате ампулите Signifor. Независимо от това, преди да използвате ампулата, прочетете внимателно информацията по-долу. Ако не сте сигурни как да си поставите инжекцията или ако имате допълнителни въпроси, потърсете помощ от Вашия лекар или медицинска сестра.

Инжекцията може да се приготви като се използват две различни игли, за да се изтегли и инжектира разтвора, или една къса тънка игла за двете стъпки. Въз основа на местната клинична практика, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви кажат кой метод да използвате. Моля, следвайте техните инструкции.

Съхранявайте ампулите Signifor, съгласно условията на съхранение, посочени върху кутията.

### Важна информация относно безопасността

**Внимание: Съхранявайте ампулите на място, недостъпно за деца.**

### От какво се нуждаете

За да си поставите инжекцията се нуждаете от:

1. Една ампула Signifor
2. Тампони, напоени със спирт или други подобни
3. Една стерилна спринцовка
4. Една дълга, дебела, тъпа, стерилна игла за изтегляне на разтвора (Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви кажат, ако това е необходимо).
5. Една къса тънка стерилна игла
6. Контейнер за остри предмети или друг затворен твърд контейнер за отпадъци

### Място на инжектиране

Мястото на инжектиране е участък от тялото Ви, където ще поставите инжекцията. Signifor е предназначен за подкожно приложение. Това означава, че се инжектира чрез къса игла в мастната тъкан под кожата. Бедрата и коремът са подходящи области за подкожно инжектиране. Избягнете възпалението и раздразването на кожата, като избирате различни места за поставяне на отделните инжекции. Също така трябва да избягвате да поставяте инжекциите на места, които са възпалени или кожата е раздразнена.

### Начало

Когато сте готови да си поставите инжекцията, следвайте внимателно стъпките по-долу:

- Измийте ръцете си старателно със сапун и вода.
- Използвайте нова игла и спринцовка за еднократна употреба всеки път, когато си поставяте инжекция. Използвайте спринцовките и иглите само по веднъж. **Никога** не споделяйте игли и спринцовки.
- Извадете ампулата от кутията.
- Огледайте ампулата. **НЕ Я ИЗПОЛЗВАЙТЕ**, ако е счупена или ако течността изглежда мътна или съдържа видими частици. При всеки един от изброените случаи, върнете цялата опаковка в аптеката.

За да се намали локалният дискомфорт, се препоръчва разтворът да бъде на стайна температура преди приложението.

Ампулата трябва да се отвори непосредствено преди приложението и неизползваното количество трябва да се изхвърли.

### Проверете срока на годност и дозата

Проверете срока на годност, отбелязан върху етикета на ампулата (след “EXP”) и проверете, дали ампулата съдържа дозата, която Вашият лекар е предписал.

**НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ**, ако лекарството е с изтекъл срок на годност или ако дозата не е правилна. И в двата случая върнете цялата опаковка в аптеката.

### Как да инжектирате Signifor



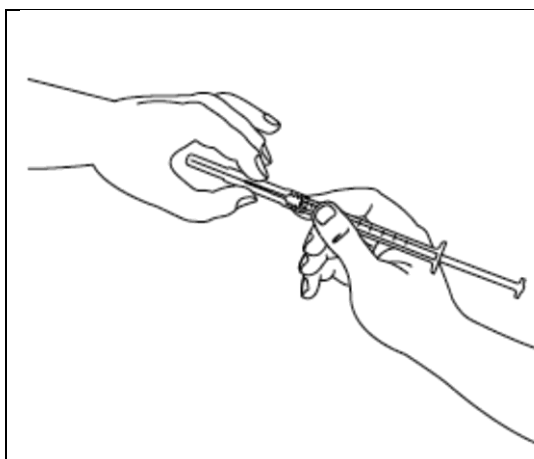
#### Стъпка 1:

Signifor инжекционен разтвор е напълнен в ампула с отчупващ се връх. Цветна точка в горната част на ампулата маркира мястото за счупване върху шийката на ампулата. Почукайте ампулата с пръст, за да сте сигурни, че при отваряне на ампулата в горната ѝ част не се съдържа течност.



#### Стъпка 2:

Препоръчителна процедура: дръжте ампулата изправена с цветната точка насочена в обратната на Вас посока. Хванете долната част на ампулата с една ръка. Държейки двата палеца насочени един към друг, над и под шийката на ампулата, отчупете върха на ампулата на мястото за счупване. След като отворите ампулата, поставете я изправена върху чиста, равна повърхност.

