

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Signifor 0,3 mg injektionsvæske, opløsning
Signifor 0,6 mg injektionsvæske, opløsning
Signifor 0,9 mg injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Signifor 0,3 mg injektionsvæske, opløsning

En ampul med 1 ml indeholder 0,3 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

Signifor 0,6 mg injektionsvæske, opløsning

En ampul med 1 ml indeholder 0,6 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

Signifor 0,9 mg injektionsvæske, opløsning

En ampul med 1 ml indeholder 0,9 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske)

Klar, farveløs opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af voksne patienter med Cushings sygdom, hvor operation ikke er en mulighed, eller hvor operationen mislykkedes.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede startdosis er 0,6 mg pasireotid ved subkutan injektion to gange dagligt.

To måneder efter behandlingsstart med Signifor skal der foretages en klinisk evaluering af den gavnlige virkning på patienterne. Patienter, der oplever en signifikant reduktion af niveauet af frit kortisol i urinen (UFC), bør fortsat behandles med Signifor, så længe der opnås en gavnlige virkning. En dosisøgning til 0,9 mg kan overvejes baseret på patientens respons på behandlingen, så længe dosis på 0,6 mg er veltolereret af patienten. Det bør overvejes at ophøre med behandling hos patienter, der ikke har responderet på Signifor efter to måneders behandling.

Håndtering af formodede bivirkninger, på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af behandlingen, kan kræve midlertidig reduktion af Signifor-dosis. Det foreslås at dosisreducere med 0,3 mg to gange dagligt.

Hvis en Signifor-dosis glemmes, skal den næste injektion administreres på det planlagte tidspunkt. Der må ikke gives dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

Skift fra intramuskulær til subkutan formulering

Der findes ingen tilgængelige kliniske data på skift fra den intramuskulære til den subkutane pasireotidformulering. Hvis et sådan skift er påkrævet, anbefales det at opretholde et interval på mindst 28 dage mellem den sidste intramuskulære injektion og den første subkutane injektion, og at de subkutane injektioner initieres i en dosis på 0,6 mg pasireotid to gange dagligt. Patienten bør overvåges for respons og tolerabilitet, og yderligere dosisjusteringer kan være nødvendige.

Specielle populationer

Pædiatrisk population

Signifors sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0-18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre patienter (≥65 år)

Data om brug af Signifor til patienter over 65 år er begrænsede, men intet tyder på, at dosisjustering er nødvendig hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A). Den anbefalede startdosis til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B) er 0,3 mg to gange dagligt (se pkt. 5.2). Den anbefalede maksimale dosis hos disse patienter er 0,6 mg to gange dagligt. Signifor må ikke anvendes hos patienter med svær nedsat leverfunktion (Child Pugh C) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Administration

Signifor skal indgives subkutan ved selvinjektion. Patienterne skal vejledes i subkutan injektion af Signifor af en læge eller sygeplejerske.

Det frarådes at benytte samme injektionssted til to på hinanden følgende injektioner. Steder, der viser tegn på inflammation eller irritation, skal undgås. De foretrukne steder til subkutane injektioner er øverst på lårene og abdomen (ikke navle eller talje).

Yderligere detaljer vedrørende håndtering er angivet i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svær nedsat leverfunktion (Child Pugh C).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Glucosemetabolisme

Ændringer i blodglucoseniveauet er rapporteret hyppigt hos raske forsøgspersoner og patienter, der behandles med pasireotid. Hyperglykæmi og, mindre hyppigt, hypoglykæmi, er observeret hos patienter, som har deltaget i kliniske studier med pasireotid (se pkt 4.8).

Graden af hyperglykæmi viste sig at være højere hos patienter med prædiabetes eller konstateret diabetes mellitus. Under det pivotale studie steg HbA_{1c}-niveauer signifikant og stabiliseredes, men de vendte ikke tilbage til *baseline*-niveau (se pkt. 4.8). Flere tilfælde af seponering samt en højere rapporteringsratio af alvorlige bivirkninger pga. hyperglykæmi blev rapporteret hos patienter, som

blev behandlet med en dosis på 0,9 mg to gange dagligt.

Udvikling af hyperglykæmi synes at være relateret til fald i sekretionen af insulin (især i perioden efter indgivelse af dosis) og inkretinhormoner (dvs. glukagonlignende peptid-1 [GLP-1] og glucoseafhængigt, insulinotropisk polypeptid [GIP]).

Den glykæmiske status (fastende plasmaglukose/hæmoglobin A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) skal vurderes, før behandling med pasireotid påbegyndes. FPG/HbA_{1c}-monitorering under behandlingen skal følge etablerede retningslinjer. Selvmonitorering af blodglukose og/eller FPG-vurderinger skal foretages ugentligt de første to til tre måneder og derefter periodisk, som det findes klinisk hensigtsmæssigt, samt i løbet af de første to til fire uger efter en dosisændring. Derudover bør monitorering af FPG og HbA_{1c} fortsætte i henholdsvis 4 uger og 3 måneder efter afsluttet behandling.

Hvis der udvikles hyperglykæmi hos en patient, der behandles med Signifor, anbefales det at påbegynde eller justere diabetesbehandling jævnfør etablerede behandlingsvejledninger for hyperglykæmi. Hvis hyperglykæmien ikke kan bringes under kontrol trods passende medicinering, skal dosis af Signifor reduceres eller behandling med Signifor ophøre (se også pkt 4.5).

Efter markedsføringen har der været tilfælde af ketoacidose med Signifor hos patienter med og uden diabetes i anamnesen. Patienter, som viser tegn og symptomer svarende til svær metabolisk acidose, skal vurderes for ketoacidose uanset diabetes anamnese.

Hos patienter med dårlig glykæmisk kontrol (som defineret ved HbA_{1c} værdier >8 % under antidiabetisk behandling) bør diabetesbehandling og monitorering intensiveres før initiering og under behandling med pasireotid.

Levertests

Milde, forbigående stigninger i aminotransferaseniveau er hyppigt observeret hos patienter i behandling med pasireotid. Der er også observeret sjældne tilfælde af samtidig stigning i ALAT (alaninaminotransferase) mere end 3 x ULN og bilirubin mere end 2 x ULN (se pkt. 4.8). Monitorering af leverfunktion anbefales før påbegyndelse af behandling med pasireotid og efter en, to, fire, otte og tolv uger under behandlingen. Derefter bør leverfunktionen monitoreres som klinisk indiceret.

Patienter, der udvikler forøgede transaminaseniveauer, bør monitoreres med en yderligere leverfunktionstest for at bekræfte den fundne værdi. Hvis den fundne værdi bekræftes, bør patienten følges med hyppig leverfunktionsmonitorering indtil værdierne vender tilbage til samme niveau som før påbegyndelse af behandlingen. Hvis der forekommer en opretholdt stigning i ASAT (aspartataminotransferase) eller ALAT på 5 x ULN eller højere, eller hvis ALAT eller ASAT-stigninger på mere end 3 x ULN forekommer samtidig med stigning i bilirubin på mere end 2 x ULN, skal behandling med pasireotid seponeres, hvis patienten udvikler gulsot eller der opstår andre symptomer, der tyder på klinisk signifikant leverdysfunktion. Efter afbrydelse af behandling med pasireotid, bør patienter monitoreres indtil symptomerne ophører. Behandling bør ikke genoptages.

Kardiovaskulært betingede hændelser

Bradykardi er rapporteret ved brug af pasireotid (se pkt 4.8). Omhyggelig monitorering anbefales hos patienter med hjertesygdom og/eller risiko for bradykardi som for eksempel ved tidligere klinisk signifikant bradykardi eller akut myokardieinfarkt, atrioventrikulær blok kongestiv herteinsufficiens (NYHA klasse III eller IV), ustabil angina pectoris, vedvarende ventrikeltakykardi, ventrikelfibrillation. Det kan være nødvendigt at justere dosis af lægemidler som for eksempel betablokkere, calciumantagonister eller midler til kontrol af elektrolytbalance (se også pkt. 4.5).

To specifikke studier med raske forsøgspersoner viste, at pasireotid forlænger QT-intervallet i EKG. Den kliniske signifikans af denne forlængelse er ukendt.

I kliniske studier med patienter med Cushings sygdom er der observeret QTcF >500 msek hos to ud af 201 patienter. Disse episoder var sporadiske, forekom kun én gang, og der observeredes ingen kliniske følger. Der er ikke observeret torsade de pointes-episoder, hverken i disse studier eller i studier med andre patientpopulationer.

Pasireotid skal anvendes med forsigtighed og benefit-risk forholdet skal afvejes nøje hos patienter, der har signifikant risiko for at udvikle QT-forlængelse, for eksempel:

- ved medfødt lang QT-syndrom.
- ved ukontrolleret eller signifikant hjertesygdom, herunder nylig myokardieinfarkt, kongestiv hjerteinsufficiens, ustabil angina pectoris eller klinisk signifikant bradykardi.
- ved brug af antiarytmika eller andre stoffer, som man ved medfører QT-forlængelse (se pkt. 4.5).
- ved hypokaliæmi og/eller hypomagnesiæmi.