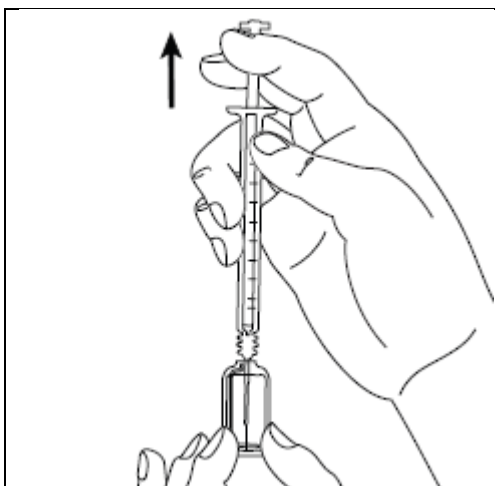


#### Стъпка 3:

Вземете стерилна спринцовка и прикрепете иглата към нея. Ако Ви е казано да използвате две игли, трябва да използвате дългата, дебела тъпа игла за тази стъпка.

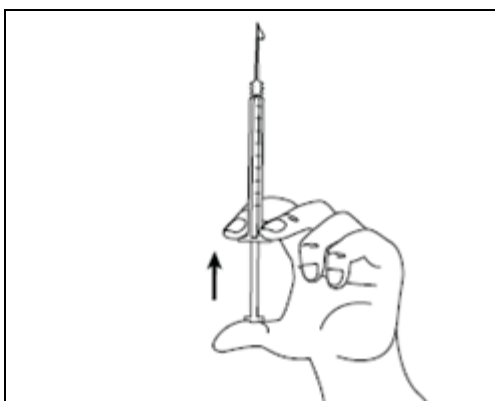
Преди да продължите към стъпка 4, почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт.





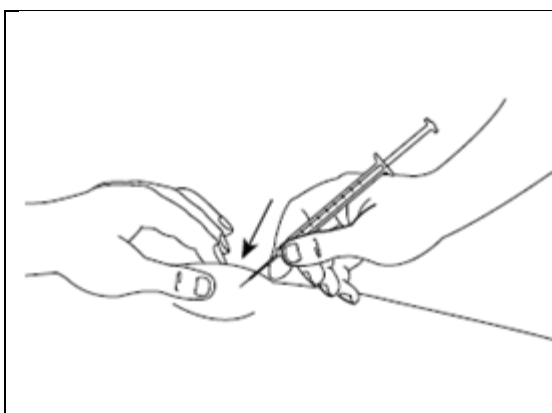
#### Стъпка 4:

Махнете капачето на иглата. Вкарайте иглата в ампулата и издърпайте буталото, за да изтеглите цялото съдържание на ампулата в спринцовката. Ако Ви е казано да използвате две игли, трябва да замените дългата игла с късата.



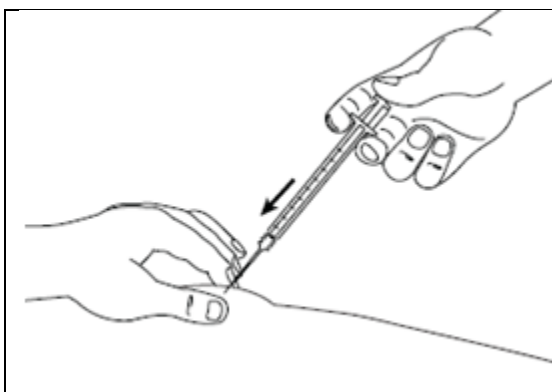
#### Стъпка 5:

Задръжте спринцовката в едната ръка между двата пръста с палеца, поставен отдолу на буталото. Почукайте спринцовката с пръст, за да изгоните въздушните мехурчета. Убедете се, че няма въздушни мехурчета в спринцовката, като натиснете буталото до появата на първата капка на върха на иглата. Не допускайте иглата да се допре до нещо. Вече сте готови да поставите инжекцията.



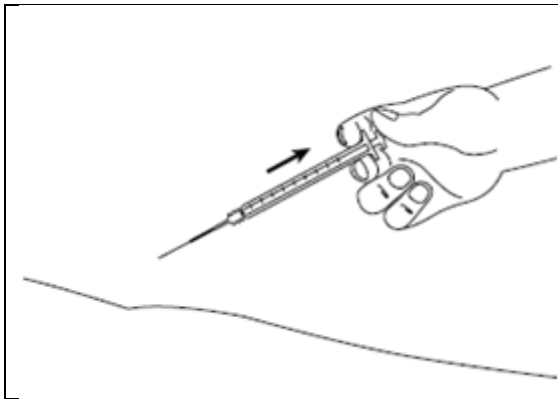
#### Стъпка 6:

Внимателно захванете кожата на мястото на инжектиране с два пръста и държейки иглата под ъгъл приблизително 45 градуса (така както е показано на картинката) я вкарайте в мястото на инжектиране. Леко изтеглете буталото, за да проверите дали не сте попаднали на кръвоносен съд. Ако видите кръв в спринцовката, първо изкарайте иглата от кожата, след това заменете късата игла с нова и я вкарайте отново на друго място.



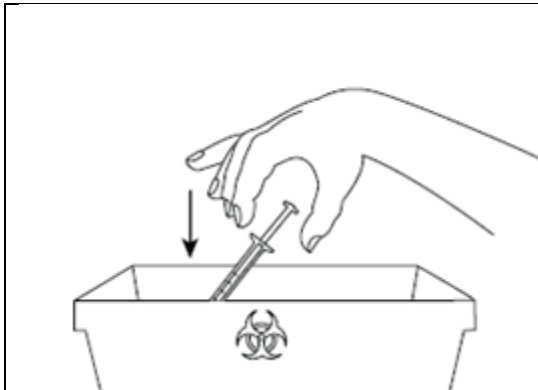
#### Стъпка 7:

Като продължавате да държите кожата захваната между двата пръста, бавно натиснете буталото докрай, докато се инжектира целият разтвор. Дръжте буталото натиснато и задръжте спринцовката на място за 5 секунди.



**Стъпка 8:**

Бавно освободете кожната гънка и внимателно изкарайте иглата. Поставете обратно капачето на иглата.



**Стъпка 9:**

Изхвърлете веднага използваната спринцовка и игла в контейнер за остри предмети или друг затворен твърд контейнер за отпадъци. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## Листовка: информация за потребителя

**Signifor 10 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия**  
**Signifor 20 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия**  
**Signifor 30 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия**  
**Signifor 40 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия**  
**Signifor 60 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия**  
пазиреотид (pasireotide)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Signifor и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Signifor
3. Как да използвате Signifor
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Signifor
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Signifor и за какво се използва

Signifor е лекарство, което съдържа активното вещество пазиреотид. Използва се за лечение на акромегалия при възрастни пациенти. Използва се също така за лечение на болест на Кушинг при възрастни пациенти, при които не е подходящо оперативно лечение или при които оперативното лечение е било неуспешно.

#### Акромегалия

Акромегалията се предизвиква от вид тумор, наречен аденом на хипофизата, който се развива в хипофизната жлеза, която се намира в основата на мозъка. Аденомът води до свръхпродукция на хормони, които контролират растежа на тъканите, органите и костите, което води до уголемяване на размера на костите и тъканите, особено на ръцете и ходилата.

Signifor намалява производството на тези хормони, а вероятно и големината на аденома. В резултат на това намалява симптомите на акромегалия, които включват главоболие, повишено потене, скованост на ръцете и ходилата, умора и ставни болки.

#### Болест на Кушинг

Болестта на Кушинг се причинява от разрастване в хипофизната жлеза (жлеза, която се намира в основата на мозъка), наречено аденом на хипофизата. Това води до свръхпродукция на хормон, наречен адренкортикотропен хормон (АСТН), което от своя страна води до свръхпродукция на друг хормон, наречен кортизол.

Човешкият организъм нормално произвежда вещество, наречено соматостатин, което потиска образуването и отделянето в организма на определени хормони, включително АСТН. Пазиреотид действа по начин, подобен на соматостатин. Така Signifor е в състояние да потисне образуването и отделянето в организма на АСТН, което подпомага контрола на свръхпродукцията на кортизол и повлиява благоприятно симптомите на болестта на Кушинг.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа Signifor или защо Ви е било предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Signifor**

### **Не използвайте Signifor**

- ако сте алергични към пазиреотид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате тежки чернодробни проблеми.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Signifor, ако имате или сте имали:

- проблеми с нивата на кръвната захар, включително много високи (както при хипергликемия/диабет) или много ниски (хипогликемия);
- сърдечни проблеми, като скорошен инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност (вид сърдечно заболяване, при което сърцето не може да изпомпва достатъчно кръв в тялото) или внезапна притискаща болка в областта на гърдите (обикновено се усеща като натиск, тежест, стягане, притискане или болка в областта на гръдния кош);
- нарушение на сърдечния ритъм като неправилен сърдечен ритъм или променен електрически сигнал, наречен “удължен QT интервал” или “удължаване на QT интервала”;
- ниски нива на калий или магнезий в кръвта;
- жлъчни камъни;
- ако приемате антикоагуланти (лекарства, които се използват за намаляване на способността на кръвта да се съсирва) Вашият лекар ще проследи коагулационните Ви показатели и ако е необходимо ще коригира дозата на антикоагуланта.

### **По време на лечението със Signifor**

- Signifor може да предизвика повишаване на Вашата кръвна захар. Вашият лекар може да поиска да проследява нивата на кръвната захар и да назначи лечение с антидиабетно лекарство средство или да коригира дозата на антидиабетното Ви лекарство.
- Signifor контролира свръхпродукцията на кортизол. Контролът може да бъде толкова силен, че да получите и симптоми, свързани с липсата на кортизол, като прекомерна слабост, умора, загуба на тегло, гадене, повръщане или ниско кръвно налягане. Ако това се случи, информирайте Вашия лекар незабавно.
- Signifor може да намали Вашата сърдечна честота. Вашият лекар може да поиска да проследи сърдечната Ви честота чрез апарат, който измерва електрическата активност на сърцето (ЕКГ или електрокардиограма). Ако използвате лекарства за лечение на сърдечно заболяване, може да е необходимо Вашият лекар да коригира дозата им.
- Вашият лекар може също така да пожелае да изследва периодично Вашия жлъчен мехур, чернодробни ензими и хипофизни хормони, тъй като те могат да бъдат повлияни от прилагането на това лекарство.