Monitorering for en virkning på QTc-intervallet er tilrådelig, og EKG bør foretages, før behandling med Signifor påbegyndes, en uge efter behandling er påbegyndt og derefter som klinisk indiceret. Hypokaliæmi og/eller hypomagnesiæmi skal korrigeres, før der gives Signifor, og skal monitoreres periodisk under behandlingen.

Hypokortisolisme

Behandling med Signifor bevirker hurtig undertrykkelse af sekretionen af ACTH (adrenokortikotropisk hormon) hos patienter med Cushings sygdom. Hurtig, fuldstændig eller næsten fuldstændig undertrykkelse af ACTH kan medføre, at det cirkulerende kortisolniveau falder, og at der forbigående kan forekomme hypokortisolisme/hypoadrenalisme.

Det er derfor nødvendigt at overvåge patienterne og oplyse dem om tegn og symptomer, der er forbundet med hypokortisolisme (fx svaghed, træthed, anoreksi, kvalme, opkastning, hypotension, hyperkaliæmi, hyponatriæmi, hypoglykæmi). I tilfælde af dokumenteret hypokortisolisme kan det være nødvendigt med temporær eksogen steroid (glukokortikoid) erstatningsterapi og/eller dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen med Signifor.

Galdeblære og relaterede hændelser

Kolelitis (galdesten) er en kendt bivirkning ved langvarig brug af somatostatinanaloger og er hyppigt rapporteret i kliniske studier med pasireotid (se pkt 4.8). Efter markedsføringen har der været tilfælde af kolelitis hos patienter, som tager Signifor, hvor størstedelen af tilfældene var rapporteret som en komplikation ved galdesten. Ultralydsscanning af galdeblæren anbefales derfor før behandling med Signifor og med 6-12 måneders mellemrum under behandlingen. Galdesten hos patienter, der behandles med Signifor, er stort set asymptomatiske, hvis de giver symptomer, skal de behandles i overensstemmelse med klinisk praksis.

Hypofysehormoner

Da pasireotids farmakologiske aktivitet ligner somatostatins, kan hæmning af andre hypofysehormoner end ACTH ikke udelukkes. Monitorering af hypofysefunktionen (fx TSH/fri T₄, GH/IGF-1) før og periodisk under behandling med Signifor skal derfor overvejes, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt.

Virkning på fertiliteten hos kvinder

De terapeutiske fordele ved reduktion eller normalisering af serum kortisol-niveauet hos kvindelige patienter med Cushings sygdom kan potentielt genoprette fertiliteten. Kvindelige patienter i den fødedygtige alder bør rådes til at anvende sikker kontraception under behandling med Signifor (se pkt. 4.6).

Nedsat nyrefunktion

Signifor bør anvendes med forsigtighed til patienter med svær nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom pga. forhøjet eksponering af ubundet lægemiddel (se pkt. 5.2).

Natrium-indhold

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, d.v.s. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Forventede farmakokinetiske interaktioner, som kan påvirke pasireotid

P-gp-hæmmeren verapamils indflydelse på farmakokinetikken af subkutan pasireotid blev undersøgt i et lægemiddelinteraktionsstudie med raske frivillige. Der blev ikke observeret nogen ændring i pasireotids farmakokinetik (hastighed eller eksponeringsgrad).

Forventede farmakokinetiske interaktioner, som kan påvirke andre lægemidler

Pasireotid kan sænke ciclosporins relative biotilgængelighed. Hvis pasireotid og ciclosporin gives samtidig, kan en dosisjustering af ciclosporin være nødvendig for at opretholde terapeutiske niveauer.

Forventede farmakodynamiske interaktioner

Lægemidler, som forlænger QT-intervallet

Pasireotid skal anvendes med forsigtighed til patienter, som samtidig får QT-intervalforlængende lægemidler som for eksempel antiarytmika, klasse Ia (fx quinidin, procainamid, disopyramid) og klasse III (fx amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), visse antibakterielle midler (intravenøst erythromycin, pentamidin-injektioner, clarithromycin, moxifloxacin), visse antipsykotika (fx chlorpromazin, thioridazin, fluphenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon), visse antihistaminer (fx terfenadin, astemizol, mizolastin), antimalariamidler (fx chloroquin, halofantrin, lumefantrin), visse antimykotika (ketoconazol, gælder ikke shampoo) (se også pkt 4.4).

Lægemidler med bradykardiel virkning

Klinisk monitorering af hjerterefrekvens, især i begyndelsen af behandlingen, anbefales hos patienter, der får pasireotid samtidig med bradykardika som for eksempel betablokkere (fx metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol), acetylcholinesterasehæmmere (fx rivastigmin, physostigmin), visse calciumantagonister (fx verapamil, diltiazem, bepridil), visse antiarytmika (se også pkt. 4.4).

Insulin og antidiabetika

Dosisjusteringer (ned eller op) af insulin og antidiabetika (fx metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid) kan være nødvendige, når disse midler samtidig gives med pasireotid (se også pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænsede data fra anvendelse af pasireotid til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Pasireotid bør ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.4).

Amning

Det er ukendt om pasireotid udskilles i human mælk. Tilgængelige data fra studier med rotter har vist, at pasireotid udskilles i mælk (se pkt. 5.3). Amning skal ophøre under behandling med Signifor.

Fertilitet

Studier med rotter har vist påvirkning af de reproduktive parametre hos hunrotter (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans af disse påvirkninger hos mennesker kendes ikke.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Signifor påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør rådes til at være forsigtige ved kørsel og ved betjening af maskiner, hvis de oplever træthed, svimmelhed eller hovedpine under behandling med Signifor.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I alt 201 patienter med Cushings sygdom har fået Signifor i fase II- og III-studier. Signifors sikkerhedsprofil svarede til andre somatostatinanalogers bortset fra forekomsten af hypokortisolisme og graden af hyperglykæmi.

Nedenstående data viser resultatet af 162 patienter med Cushings sygdom eksponeret for Signifor i fase III-studiet. Ved indtrædelse i studiet randomiseredes patienterne til doser på enten 0,6 mg eller 0,9 mg Signifor to gange dagligt. Patienternes gennemsnitsalder var ca. 40 år, og flertallet af patienterne (77,8%) var kvinder. De fleste (83,3%) af patienterne havde persisterende eller tilbagevendende Cushings sygdom, og kun få ($\leq 5\%$) i begge behandlingsgrupper havde gennemgået strålebehandling af hypofysen. Medianeksposeringen indtil afskæringsdatoen for den primære virknings- og sikkerhedsanalyse var 10,37 måneder (0,03-37,8), og 66,0% af patienterne havde været eksponeret i mindst seks måneder.

Der rapporteredes bivirkninger af grad 1 og 2 hos 57,4% af patienterne. Der blev observeret bivirkninger af grad 3 hos 35,8% af patienterne og bivirkninger af grad 4 hos 2,5% af patienterne. Bivirkninger af grad 3 og 4 var i de fleste tilfælde relateret til hyperglykæmi. De almindeligste bivirkninger (hyppighed $\geq 10\%$) var diaré, kvalme, mavesmerter, kolelitis, reaktioner ved injektionsstedet, hyperglykæmi, diabetes mellitus, træthed og forhøjet glykosyleret hæmoglobin.

Bivirkninger i tabelform

Tabel 1 viser de bivirkninger, der rapporteredes indtil skæringsdatoen for analysen. Bivirkningerne er ordnet efter MedDRA's primære systemorganklasser. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne ordnet efter frekvens. Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først. Hyppighederne var defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkninger i fase III-studiet og efter markedsføring hos patienter med Cushings sygdom

Systemorganklasse	Meget almindeligt	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Blod og lymfesystem			Anæmi	
Det endokrine system		Binyrebarkinsuffiëns		
Metabolisme og ernæring	Hyperglykæmi, diabetes mellitus	Nedsat appetit, type 2 diabetes mellitus, nedsat glucosetolerance		Diabetetisk ketoacidose
Nervesystemet		Hovedpine, svimmelhed		
Hjerte		Sinusbradykardi, QT-forlængelse		
Vaskulære sygdomme		Hypotension		
Mave-tarm-kanalen	Diaré, abdominalsmerter, kvalme	Opkastning, øvre abdominalsmerter		Steatoré Misfarvet fæces
Lever og galdeveje	Kolelitis	Kolecystitis*, kolestase		
Hud og subkutane væv		Alopeçi, kløe		
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi, artralgi		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktion på injektionsstedet, træthed			
Undersøgelser	Forhøjet glykosyleret hæmoglobin	Forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet lipase, forhøjet blodglucose, forhøjet blodamylase, forlænget protrombintid		
*Kolecystitis inkluderer akut kolecystitis				

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Glucosemetabolisme

Forhøjet glucose var den hyppigst rapporterede laboratorieabnormalitet af grad 3 (23,2% af patienterne) i fase III-studiet hos patienter med Cushings sygdom. De gennemsnitlige HbA_{1c}-forhøjelser var mindre udtalte hos patienter med normal glykæmi (n=62 i alt) ved indtrædelse i studiet (dvs. 5,29% og 5,22% ved *baseline* og 6,50% og 6,75% ved 6 måneder for henholdsvis den gruppe, der fik 0,6 mg to gange dagligt, og den gruppe, der fik 0,9 mg to gange dagligt) i forhold til prædiabetiske patienter (dvs. n=38 i alt; 5,77% og 5,71% ved *baseline* og 7,45% og 7,13% ved 6 måneder) eller diabetiske patienter (dvs. n=54 i alt; 6,50% og 6,42% ved *baseline* og 7,95% og

8,30% ved 6 måneder). De gennemsnitlige fastende plasmaglucoseniveauer forhøjedes normalt i løbet af den første måned af behandlingen, men i de følgende måneder observeredes fald og stabilisering. De fastende plasmaglucose- og HbA_{1c}-værdier faldt generelt i løbet af de 28 dage, der fulgte efter behandlingsophør, men lå stadig over *baseline*-værdierne. Langsigtede opfølgingsdata foreligger ikke. Der var en tendens til, at patienter med *baseline*-HbA_{1c} $\geq 7\%$, eller som tog antidiabetika før randomiseringen, havde højere gennemsnitsforandringer i deres fastende plasmaglucose og HbA_{1c} i forhold til andre patienter. Hyperglykæmi og diabetes mellitus medførte udtrædelse af studiet for henholdsvis 5 (3,1%) og 4 (2,5%) patienters vedkommende. Et tilfælde af ketose og et tilfælde af ketoacidose er rapporteret i forbindelse med ”compassionate use” af Signifor.

Det anbefales at monitorere blodglucoseniveauerne hos patienter, der behandles med Signifor (se pkt. 4.4).

Mave-tarm-kanalen

Der er hyppigt rapporteret mave-tarm-sygdomme ved behandling med Signifor. Disse bivirkninger har dog normalt været lette, ikke krævet indgriben, og blev mindre udtalte ved fortsat behandling.

Reaktioner på injektionsstedet

Reaktioner på injektionsstedet rapporteredes hos 13,6% af de patienter, der rekrutteredes til fase III-studiet med Cushings sygdom. Reaktioner på injektionsstedet er også rapporteret fra kliniske studier hos andre populationer. Reaktionerne har hyppigst været lokale smerter, erytem, hæmatom, blødning og pruritus. Disse reaktioner forsvandt spontant og krævede ingen indgriben.

Leverenzymmer

Forbigående forhøjelse af leverenzymtallet er rapporteret ved brug af somatostatinanaloger og er også observeret hos patienter, der har fået pasireotid i kliniske studier. Forhøjelserne var som regel asymptomatiske, svage og reversible ved fortsat behandling. Sjældne tilfælde af samtidige stigninger i ALAT på mere end 3 x ULN og bilirubin på mere end 2 x ULN er observeret. Alle tilfælde med samtidige stigninger blev opdaget inden for 10 dage efter påbegyndelse af behandling med Signifor. Patienterne kom sig uden kliniske komplikationer og resultater fra leverfunktionstests vendte tilbage til *baseline*-niveau efter afbrydelse af behandling.

Det anbefales at monitorere leverenzymtallet før og under behandling med Signifor (se pkt. 4.4), hvis det er klinisk hensigtsmæssigt.

Pancreasenzymmer

Asymptomatiske lipase- og amylaseforhøjelser er observeret i kliniske studier hos patienter, der fik pasireotid. Forhøjelserne har overvejende været lave og reversible ved fortsat behandling. Pancreatitis er en potentiel bivirkning i forbindelse med brug af somatostatinanaloger på grund af sammenhængen mellem kolelitiasis og akut pancreatitis.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Hos raske forsøgspersoner er bivirkningen diaré observeret med høj frekvens ved doseringer på op til 2,1 mg to gange dagligt.

I tilfælde af overdosering anbefales passende understøttende behandling baseret på patientens kliniske status, indtil symptomerne forsvinder.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: hypofyse- og hypothalamushormoner og analoger, somatostatin og analoger, ATC-kode: H01CB05

Virkningsmekanisme

Pasireotid er et nyt cyklohexapeptid, en injicerbar somatostatinanalog. Ligesom de naturlige hormoner somatostatin-14 og somatostatin-28 (også kaldet somatotropin release inhibiting factor [SRIF]) og andre somatostatinanaloger udøver pasireotid sin farmakologiske virkning ved binding til somatostatinreceptorer. Humane somatostatinreceptorer har fem kendte undertyper: *hsst1*, 2, 3, 4 og 5. Disse receptorundertyper eksprimeres i forskellige væv under normale fysiologiske forhold. Somatostatinanaloger binder sig til *hsst*-receptorer med forskellig styrke (se Tabel 2). Pasireotid binder sig med høj affinitet til fire af de fem *hsst*'er.

Tabel 2 Bindingsaffinitet for somatostatin (SRIF-14), pasireotid, octreotid og lanreotid til de fem humane somatostatin-receptorundertyper (*hsst1-5*)

Forbindelse	<i>hsst1</i>	<i>hsst2</i>	<i>hsst3</i>	<i>hsst4</i>	<i>hsst5</i>
Somatostatin (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasireotid	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1.000	0,16±0,01
Octreotid	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1.000	6,3±1,0
Lanreotid	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Resultaterne er gennemsnittet ± SEM af IC_{50} -værdierne udtrykt i nmol/l.

Farmakodynamisk virkning

Somatostatinreceptorer eksprimeres i mange vævstyper, især i neuroendokrine tumorer, hvor hormonerne udskilles i stærkt øget mængde, herunder ACTH ved Cushings sygdom.

In vitro-studier har vist, at kortikotrope tumorceller fra patienter med Cushings sygdom har et højt *hsst5*-ekspressionsniveau, mens de andre receptorundertyper enten ikke eksprimeres eller eksprimeres i mindre omfang. Pasireotid binder sig til og aktiverer fire af de fem *hsst*'er, især *hsst5*, i kortikotroper af ACTH-producerende adenomer, hvorved ACTH-sekretionen hæmmes.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et randomiseret fase III-multicenterstudie er gennemført for at vurdere sikkerheden og virkningen af Signifor ved forskellige doseringsniveauer over en 12-måneders behandlingsperiode hos patienter med persisterende eller tilbagevendende Cushings sygdom eller *de novo* patienter, for hvem operation ikke var indiceret, eller som afslog operation.

Til studiet rekrutteredes 162 patienter med UFC >1,5 x ULN ved *baseline*, som blev randomiseret i forholdet 1:1 til en subkutan dosis på enten 0,6 mg eller 0,9 mg Signifor to gange dagligt. Efter tre måneders behandling fortsatte patienter med et døgngennemsnit på UFC ≤2 x ULN og derunder eller lig med deres *baseline*-værdi med blindet behandling med den randomiserede dosis indtil måned 6. Patienter, som ikke opfyldte disse kriterier, blev afblindet, og dosis øgedes med 0,3 mg to gange dagligt. Efter de første 6 måneder af studiet indledtes endnu en 6-måneders åben behandlingsperiode. Hvis der ikke var opnået respons efter 6 måneder, eller hvis responsen ikke opretholdtes i den åbne behandlingsperiode, kunne doseringen øges med 0,3 mg to gange dagligt. Hvis dosis ikke kunne tåles, kunne den til enhver tid reduceres i trin på 0,3 mg to gange dagligt.

Det primære endepunkt for virkningen var den del af patienterne i hver gruppe, der opnåede normalisering af døgngennemsnittet for UFC-niveauer (UFC≤ULN) efter 6 måneders behandling, og

som ikke fik øget dosis (i forhold til den randomiserede dosis) i denne periode. Sekundære endepunkter var bl.a. ændringer i forhold til *baseline* i: døgn-UFC, plasma-ACTH, serumkortisolniveauer og kliniske tegn og symptomer på Cushings sygdom. Alle analyser var baseret på de randomiserede doseringsgrupper.

Ved *baseline* var der en god demografisk balance mellem de to randomiserede grupper, som også var i overensstemmelse med sygdommens epidemiologi. Patienternes gennemsnitsalder var ca. 40 år, og flertallet af patienterne (77,8%) var kvinder. De fleste af patienterne (83,3%) havde persisterende eller tilbagevendende Cushings sygdom og kun få ($\leq 5\%$) i begge behandlingsgrupper havde tidligere gennemgået strålebehandling af hypofysen.

Ved *baseline* var der balance mellem de to randomiserede doseringsgruppers karakteristika, bortset fra markante forskelle i den gennemsnitlige døgn-UFC (1156 nmol/24 t i den gruppe, som fik 0,6 mg to gange dagligt, og 782 nmol/24 t i den gruppe, som fik 0,9 mg to gange dagligt; normalområdet er 30-145 nmol/24 t).