### **Деца и юноши**

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години, поради липсата на данни в тази възрастова група.

### **Други лекарства и Signifor**

Signifor може да окаже влияние върху начина на действие на някои лекарства. Ако използвате други лекарства едновременно със Signifor (включително лекарства, отпуснати без рецепта), може да се наложи Вашият лекар да следи по-внимателно Вашето сърце или да намали дозата на Signifor, или на другите лекарства. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства. По-специално информирайте Вашия лекар, ако използвате:

- лекарства, използвани при трансплантация на органи за намаляване на активността на

- имунната система (циклоспорин);
- лекарства за лечение на нивото на кръвната захар, когато е прекалено високо (като при диабет) или прекалено ниско (хипогликемия), като:
  - инсулин
  - метформин, лираглутид, вилдаглиптин, натеглинид (антидиабетни лекарства);
- лекарства за лечение на неправилен сърдечен ритъм, като например лекарства, съдържащи дизопирамид, прокаинамид, хинидин, соталол, дофетилид, ибутилид, амиодарон или дронедазон;
- лекарства за лечение на бактериални инфекции (приемани през устата: кларитромицин, моксифлоксацин; прилагани чрез инжекция: еритромицин, пентамидин);
- лекарства за лечение на гъбични инфекции (кетоназол, с изключение на шампоан);
- лекарства за лечение на определени психични заболявания (хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, пимозид, халоперидол, тиаприд, амисулприд, сертиндол, метадон);
- лекарства за лечение на сенна треска и други алергии (терфенадин, астемизол, мизоластин);
- лекарства, използвани за предотванване или лечение на малария (хлорохин, халофантрин, лумефантрин);
- лекарства за контрол на кръвното налягане като:
  - бета блокери (метопролол, картеолол, пропранолол, соталол)
  - калциеви антагонисти (бепридил, верапамил, дилтиазем)
  - инхибитори на холинестеразата (ривастигмин, физостигмин);
- лекарства за контролиране на електролитния баланс в организма (калий, магнезий).

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

- Не трябва да използвате Signifor по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Ако кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар, тъй като не е известно дали Signifor преминава в кърмата.
- Ако сте сексуално активна жена, трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението. Попитайте Вашия лекар относно необходимостта от контрацепция преди приема на това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Signifor повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като някои от нежеланите реакции, които може да получите по време на употребата на Signifor, като например главоболие, замаяност или умора, могат да окажат влияние върху способността Ви да шофирате и да работите с машини безопасно.

### **Важна информация относно някои от съставките на Signifor**

Signifor съдържа натрий по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

## **3. Как да използвате Signifor**

Това лекарство ще Ви бъде приложено от обучен медицински специалист.

### **Колко Signifor да приложите**

#### Акромегалия

Препоръчителната начална доза Signifor при акромегалия е 40 mg на всеки 4 седмици. След като сте започнали лечение, Вашият лекар може да реши да преоцени Вашата доза. Това може да включва измерване на нивата на растежния хормон или на други хормони в кръвта. В зависимост от резултатите и това, как се чувствате, дозата на Signifor, която се прилага с всяка инжекция може да се наложи да се намали или увеличи. Дозата не бива да превишава 60 mg.

Ако имате чернодробно заболяване преди започване на лечението със Signifor за акромегалия, Вашият лекар може да поиска да започнете лечението с доза от 20 mg.

#### **Болест на Кушинг**

Обичайната начална доза Signifor при болест на Кушинг е 10 mg на всеки 4 седмици. След като започнете лечението, Вашият лекар може да преоцени дозата Ви. Това може да включва измерване на нивата на кортизола в кръвта или урината. В зависимост от резултатите и това как се чувствате, дозата на Signifor, която се прилага с всяка инжекция, може да се наложи да се намали или увеличи. Дозата не бива да превишава 40 mg.

Вашият лекар ще следи редовно как се повлиявате от лечението със Signifor и ще определи коя доза е най-подходяща за Вас.

#### **Как да използвате Signifor**

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви инжектира Signifor. Ако имате някакви въпроси, свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Signifor е показан за интрамускулно приложение. Това означава, че се инжектира с помощта на игла в мускулите на седалището.

#### **Колко дълго да използвате Signifor**

Това е продължително лечение и е възможно да трае години. Вашият лекар ще проследява редовно състоянието Ви, за да проверява дали лечението има желания ефект. Лечението със Signifor трябва да продължи толкова дълго, колкото Вашият лекар Ви каже, че е необходимо.