Resultater

Ved 6 måneder observeredes en normalisering af de gennemsnitlige UFC-niveauer hos henholdsvis 14,6% (95% CI 7,0-22,3) og 26,3% (95% CI 16,6-35,9) af de patienter, der var randomiseret til pasireotid 0,6 mg og 0,9 mg to gange dagligt. Studiet opfyldte det primære effektivitetsmål for den gruppe, der fik 0,9 mg to gange dagligt, eftersom den nedre grænse af 95% CI er mere end den forud fastsatte grænse på 15%. Responsen hos 0,9 mg-doseringsgruppen syntes at være højere hos patienter med et lavere gennemsnitligt UFC ved *baseline*. Responsraten ved 12 måneder var sammenlignelig med raten ved 6 måneder med henholdsvis 13,4% og 25,0% i den gruppe, der fik 0,6 mg to gange dagligt, og den gruppe, der fik 0,9 mg to gange dagligt.

Der blev gennemført en understøttende virkningsanalyse, hvor patienterne blev yderligere opdelt i 3 responskategorier uden hensyntagen til optitrering ved 3 måneder: fuldt kontrolleret (UFC $\leq 1,0 \times \text{ULN}$), delvis kontrolleret (UFC $> 1,0 \times \text{ULN}$, men med en UFC-reduktion $\geq 50\%$ i forhold til *baseline*) eller ukontrolleret (UFC-reduktion $< 50\%$). Den totale andel af patienter med enten fuldt kontrolleret eller partielt kontrolleret gennemsnits-UFC ved måned 6 udgjorde henholdsvis 34% og 41% for doser på henholdsvis 0,6 mg og 0,9 mg. Patienter, der er ukontrollerede ved både måned 1 og måned 2, vil sandsynligvis (90%) stadig være ukontrollerede ved måned 6 og 12.

I begge doseringsgrupper resulterede behandlingen med Signifor i et fald i gennemsnitligt UFC efter 1 måneds behandling, hvilket opretholdtes over tid.

Fald viste sig også i den samlede procentdel af ændringer i UFC-middel- og medianværdier ved 6 og 12 måneder i forhold til *baseline*-værdierne (se Tabel 3). Fald i plasma-ACTH-niveauerne observeredes også på hvert kontroltidspunkt for hver doseringsgruppe.

Tabel 3 Procentvise ændringer i UFC-middel- og medianværdier pr. randomiseret doseringsgruppe ved måned 6 og måned 12 i forhold til *baseline*-værdierne

		Pasireotid 0,6 mg to gange dagligt % ændring (n)	Pasireotid 0,9 mg to gange dagligt % ændring (n)
Gennemsnitlig ændring i UFC (% fra <i>baseline</i>)	Måned 6	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	Måned 12	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Median ændring i UFC (% fra <i>baseline</i>)	Måned 6	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	Måned 12	-67,6 (37)	-62,4 (35)

* Omfatter én patient med signifikant afvigende resultater, som havde en ændringsprocent i forhold til *baseline* på +542,2%.

Fald i siddende systolisk og diastolisk blodtryk, body mass index (BMI) og samlet kolesterol observeredes hos begge doseringsgrupper ved måned 6. Der blev observeret generelle fald i disse parametre hos patienter med fuldt og delvist kontrolleret gennemsnitlig UFC, men der var en tendens

til større fald i disse parametre hos patienter med normaliseret UFC. Lignende tendenser observeredes ved måned 12.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Signifor i alle undergrupper af den pædiatriske population med den hypofyseafhængige Cushings sygdom, overproduktion af hypofyse-ACTH og hypofyseafhængig hyperadrenokorticisme (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Pasireotid blev absorberet hurtigt hos raske forsøgspersoner, og den højeste plasmakoncentration nås inden for 0,25-0,5 t. $C_{\max}$ og AUC er omtrent dosisproportionale efter indgivelse af enkelte og multiple doser.

Der har ikke været gennemført studier for at vurdere pasireotids biotilgængelighed hos mennesker.

Fordeling

Hos raske forsøgspersoner distribueres pasireotid bredt med et stort tilsyneladende fordelingsvolumen ($V_z/F > 100$ liter). Fordelingen mellem blodceller og plasma er koncentrationsafhængig og viser, at pasireotid primært er lokaliseret i plasmaet (91%). Plasmaproteinbindingen er moderat (88%) og uafhængig af koncentrationen.

Baseret på *in-vitro* data synes pasireotid at være et substrat for effluxtransportøren P-gp (P-glykoprotein). Baseret på *in-vitro* data er pasireotid ikke substrat for effluxtransportøren BCRP (breast cancer resistance protein) eller for influxtransportørerne OCT1 (organic cation transporter 1), OATP (organic anion-transporting polypeptide) 1B1, 1B3 eller 2B1. Ved terapeutiske dosisniveauer er pasireotid heller ikke en hæmmer af UGT1A1, OATP, 1B1 eller 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 og BSEP.

Biotransformation

Pasireotid er metabolisk særdeles stabilt og *in vitro* data viser, at pasireotid hverken er substrat for eller hæmmer af/induktor af vigtige CYP450-enzymers. Hos raske forsøgspersoner findes pasireotid hovedsagelig i uændret form i plasma, urin og fæces.

Elimination

Pasireotid udskilles hovedsagelig ved hepatisk clearance (udskillelse via galden) og i lille omfang via nyrerne. I en human ADME-studie genfandt man $55,9 \pm 6,63\%$ af den radioaktive dosis i løbet af de første 10 dage efter indgivelse, $48,3 \pm 8,16\%$ i fæces og $7,63 \pm 2,03\%$ i urinen.

Pasireotid udviser lav clearance ($CL/F \sim 7,6$ liter/t hos raske forsøgspersoner og $\sim 3,8$ liter/t hos patienter med Cushings sygdom). Baseret på akkumulationsratioer af AUC, er den beregnede effektive halveringstid ($t_{1/2, \text{eff}}$) for raske forsøgspersoner ca. 12 timer.

Linearitet og tidsafhængighed

Hos patienter med Cushings sygdom udviser pasireotid lineær og tidsafhængig farmakokinetik inden for doseringsområdet 0,3 mg til 1,2 mg to gange dagligt. Den farmakokinetiske populationsanalyse tyder på, at 90% af steady state nås hos patienter med Cushings sygdom efter henholdsvis ca. 1,5 og 15 dage baseret på $C_{\max}$ og AUC.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Der er ikke gennemført studier med pædiatriske patienter.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Clearance via nyrerne spiller en mindre rolle i udskillelsen af pasireotid hos mennesker. I et klinisk studie med administration af en enkelt subkutan dosis på 900 µg pasireotid hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion, havde let, moderat eller svær nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom (ESRD) ikke signifikant indflydelse på total plasmaeksposering af pasireotid. Plasmaeksposering af ubundet pasireotid ($AUC_{inf,u}$) var forhøjet hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion (let: 33 %, moderat: 25 %, svær: 99 %, ESRD: 143 %) sammenlignet med forsøgspersoner i kontrolgruppen.

Patienter med nedsat leverfunktion

I et klinisk studie med forsøgspersoner med nedsat leverfunktion (Child-Pugh A, B og C), konstateredes statistisk signifikante forskelle mellem forsøgspersoner med moderat og forsøgspersoner med svær nedsat leverfunktion (Child-Pugh B og C). Hos forsøgspersoner med moderat og svær nedsat leverfunktion steg AUC_{inf} med 60% og 79%, C_{max} steg med 67% og 69%, og CL/F faldt med henholdsvis 37% og 44%.

Ældre patienter (≥ 65 år)

En farmakokinetisk populationsanalyse har vist, at alder er en kovariat hos patienter med Cushings sygdom. Der er set nedsat samlet kropsclearance og øgede farmakokinetiske eksponeringer med stigende alder. I den undersøgte aldersgruppe på 18-73 år forudsiges arealet under kurven ved steady state for ét doseringsinterval på 12 timer (AUC_{ss}) at variere fra 86% til 111% i forhold til den typiske værdi for en patient på 41 år. Denne variation er moderat og betragtes som værende af mindre betydning i betragtning af det brede aldersområde, hvor virkningen er observeret.

Data for patienter med Cushings sygdom, som er ældre end 65 år, er begrænsede, men tyder ikke på nogen klinisk signifikante forskelle i sikkerhed og virkning sammenlignet med yngre patienter.

Demografi

Farmakokinetiske populationsanalyser af Signifor tyder på, at race og køn ikke påvirker de farmakokinetiske parametre.

Den farmakokinetiske populationsanalyse har vist, at kropsvægt er en kovariat hos patienter med Cushings sygdom. Inden for området 60-100 kg forudsiges reduktionen af AUC_{ss} at være ca. 27% med stigende vægt, hvilket betragtes som moderat og af mindre klinisk betydning.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske sikkerhedsdata viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. De fleste af de resultater, der er set i gentagne toksicitetsundersøgelser, har været reversible og skyldtes pasireotids farmakologi. Virkninger er i prækliniske undersøgelser kun observeret ved eksponeringer, der anses for i tilstrækkelig grad at overstige den maksimale humane eksponering til, at de er af mindre relevans for klinisk anvendelse.

Pasireotid har ikke været genotoksisk i *in vitro*- og *in vivo*-assays.

Karcinogenicitetsstudier med rotter og transgene mus har ikke identificeret noget karcinogent potentiale.

Pasireotid påvirkede ikke hanrotters fertilitet, men som forventet ud fra pasireotids farmakologi udviste hunrotter abnorme cyklusser eller acyklicitet og nedsat antal corpora lutea og implantationssteder. Embryotoksicitet er set hos rotter og kaniner ved doser, som medførte maternal toksicitet, men der er ikke detekteret teratogent potentiale. I den præ- og postnatale undersøgelse med

rotter havde pasireotid ingen indvirkning på fødselsveer og nedkomst, men medførte en let forsinkelse i udviklingen af frigørelse af det ydre øre og reduktion af afkommets kropsvægt.

Tilgængelige farmakokinetiske data fra dyrestudier har påvist udskillelse af pasireotid i modermælk.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Mannitol
Vinsyre
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæske

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Farveløs, type I glasampul med knækkepunkt (one-point-cut) indeholdende 1 ml opløsning.

Hver ampul er pakket i en kartonbakke, der er placeret i en yderpakning.

Der findes pakninger indeholdende 6 ampuller og multipakninger indeholdende 18 (3 x 6), 30 (5 x 6) eller 60 (10 x 6) ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Signifor injektionsvæske, opløsning skal være fri for synlige partikler, klar og farveløs. Signifor må ikke bruges, hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler.

Se venligst afsnittet i slutningen af indlægssedlen ”Hvordan du injicerer Signifor” for vejledning om anvendelsen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Signifor 0,3 mg injektionsvæske, opløsning
EU/1/12/753/001-004

Signifor 0,6 mg injektionsvæske, opløsning
EU/1/12/753/005-008

Signifor 0,9 mg injektionsvæske, opløsning
EU/1/12/753/009-012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. april 2012
Dato for seneste fornyelse: 18. november 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Signifor 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
Signifor 20 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
Signifor 30 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
Signifor 40 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
Signifor 60 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Signifor 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
Et hætteglas indeholder 10 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

Signifor 20 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
Et hætteglas indeholder 20 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

Signifor 30 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
Et hætteglas indeholder 30 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

Signifor 40 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
Et hætteglas indeholder 40 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

Signifor 60 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
Et hætteglas indeholder 60 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, suspension (injektionsvæske).

Pulver: let gulligt til gulligt pulver.

Solvens: klar, farveløs til gullig eller brunlig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af voksne patienter med akromegali, hvor operation ikke er en mulighed eller ikke har været helbredende, og som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret ved behandling med en anden somatostatinanalog.

Behandling af voksne patienter med Cushings sygdom, hvor operation ikke er en mulighed, eller hvor operationen mislykkedes.

En 60 mg dosis må kun anvendes til behandling af akromegali.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Akromegali

Den anbefalede startdosis til behandling af akromegali er 40 mg pasireotid hver 4. uge.

Dosis kan øges til højst 60 mg hos patienter, hvis serumkoncentration af væksthormon (GH) og/eller insulin-lignende vækstfaktor-1 (IGF-1) ikke er fuldt ud kontrolleret efter 3 måneders behandling med Signifor 40 mg.

Håndtering af formodede bivirkninger eller over-respons på behandlingen (IGF-1 < lavere normalgrænse) kan kræve midlertidig reduktion af Signifor-dosis. Dosis kan reduceres midlertidigt eller permanent.

Cushings sygdom

Den anbefalede startdosis, til behandling af Cushings sygdom, er 10 mg pasireotid ved dyb intramuskulær injektion hver 4. uge.

Patienten skal have foretaget en klinisk evaluering af den gavnlige virkning efter den første behandlingsmåned og periodisk herefter. Dosis kan titreres hver 2. til 4. måned på baggrund af respons og tolerabilitet. Den maksimale dosis af Signifor ved Cushings sygdom er 40 mg hver 4. uge. Hvis der ikke observeres nogen klinisk fordel, bør det overvejes at seponere patientens behandling.

Håndtering af formodede bivirkninger eller over-respons på behandlingen (kortisolniveauer < nedre normalgrænse) kan kræve reduktion af dosis, afbrydelse eller seponering af Signifor.

Skift fra subkutan til intramuskulær formulering i Cushings sygdom

Der er ingen tilgængelige kliniske data på skift fra subkutan til intramuskulær pasireotidformulering. Hvis et sådan skift er påkrævet, er den anbefalede initialdosis til behandling af Cushings sygdom 10 mg pasireotid ved dyb intramuskulær injektion hver 4. uge. Patienten bør overvåges for respons og tolerabilitet, og yderligere dosisjusteringer kan være nødvendige.

Glemte dosis

Hvis en Signifor-dosis glemmes, skal den glemte injektion administreres hurtigst muligt. Den næste dosis skal derefter planlægges til 4 uger efter injektionen er administreret således, at der fortsættes i det normale regime med en dosis hver 4. uge.

Specielle populationer

Ældre patienter (≥65 år)

Data for brug af Signifor til patienter over 65 år er begrænsede, men der findes ingen dokumentation for, at dosisjustering er nødvendig hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A).

Akromegali: Den anbefalede startdosis til patienter med akromegali med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B) er 20 mg hver 4. uge, og den maksimale anbefalede dosis til disse patienter er 40 mg hver 4. uge (se pkt. 5.2).

Cushings sygdom: Den anbefalede startdosis til patienter med Cushings sygdom med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B) er 10 mg hver 4. uge, og den maksimale anbefalede dosis til disse patienter er 20 mg hver 4. uge (se pkt. 5.2).

Signifor må ikke anvendes hos patienter med svær nedsat leverfunktion (Child Pugh C) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Signifors sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0-18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Signifor skal administreres ved dyb intramuskulær injektion af relevant uddannet sundhedspersonale. Signifor suspension må først fremstilles umiddelbart før administration.

Ved gentagne injektioner skal venstre og højre glutealmuskel anvendes skiftevis som injektionssted.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svær nedsat leverfunktion (Child Pugh C).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Glucosemetabolisme

Ændringer i blodglucoseniveauet er rapporteret hyppigt hos raske forsøgspersoner og patienter, der behandles med pasireotid. Hyperglykæmi og, mindre hyppigt, hypoglykæmi, er observeret hos patienter, som har deltaget i kliniske studier med pasireotid (se pkt 4.8).

Hos patienter, der udviklede hyperglykæmi, virkede antidiabetisk behandling generelt godt på tilstanden. Dosisreduktion eller seponering af pasireotid på grund af hyperglykæmi forekom sjældent i kliniske studier med pasireotid.

Udvikling af hyperglykæmi synes at være relateret til fald i sekretionen af insulin og inkretinhormoner (dvs. glukagonlignende peptid-1 [GLP-1] og glucoseafhængigt, insulinotropisk polypeptid [GIP]).

Den glykæmiske status (fastende plasmaglukose/hæmoglobin A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) skal vurderes, før behandling med pasireotid påbegyndes. FPG/HbA_{1c}-monitorering under behandlingen skal følge etablerede retningslinjer. Selvmonitorering af blodglukose og/eller FPG-vurderinger skal foretages ugentligt de første tre måneder og derefter periodisk, som det findes klinisk hensigtsmæssigt, samt i løbet af de første fire til seks uger efter en dosisændring. Derudover bør monitorering af FPG og HbA_{1c} fortsætte i henholdsvis 4 uger og 3 måneder efter afsluttet behandling.

Hvis der udvikles hyperglykæmi hos en patient, der behandles med Signifor, anbefales det at påbegynde eller justere diabetesbehandling jævnfør etablerede behandlingsvejledninger for hyperglykæmi. Hvis hyperglykæmien ikke kan bringes under kontrol trods passende medicinering, skal dosis af Signifor reduceres eller behandling med Signifor ophøre (se også pkt 4.5).

Efter markedsføringen har der været tilfælde af ketoacidose med Signifor hos patienter med og uden diabetes i anamnesen. Patienter, som viser tegn og symptomer svarende til svær metabolisk acidose, skal vurderes for ketoacidose uanset diabetes anamnese.

Hos patienter med dårlig glykæmisk kontrol (som defineret ved HbA_{1c} værdier >8 % under antidiabetisk behandling) bør diabetesbehandling og monitorering intensiveres før initiering og under behandling med pasireotid.

Levertests

Milde, forbigående stigninger i aminotransferaseniveau er hyppigt observeret hos patienter i behandling med pasireotid. Der er også observeret sjældne tilfælde af samtidig stigning i ALAT (alaninaminotransferase) mere end 3 x ULN og bilirubin mere end 2 x ULN (se pkt. 4.8). Monitorering af leverfunktion anbefales før påbegyndelse af behandling med pasireotid til intramuskulær anvendelse og efter de første to til tre uger og derefter månedligt i tre måneder af

behandlingen. Derefter bør leverfunktionen monitoreres som klinisk indiceret.