#### **Ако сте спрели употребата на Signifor**

Ако прекъснете лечението със Signifor симптомите могат да се появят отново. Поради тази причина не спирайте употребата на Signifor, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни. Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите някоя от следващите нежелани реакции:**

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Високи нива на кръвната захар. Може да имате прекомерна жажда, повишено отделяне на урина, повишаване на апетита при загуба на тегло, умора, гадене, повръщане, коремна болка.
- Жлъчни камъни или свързани с това заболяване усложнения. Може да получите висока температура, втрисане, пожълтяване на кожата/очите, внезапна болка в гърба или в дясната част на корема.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Ниски кортизолови нива. Може да почувствате прекомерна слабост, умора, загуба на тегло, да имате гадене, повръщане и ниско кръвно налягане.
- Забавена сърдечна дейност.
- Удължен QT интервал (променен електрически сигнал на сърцето, който може да се види при изследване).
- Проблеми с оттичането на жлъчката (холестаза). Може да имате пожълтяване на кожата, потъмняване на урината, светли изпражнения и сърбеж.

- Възпаление на жлъчния мехур (холецистит).

#### **Други нежелани реакции на Signifor могат да включват:**

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Диария
- Гадене
- Коремна болка
- Умора

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Отпадналост, умора, бледа кожа (признаци на намален брой на червените кръвни клетки)
- Загуба на апетит
- Главоболие
- Подуване на корема
- Повръщане
- Замаяност
- Болка, дискомфорт, сърбеж и оток на мястото на инжектиране
- Промяна в показателите за оценка на чернодробната функция
- Нарушения в кръвните изследвания (данни за високи нива на креатинин фосфокиназата, гликирания хемоглобин, липазата в кръвта)
- Косопад

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Промяна на кръвните тестове за оценка на панкреатичната функция (амилаза)
- Нарушена способност за кръвосъсирване

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Повишени нива на кетонни тела (група вещества, произведени в черния дроб) в урината или кръвта Ви (диабетна кетоацидоза), като усложнение от повишените нива на кръвната Ви захар. Може да получите плодотворен дъх, затруднено дишане и обърканост.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Signifor**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на опаковката, флакона и предварително напълнената спринцовка след "EXP"/"Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Signifor**

- Активното вещество е пазиреотид.  
Signifor 10 mg: всеки флакон съдържа 10 mg пазиреотид (като пазиреотид памоат).

- Signifor 20 mg: всеки флакон съдържа 20 mg пазиреотид (като пазиреотид памоат).  
Signifor 30 mg: всеки флакон съдържа 30 mg пазиреотид (като пазиреотид памоат).  
Signifor 40 mg: всеки флакон съдържа 40 mg пазиреотид (като пазиреотид памоат).  
Signifor 60 mg: всеки флакон съдържа 60 mg пазиреотид (като пазиреотид памоат).
- Другите съставки са:
    - В праха: поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50-60:40.50), поли(D,L-лактид-ко-гликолид) (50:50).
    - В разтворителя: кармелоза натрий, манитол, полоксамер 188, вода за инжекции.

### **Как изглежда Signifor и какво съдържа опаковката**

Signifor прах е леко жълтеникав до жълтеникав прах във флакон. Разтворителят е бистър, безцветен до бледо жълт или бледо кафяв разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Signifor 10 mg се предлага в единични опаковки, съдържащи един флакон с прах с 10 mg пазиреотид и една предварително напълнена спринцовка с 2 ml разтворител.

Signifor 20 mg се предлага в единични опаковки, съдържащи един флакон с прах с 20 mg пазиреотид и една предварително напълнена спринцовка с 2 ml разтворител.

Signifor 30 mg се предлага в единични опаковки, съдържащи един флакон с прах с 30 mg пазиреотид и една предварително напълнена спринцовка с 2 ml разтворител.

Signifor 40 mg се предлага в единични опаковки, съдържащи един флакон с прах с 40 mg пазиреотид и една предварително напълнена спринцовка с 2 ml разтворител.

Signifor 60 mg се предлага в единични опаковки, съдържащи един флакон с прах с 60 mg пазиреотид и една предварително напълнена спринцовка с 2 ml разтворител.

Всяка единична опаковка съдържа флакона и предварително напълнената спринцовка, поставени в запечатано блистерно гнездо, заедно с един адаптор за флакон и една обезопасена игла за инжекция.

Signifor 40 mg и Signifor 60 mg се предлагат също в групови опаковки, съдържащи 3 междинни опаковки.

Не всички концентрации или опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

### **Производител**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

Recordati Rare Diseases  
Eco River Parc  
30 rue des Peupliers  
92000 Nanterre  
France



За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

**Lietuva**

Recordati AB.  
Tel: + 46 8 545 80 230  
Švedija

**България**

Recordati Rare Diseases  
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58  
Франция