Patienter, der udvikler forøgede transaminaseniveauer, bør monitoreres hyppigt, indtil værdierne vender tilbage til samme niveau som før påbegyndelse af behandlingen. Hvis der forekommer en opretholdt stigning i ASAT (aspartat-aminotransferase) eller ALAT på 5 x ULN eller højere, eller hvis ALAT eller ASAT-stigninger på mere end 3 x ULN forekommer samtidig med stigning i bilirubin på mere end 2 x ULN, skal behandling med pasireotid seponeres, hvis patienten udvikler gulsot eller der opstår andre symptomer, der tyder på klinisk signifikant leverdysfunktion. Efter afbrydelse af behandling med pasireotid, bør patienter monitoreres indtil symptomerne ophører. Behandling bør ikke genoptages, hvis det mistænkes, at de abnorme leverfunktionsværdier er relateret til pasireotid.

Kardiovaskulært betingede hændelser

Bradykardi er rapporteret ved brug af pasireotid (se pkt 4.8). Omhyggelig monitorering anbefales hos patienter med hjertesygdom og/eller risiko for bradykardi som for eksempel ved tidligere klinisk signifikant bradykardi eller akut myokardieinfarkt, atrioventrikulær blok kongestiv hjersteinsufficiens (NYHA klasse III eller IV), ustabil angina pectoris, vedvarende ventrikeltakykardi, ventrikelfibrillation. Det kan være nødvendigt at justere dosis af lægemidler som for eksempel betablokkere, calciumantagonister eller midler til kontrol af elektrolytbalance (se også pkt. 4.5).

To specifikke studier, der blev udført med den subkutane formulering hos raske forsøgspersoner, viste, at pasireotid forlænger QT-intervallet i EKG. Den kliniske betydning af denne forlængelse er ukendt. I de kliniske fase III-studier hos akromegalipatienter blev der ikke identificeret klinisk signifikante forskelle med hensyn til forlænget QT-interval mellem pasireotid til intramuskulær anvendelse og de somatostatinanaloger, der blev anvendt som aktiv komparator. Alle QT-relaterede hændelser var forbigående og forsvandt uden terapeutisk intervention.

Der er ikke observeret episoder med torsades de pointes i kliniske studier med pasireotid.

Pasireotid skal anvendes med forsigtighed og benefit-risk forholdet skal afvejes nøje hos patienter, der har signifikant risiko for at udvikle QT-forlængelse, for eksempel:

- ved medfødt lang QT-syndrom.
- ved ukontrolleret eller signifikant hjertesygdom, herunder nylig myokardieinfarkt, kongestiv hjersteinsufficiens, ustabil angina pectoris eller klinisk signifikant bradykardi.
- ved brug af antiarytmika eller andre stoffer, som man ved medfører QT-forlængelse (se pkt. 4.5).
- ved hypokaliæmi og/eller hypomagnesiæmi.

Det anbefales at tage EKG før opstart af behandling med Signifor. Monitorering for påvirkning af QTc-intervallet anbefales 21 dage efter behandlingsstart og derefter som klinisk indiceret. Hypokaliæmi og/eller hypomagnesiæmi skal korrigeres, før der gives Signifor, og skal monitoreres periodisk under behandlingen.

Hypokortisolisme

Undertrykkelse af ACTH- (adrenokortikotropisk hormon) sekretion kan medføre hypokortisolisme hos patienter i behandling med Signifor. Det er derfor nødvendigt at overvåge patienterne og oplyse dem om tegn og symptomer, der er forbundet med hypokortisolisme (fx svaghed, træthed, anoreksi, kvalme, opkastning, hypotension, hyperkalæmi, hyponatriæmi, hypoglykæmi). I tilfælde af dokumenteret hypokortisolisme kan det være nødvendigt med temporær eksogen steroid (glukokortikoid) erstatningsterapi og/eller dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen med Signifor. Et hurtigt fald i kortisol-niveauet kan være forbundet med fald i antallet af hvide blodlegemer.

Galdeblære og relaterede hændelser

Kolelithiasis (galdesten) er en kendt bivirkning ved brug af somatostatinanaloger og er hyppigt

rapporteret i kliniske studier med pasireotid (se pkt 4.8). Efter markedsføringen har der været tilfælde af kolelitis hos patienter, som tager Signifor, hvor størstedelen af tilfældene var rapporteret som en komplikation ved galdesten. Ultralydsscanning af galdeblæren anbefales derfor før behandling med Signifor og med 6-12 måneders mellemrum under behandlingen. Galdesten hos patienter, der behandles med Signifor, er stort set asymptomatiske, hvis de giver symptomer, skal de behandles i overensstemmelse med klinisk praksis.

Hypofysehormoner

Da pasireotids farmakologiske aktivitet ligner somatostatins, kan hæmning af andre hypofysehormoner end GH og/eller IGF-1 hos patienter med akromegali og ACTH/kortisol hos patienter med Cushings sygdom ikke udelukkes. Monitorering af hypofysefunktionen (fx TSH/frit T₄) før og periodisk under behandling med Signifor skal derfor overvejes, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt.

Virkning på fertiliteten hos kvinder

De terapeutiske fordele ved reduktion af væksthormon (GH)-koncentrationen og ved normalisering af koncentrationen af insulin-lignende vækstfaktor 1 (IGF-1) hos kvindelige patienter med akromegali og ved reduktion eller normalisering af serumkortisol-niveauer hos kvindelige patienter med Cushings sygdom kan potentielt genoprette fertiliteten. Kvindelige patienter i den fertile alder bør informeres om at anvende passende prævention under behandlingen med Signifor (se pkt. 4.6), hvis det er nødvendigt.

Koagulationsforstyrrelser

Patienter med væsentligt forhøjede værdier for protrombintid (PT) og partiel tromboplastintid (PTT) og patienter, der fik coumarin- eller heparinlignende antikoagulantia, blev udelukket fra kliniske studier med pasireotid, da sikkerheden ved kombination med disse antikoagulantia ikke er klarlagt. Hvis samtidig anvendelse af coumarin- eller heparinlignende antikoagulantia og Signifor til intramuskulær anvendelse ikke kan undgås, skal patienterne monitoreres regelmæssigt for ændringer i koagulationsparametre (PT og PTT), og antikoagulansdosis skal justeres derefter.

Nedsat nyrefunktion

Signifor bør anvendes med forsigtighed til patienter med svær nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom pga. forhøjet eksponering af ubundet lægemiddel (se pkt. 5.2).

Natrium-indhold

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, d.v.s. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Forventede farmakokinetiske interaktioner, som kan påvirke pasireotid

P-gp-hæmmeren verapamils indflydelse på farmakokinetikken af subkutan pasireotid blev undersøgt i et lægemiddelinteraktionsstudie med raske frivillige. Der blev ikke observeret nogen ændring i pasireotids farmakokinetik (hastighed eller eksponeringsgrad).

Forventede farmakokinetiske interaktioner, som kan påvirke andre lægemidler

Pasireotid kan sænke ciclosporins relative biotilgængelighed. Hvis pasireotid og ciclosporin gives samtidig, kan en dosisjustering af ciclosporin være nødvendig for at opretholde terapeutiske niveauer.

Forventede farmakodynamiske interaktioner

Lægemidler, som forlænger QT-intervallet

Pasireotid skal anvendes med forsigtighed til patienter, som samtidig får QT-intervalforlængende lægemidler som for eksempel antiarytmika, klasse Ia (fx quinidin, procainamid, disopyramid) og klasse III (fx amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), visse antibakterielle midler (intravenøst erythromycin, pentamidin-injektioner, clarithromycin, moxifloxacin), visse antipsykotika (fx chlorpromazin, thioridazin, fluphenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon), visse antihistaminer (fx terfenadin, astemizol, mizolastin), antimalariamidler (fx chloroquin, halofantrin, lumefantrin), visse antimykotika (ketoconazol, gælder ikke shampoo) (se også pkt. 4.4).

Lægemidler med bradykardiel virkning

Klinisk monitorering af hjerterefrekvens, især i begyndelsen af behandlingen, anbefales hos patienter, der får pasireotid samtidig med bradykardika som for eksempel betablokkere (fx metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol), acetylcholinesterasehæmmere (fx rivastigmin, physostigmin), visse calciumantagonister (fx verapamil, diltiazem, bepridil), visse antiarytmika (se også pkt. 4.4).

Insulin og antidiabetika

Dosisjusteringer (ned eller op) af insulin og antidiabetika (fx metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid) kan være nødvendige, når disse midler samtidig gives med pasireotid (se også pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænsede data fra anvendelse af pasireotid til gravide kvinder. Dyrestudier med subkutan administration af pasireotid har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Pasireotid bør ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.4).

Amning

Det er ukendt om pasireotid udskilles i human mælk. Tilgængelige data fra studier med rotter, hvor pasireotid blev administreret subkutan, har vist, at pasireotid udskilles i mælk (se pkt. 5.3). Amning skal ophøre under behandling med Signifor.