**Luxembourg/Luxemburg**

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36  
Belgique/Belgien

**Česká republika**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francie

**Magyarország**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Franciaország

**Danmark**

Recordati AB.  
Tlf: + 46 8 545 80 230  
Sverige

**Malta**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 1 47 73 64 58  
Franza

**Deutschland**

Recordati Rare Diseases Germany GmbH  
Tel: +49 731 140 554 0

**Nederland**

Recordati  
Tel: +32 2 46101 36  
België

**Eesti**

Recordati AB.  
Tel: + 46 8 545 80 230  
Rootsi

**Norge**

Recordati AB.  
Tlf: + 46 8 545 80 230  
Sverige

**Ελλάδα**

Recordati Hellas  
Τηλ: +30 210 6773822

**Österreich**

Recordati Rare Diseases Germany GmbH  
Tel: +49 731 140 554 0  
Deutschland

**España**

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.  
Tel: + 34 91 659 28 90

**Polska**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francja

**France**

Recordati Rare Diseases  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

**Portugal**

Jaba Recordati S.A.  
Tel: +351 21 432 95 00

**Hrvatska**

Recordati Rare Diseases  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francuska

**România**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Franța

**Ireland**

Recordati Rare Diseases  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58  
France

**Slovenija**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francija

**Ísland**

Recordati AB.  
Sími: + 46 8 545 80 230  
Svíþjóð

**Italia**

Recordati Rare Diseases Italy Srl  
Tel: +39 02 487 87 173

**Κύπρος**

Recordati Rare Diseases  
Τηλ : +33 1 47 73 64 58  
Γαλλία

**Latvija**

Recordati AB.  
Tel: + 46 8 545 80 230  
Zviedrija

**Slovenská republika**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francúzsko

**Suomi/Finland**

Recordati AB.  
Puh/Tel : +46 8 545 80 230  
Sverige

**Sverige**

Recordati AB.  
Tel : +46 8 545 80 230

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Recordati Rare Diseases UK Ltd.  
Tel: +44 (0)1491 414333

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

## УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА НА SIGNIFOR ПРАХ И РАЗТВОРИТЕЛ ЗА ИНЖЕКЦИОННА СУСПЕНЗИЯ

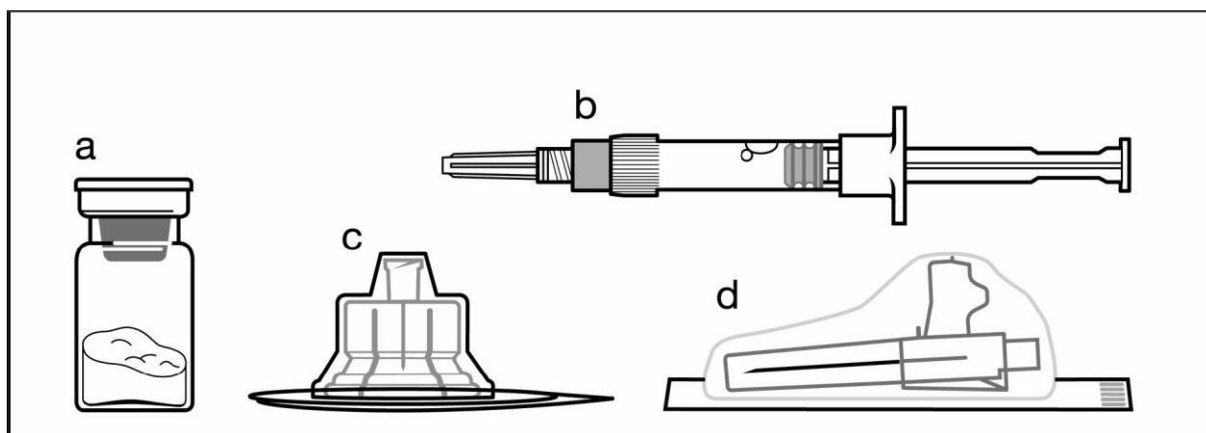
САМО ЗА ДЪЛБОКА ИНТРАМУСКУЛНА ИНЖЕКЦИЯ.

### ВНИМАНИЕ:

Има две критични стъпки при разтварянето на Signifor. Ако не се следват, е възможно инжекцията да не може да бъде приложена правилно.

- **Инжекционният комплект трябва да достигне стайна температура.** Извадете инжекционния комплект от хладилника и го оставете на стайна температура за минимум 30 минути, преди да започнете разтварянето, но не повече от 24 часа.
- След като добавите разтворителя, **разклатете флакона умерено силно** в продължение на минимум 30 секунди, **докато се образува хомогенна суспензия.**

Инжекционният комплект включва:



- a Един флакон, съдържащ прах
- b Една предварително напълнена спринцовка, съдържаща разтворител
- c Един адаптор за флакон за разтваряне на лекарството
- d Една обезопасена игла за инжекция (20G x 1.5")

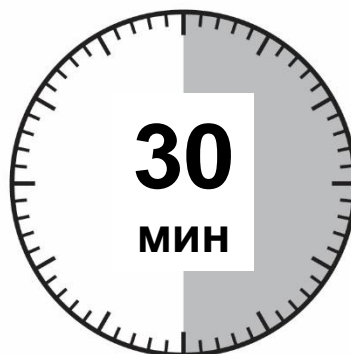
Следвайте внимателно инструкциите по-долу, за да осигурите правилното приготвяне на Signifor прах и разтворител за инжекционна суспензия, преди прилагането чрез дълбока интрамускулна инжекция.

Signifor суспензия трябва да се приготвя само непосредствено преди приложение.

Signifor трябва да се прилага само от обучен медицински специалист.

### Стъпка 1

Извадете инжекционния комплект Signifor от хладилника. **ВНИМАНИЕ: Важно е да започнете да приготвяте разтвора само след като инжекционният комплект достигне стайна температура. Оставете комплекта на стайна температура за минимум 30 минути, преди да започнете разтварянето, но не повече от 24 часа.** Забележка: Ако не се използва в рамките на 24 часа, инжекционният комплект трябва да се върне в хладилника.



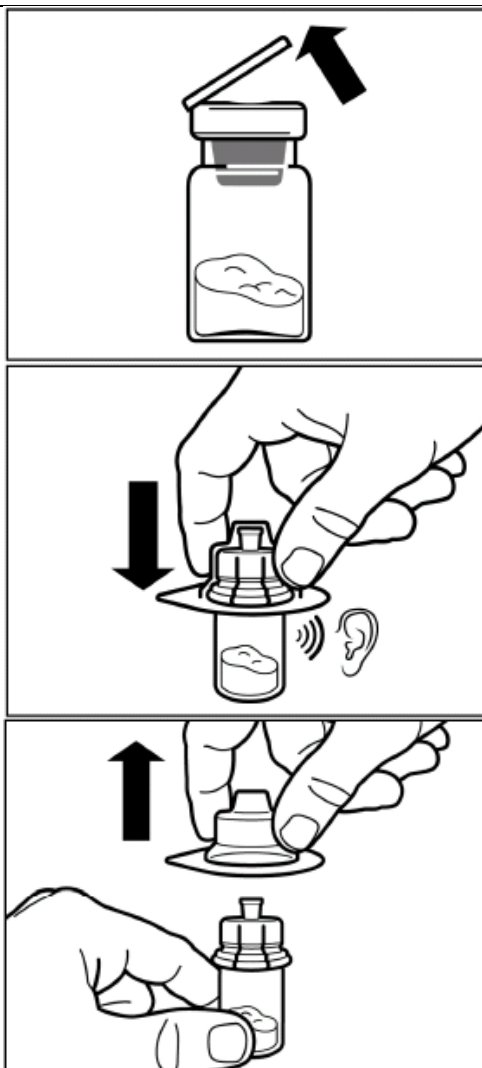
### Стъпка 2

Отстранете пластмасовата капачка на флакона и почистете гумената запушалка на флакона с тампон, напоен със спирт.

Отстранете тънкия филм, който покрива опаковката на адаптора за флакона, но НЕ изваждайте адаптора за флакона от неговата опаковка.

Дръжте опаковката на адаптора за флакон в позиция, при която адапторът се намира в горната част на флакона и го натиснете надолу, така че да се закрепят на съответното място, потвърдено от “щракване”.

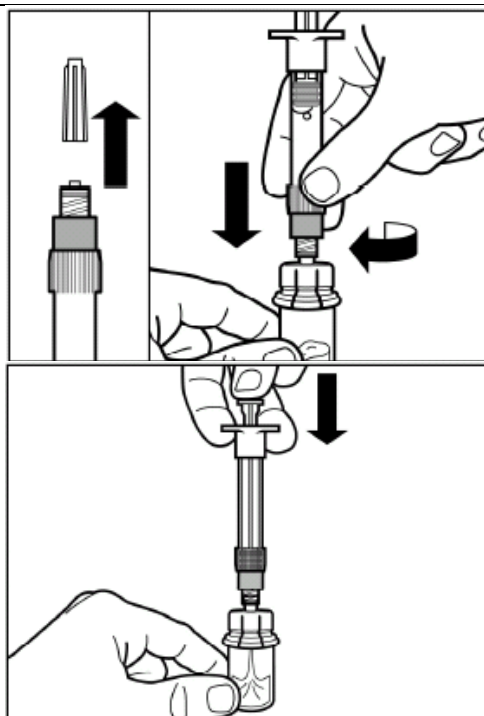
Отстранете опаковката от адаптора за флакон като я изтеглите нагоре, както е показано.



### Стъпка 3

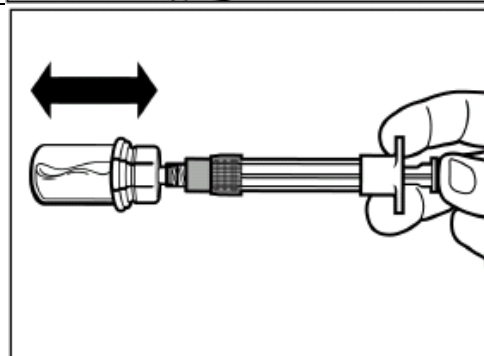
Отстранете капачката на предварително напълнената спринцовка с разтворител и завийте около адаптора за флакон.