Fertilitet

Studier med rotter, hvor pasireotid blev administreret subkutan, har vist påvirkning af de reproduktive parametre hos hunrotter (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans af disse påvirkninger hos mennesker kendes ikke.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Signifor påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør rådes til at være forsigtige ved kørsel og ved betjening af maskiner, hvis de oplever træthed, svimmelhed eller hovedpine under behandling med Signifor.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen for pasireotid til intramuskulær brug svarer til andre somatostatinanalogers med undtagelse af den højere grad og hyppighed af hyperglykæmi, som sås ved pasireotid til intramuskulær anvendelse. Sikkerhedsprofilen for pasireotid til intramuskulær brug er stort set den samme for indikationerne akromegali og Cushings sygdom.

Akromegali

For akromegali blev der foretaget en sikkerhedsvurdering baseret på 491 patienter, som fik pasireotid (419 patienter fik pasireotid til intramuskulær anvendelse, og 72 fik pasireotid til subkutan anvendelse) i fase I-, II- og III-studier. De hyppigste bivirkninger (hyppighed $\geq 1/10$) fra puljede sikkerhedsdata fra fase III-studierne C2305 og C2402 var (i rækkefølge med faldende hyppighed): diarré (hyppigst i C2305-studiet), kolelithiasis, hyperglykæmi (hyppigst i C2402-studiet) og diabetes mellitus. Bivirkninger af *Common Toxicity Criteria* (CTC) grad 3 og 4 var hovedsageligt relateret til hyperglykæmi.

Cushings sygdom

For Cushings sygdom blev en sikkerhedsvurdering af den intramuskulære formulering foretaget og var baseret på 150 patienter, som fik pasireotid i fase III-studiet G2304 (median eksponeringsvarighed: 57 uger). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få en startdosis på enten 10 mg eller 30 mg pasireotid, med mulighed for optitrering til en maksimal dosis på 40 mg hver 28. dag. De hyppigste bivirkninger (hyppighed $\geq 1/10$) i fase III-studiet G2304 var hyperglykæmi, diarré, kolelithiasis og diabetes mellitus. Der sås en tendens til øget hyppighed og sværhedsgrad af bivirkninger ved den højere startdosis på 30 mg, men dette var ikke konsekvent for alle bivirkninger.

Bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne i tabel 1 omfatter hændelser, der blev rapporteret i pivotalstudierne med den intramuskulære formulering hos patienter med akromegali og med Cushings sygdom. Bivirkningerne er ordnet efter MedDRA's primære systemorganklasser. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne ordnet efter frekvens. Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først. Hyppighederne var defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkninger efter foretrukken term for pasireotid til intramuskulær anvendelse

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Blod og lymfesystem		Anæmi		
Det endokrine system		Binyrebarkinsufficiens*		
Metabolisme og ernæring	Hyperglykæmi, diabetes mellitus	Type 2-diabetes mellitus, nedsat glucosetolerance, nedsat appetit		Diabetisk ketoacidose
Nervesystemet		Hovedpine, svimmelhed		
Hjerte		Sinus-bradykardi*, QT-forlængelse		
Mave-tarm-kanalen	Diarré, kvalme, abdominalsmerter*	Abdominal distension, opkastning		Steatoré Misfarvet fæces
Lever og galdeveje	Kolelithiasis	Kolecystitis*, kolestase		
Hud og subkutane væv		Alopeeci, kløe		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed*	Reaktioner på injektionsstedet*		

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Undersøgelser		Forhøjet glykosyleret hæmoglobin, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet blodglucose, forhøjet blodkreatinkinase, forhøjet lipase	Forhøjet amylase, forlænget protrombin-tid	
* Grupperede termer: Binyrebarkinsufficiens inkluderer binyrebarkinsufficiens og nedsat kortisol i blodet. Sinusbradykardi inkluderer bradykardi og sinusbradykardi. Abdominalsmerte inkluderer abdominalsmerte og smerte i øvre abdomen. Reaktionen på injektionsstedet inkluderer smerte på injektionsstedet, knude på injektionsstedet, ubehag på injektionsstedet, blodudtrædning på injektionsstedet, kløe på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, overfølsomhed på injektionsstedet og hævelse på injektionsstedet. Kolecystitis inkluderer akut kolecystitis og kronisk kolecystitis. Træthed inkluderer træthed og asteni.				

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Glucosemetabolisme

Akromegali

Hos akromegalipatienter var forhøjede fasteglucose- (FPG) koncentrationer den hyppigst indberettede laboratorieabnormitet af grad 3/4 i de to fase III-studier. I C2305-studiet blev der indberettet forhøjede fasteglucosekoncentrationer af grad 3 hos 9,7 % og 0,6 % og grad 4 hos 0,6 % og 0 % af akromegalipatienter, der blev behandlet med henholdsvis pasireotid til intramuskulær anvendelse og octreotid til intramuskulær anvendelse. I C2402-studiet blev der indberettet forhøjede fasteglucosekoncentrationer af grad 3 hos 14,3 % og 17,7 % af de akromegalipatienter, der blev behandlet med henholdsvis pasireotid 40 mg og 60 mg til intramuskulær anvendelse og hos ingen af patienterne i gruppen med aktiv kontrol. Der blev rapporteret to tilfælde af hyperglykæmi-relaterede akutsituationer (diabetisk keotacidose og diabetisk hyperglykæmisk koma) efter dosisøgning af pasireotid til 60 mg hos behandlingsnaive patienter. Det ene tilfælde var hos en patient med ubehandlet hyperglykæmi og $HbA_{1c} > 8\%$, før behandling med pasireotid blev initieret, og det andet tilfælde var hos en patient med ubehandlet hyperglykæmi og fasteplasmagluose på 359 mg/dl. I begge studier blev det maksimale middelniveau af FPG og HbA_{1c} nået inden for de første tre måneders behandling med pasireotid til intramuskulær anvendelse. Hos behandlingsnaive patienter (studie C2305) var den absolutte middelstigning i FPG og HbA_{1c} på de fleste tidspunkter sammenlignelig hos alle patienter, der blev behandlet med pasireotid til intramuskulær anvendelse, uanset *baselineniveau*.

Graden og hyppigheden af hyperglykæmi, som blev observeret i de to pivotalstudier hos akromegalipatienter, var højere ved behandling med Signifor til intramuskulær anvendelse end med den aktive kontrol (octreotid i.m. eller lanreotid som dyb s.c.-injektion). I en puljet analyse af de to pivotalstudier var den samlede incidens af hyperglykæmi-relaterede bivirkninger 58,6 % (alle grader) og 9,9 % (CTC-grad 3 og 4) for Signifor til intramuskulær anvendelse *versus* 18,0 % (alle grader) og 1,1 % (CTC-grad 3 og 4) for den aktive kontrol. I pivotalstudiet med patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på anden somatostatinanalog, var andelen af patienter, som ikke tidligere var blevet behandlet med antidiabetika, og som havde behov for at starte i antidiabetisk behandling under studiet, 17,5 % og 16,1 % i Signifor 40 mg- og 60 mg-armen sammenlignet med 1,5 % i armen med aktiv kontrol. I pivotalstudiet med patienter, der ikke tidligere havde fået medicinsk behandling, var andelen af patienter med behov for at starte i antidiabetisk behandling under studiet 36 % i Signifor-armen sammenlignet med 4,4 % i armen med aktiv kontrol.

Cushings sygdom

Hos patienter med Cushings sygdom var forhøjede FPG-niveauer den hyppigst indberettede CTC-grad 3 laboratorieabnormalitet (14,7 % af patienterne) i fase III-studiet G2304 og med ingen indberetninger af grad 4 tilfælde. Stigninger i gennemsnitlig HbA_{1c} var mindre udtalte hos patienter med normal glykæmi ved indtræden i studiet sammenlignet med prædiabetiske eller diabetiske patienter. De gennemsnitlige FPG-niveauer steg normalt inden for den første måned af behandlingen, mens fald og stabilisering blev observeret i de efterfølgende måneder. Stigninger i FPG og HbA_{1c} var dosisafhængige, og værdierne faldt generelt efter seponering af pasireotid til intramuskulær anvendelse, men forblev over *baseline*-værdier. Den samlede incidens af hyperglykæmi-relaterede bivirkninger var 75,3 % (alle grader) og 22,7 % (CTC-grad 3). Bivirkningerne hyperglykæmi og diabetes mellitus medførte udtræden af studiet for henholdsvis 3 (2,0 %) og 4 patienter (2,7 %).

De stigninger, der ses i fasteplasmaglukose og HbA_{1c} ved pasireotid til intramuskulær anvendelse, er reversible efter seponering.

Det anbefales at monitorere blodglucose hos patienter, der behandles med Signifor (se pkt. 4.4).

Mave-tarm-kanalen

Der er hyppigt rapporteret mave-tarm-sygdomme ved behandling med Signifor. Disse bivirkninger har dog normalt været lette, ikke krævet indgriben og blev mindre udtalte ved fortsat behandling. Hos akromegalipatienter var mave-tarm-sygdomme mindre hyppige i studiet med patienter, der var utilstrækkeligt kontrollerede, sammenlignet med studiet med behandlingsnaive patienter.