Бавно натиснете буталото надолу, за да прехвърлите целия разтворител във флакона.



### Стъпка 4

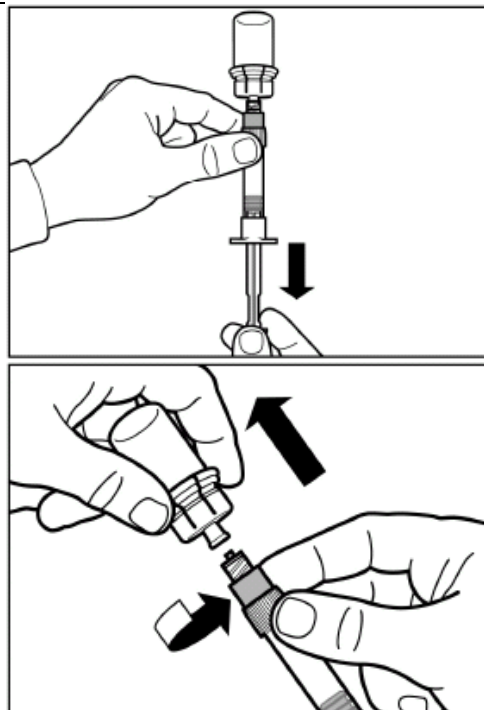
**ВНИМАНИЕ:** Задръжте буталото натиснато и разклатете флакона умерено силно за минимум 30 секунди, така че прахът да се разтвори напълно. Повторете разклащането с умерена сила за още 30 секунди, ако прахът не се е разтворил напълно.



### Стъпка 5

Обърнете спринцовката и флакона в посока от горе надолу, бавно изтеглете буталото обратно и изтеглете цялото съдържание на флакона в спринцовката.

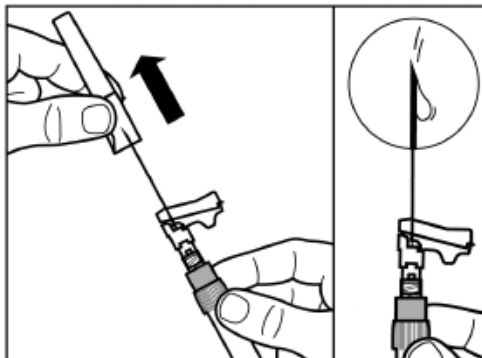
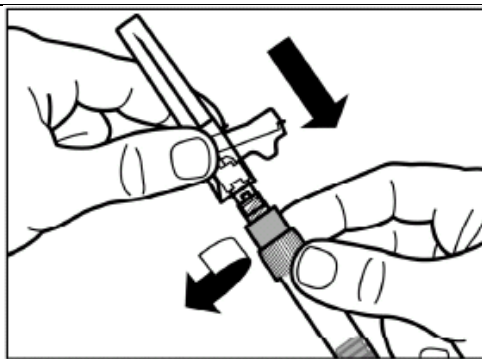
Отвийте спринцовката от адаптора за флакон.



### Стъпка 6

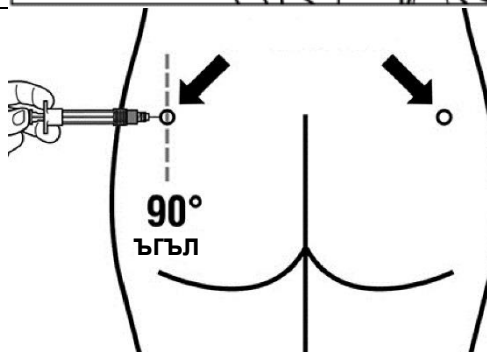
Завийте обезопасената игла за инжекция върху спринцовката.

Отстранете защитната капачка от иглата. За да избегнете утаяване, можете леко да разклащате спринцовката, за да запазите суспензията хомогенна. Внимателно почукайте спринцовката, за да може ако има някакви видими мехурчета да ги отстраните и да ги изгоните от спринцовката. Разтвореният Signifor е готов за **незабавно** приложение.



### Стъпка 7

Signifor трябва да се прилага само чрез дълбока интрамускулна инжекция. Подгответе мястото на инжектиране с тампон напоен със спирт. Вкарайте иглата изцяло в лявата или дясната глутеална мускулатура под ъгъл от 90° спрямо кожата. Бавно изтеглете буталото назад, за да проверите, дали не сте влезли в кръвоносен съд (сменете позицията, ако сте влезли в кръвоносен съд). Бавно натиснете буталото, докато спринцовката се изпразни. Изтеглете спринцовката от мястото на инжектиране и активирайте защитната капачка (както е показано в Стъпка 8).



Места за инжектиране

### Стъпка 8

Активирането на защитната капачка на иглата става по един от двата начина:

- или натиснете закрепената част на защитната капачка надолу върху твърда повърхност (фигура А),
- или я бутнете напред с пръст (фигура В).

Чува се “щрак”, което потвърждава правилното активиране.

Изхвърлете спринцовката незабавно в контейнер за остри предмети.