Reaktioner på injektionsstedet

I fase III-studierne var reaktioner relateret til injektionsstedet (fx smerte på injektionsstedet, ubehag på injektionsstedet) hovedsagelig af sværhedsgrad 1 eller 2. Forekomsten af sådanne bivirkninger var højest i de første 3 måneder af behandlingen. I akromegalistudierne var hændelserne sammenlignelige for patienter behandlet med pasireotid til intramuskulær anvendelse og octreotid til intramuskulær anvendelse, og de var mindre hyppige i studiet med patienter, der var utilstrækkeligt kontrollerede, end i studiet med behandlingsnaive patienter.

QT-forlængelse

I C2305-akromegalistudiet var andelen af patienter med nyopståede betydningsfulde QT/QTc-intervaller sammenlignelig mellem gruppen, der fik pasireotid til intramuskulær anvendelse, og gruppen, der fik octreotid til intramuskulær anvendelse indtil *crossover* med få væsentlige afvigende værdier. QTcF >480 ms blev indberettet for henholdsvis 3 og 2 patienter i gruppen, der fik pasireotid til intramuskulær anvendelse, og gruppen, der fik octreotid til intramuskulær anvendelse, og QTcF-forlængelse >60 ms fra *baseline* blev indberettet for 2 patienter *versus* 1 patient i de respektive grupper. I C2402-studiet var den eneste afvigende værdi, der var værd at bemærke, en QTcF-værdi >480 ms hos 1 patient i gruppen, der fik pasireotid 40 mg til intramuskulær anvendelse. I Cushings sygdomsstudiet G2304, blev der for 2 patienter indberettet en QTcF-værdi >480 ms. Der blev ikke observeret QTcF-værdier >500 ms i nogen af pivotalstudierne.

Leverenzymmer

Forbigående forhøjelse af leverenzymtallet er rapporteret ved brug af somatostatinanaloger og er også observeret hos raske forsøgspersoner og patienter, der har fået pasireotid i kliniske studier.

Forhøjelserne var som regel asymptomatiske, svage og reversible ved fortsat behandling. Nogle få tilfælde af samtidige stigninger i ALAT på mere end 3 x ULN og bilirubin på mere end 2 x ULN er observeret med den subkutane formulering, men ikke hos patienter, der blev behandlet med pasireotid til intramuskulær anvendelse. Alle observerede tilfælde med samtidige stigninger blev opdaget inden for 10 dage efter behandlingsstart. Patienterne kom sig uden kliniske komplikationer og resultater fra leverfunktionstests vendte tilbage til *baseline*-niveau efter afbrydelse af behandling.

Det anbefales at monitorere leverenzymtallet før og under behandling med Signifor (se pkt. 4.4), hvis det er klinisk hensigtsmæssigt.

Pancreasenzzymer

Asymptomatiske lipase- og amylaseforhøjelser er observeret i kliniske studier hos patienter, der fik pasireotid. Forhøjelserne har overvejende været lave og reversible ved fortsat behandling. Pancreatitis er en potentiel bivirkning i forbindelse med brug af somatostatinanaloger på grund af sammenhængen mellem kolelitis og akut pancreatitis.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering anbefales passende understøttende behandling baseret på patientens kliniske status, indtil symptomerne forsvinder.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: hypofyse- og hypothalamushormoner og analoger, somatostatin og analoger, ATC-kode: H01CB05

Virkningsmekanisme

Pasireotid er et cyklohexapeptid, en injicerbar somatostatinanalog. Ligesom de naturlige hormoner somatostatin-14 og somatostatin-28 (også kaldet somatotropin release inhibiting factor [SRIF]) og andre somatostatinanaloger udøver pasireotid sin farmakologiske virkning ved binding til somatostatinreceptorer. Humane somatostatinreceptorer har fem kendte undertyper: hsst1, 2, 3, 4 og 5. Disse receptorundertyper eksprimeres i forskellige væv under normale fysiologiske forhold. Somatostatinanaloger binder sig til hsst-receptorer med forskellig styrke (se Tabel 2). Pasireotid binder sig med høj affinitet til fire af de fem hsst'er.

Tabel 2 Bindingsaffinitet for somatostatin (SRIF-14), pasireotid, octreotid og lanreotid til de fem humane somatostatin-receptorundertyper (hsst1-5)

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

Resultaterne er gennemsnittet ± SEM af IC₅₀-værdierne udtrykt i nmol/l.

Farmakodynamisk virkning

Somatostatinreceptorer eksprimeres i mange vævstyper, især i neuroendokrine tumorer, hvor hormonerne udskilles i stærkt øget mængde, herunder GH ved akromegali og ACTH ved Cushings sygdom.

In vitro-studier har vist, at kortikotrope tumorceller fra patienter med Cushings sygdom har et højt hsst5-ekspressionsniveau, mens de andre receptorundertyper enten ikke eksprimeres eller eksprimeres i mindre omfang. Pasireotid binder sig til og aktiverer fire af de fem hsst'er, især hsst5, i kortikotroper af ACTH-producerende adenomer, hvorved ACTH-sekretionen hæmmes.

På grund af stoffets brede bindingsprofil til somatostatinreceptorer kan pasireotid potentielt stimulere receptorer af både subtype $hsst2$ og $hsst5$, som er relevante for hæmning af GH- og IGF-1-sekretion, og dermed være effektivt til behandling af akromegali.

Glucosemetabolisme

I et randomiseret dobbeltblindet mekanismestudie med raske frivillige var udviklingen af hyperglykæmi med pasireotid administreret som pasireotid til subkutan anvendelse i doser på 0,6 og 0,9 mg to gange dagligt relateret til signifikante fald i insulinsekretion og inkretinhormoner (dvs. glucagonlignende peptid-1 [GLP-1] og glucoseafhængigt insulinotropt polypeptid [GIP]). Pasireotid påvirkede ikke insulinfølsomheden.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virningen af pasireotid til intramuskulær anvendelse er blevet påvist i to fase III-multicenterstudier hos akromegalipatienter og i et fase III-multicenterstudie hos patienter med Cushings sygdom.

Akromegalistudie C2402, utilstrækkeligt kontrollerede patienter

C2402-studiet var et randomiseret fase III-multicenterstudie med parallelle grupper og tre behandlingsarme med dobbeltblindet pasireotid 40 mg og 60 mg til intramuskulær anvendelse *versus open label* octreotid 30 mg til intramuskulær anvendelse eller lanreotid 120 mg som dyb subkutan injektion hos patienter med utilstrækkeligt kontrolleret akromegali. I alt 198 patienter blev randomiseret til at få pasireotid 40 mg til intramuskulær anvendelse ($n=65$), pasireotid 60 mg til intramuskulær anvendelse ($n=65$) eller aktiv kontrol ($n=68$). 192 patienter blev behandlet. I alt gennemførte 181 patienter studiets hovedfase (24 uger).

Utilstrækkeligt kontrollerede patienter i C2402-studiet defineres som patienter med en middel-GH-koncentration $>2,5 \mu\text{g/l}$ ud fra en profil med 5 punkter over en periode på 2 timer og køns- og aldersjusteret IGF-1 $>1,3 \times \text{ULN}$. Patienterne skulle være behandlet med maksimalt indicerede doser octreotid til intramuskulær anvendelse (30 mg) eller lanreotid som dyb subkutan injektion (120 mg) i mindst 6 måneder før randomisering. Tre fjerdedele af patienterne var tidligere blevet behandlet med octreotid til intramuskulær anvendelse og en fjerdedel med lanreotid som dyb subkutan injektion. Næsten halvdelen af patienterne havde desuden tidligere fået anden behandling for akromegali end somatostatinanaloger. To tredjedele af patienterne var tidligere blevet opereret. Middel-GH ved *baseline* var henholdsvis $17,6 \mu\text{g/l}$, $12,1 \mu\text{g/l}$ og $9,5 \mu\text{g/l}$ i grupperne, der fik 40 mg, 60 mg og aktiv kontrol. Middel-IGF-1 ved *baseline* var henholdsvis 2,6, 2,8 og $2,9 \times \text{ULN}$.

Det primære virkningsendepunkt var sammenligning af andelen af patienter, der opnåede biokemisk kontrol (defineret som GH-middelkoncentration $<2,5 \mu\text{g/l}$ og normalisering af køns- og aldersjusteret IGF-1) ved uge 24 med pasireotid 40 mg eller 60 mg til intramuskulær anvendelse *versus* fortsat behandling med aktiv kontrol (octreotid 30 mg til intramuskulær anvendelse eller lanreotid 120 mg som dyb subkutan injektion), hver for sig. Studiet opfyldte det primære virkningsendepunkt for begge de anvendte doser pasireotid til intramuskulær anvendelse. Andelen af patienter, der opnåede biokemisk kontrol, var henholdsvis 15,4 % ($p\text{-værdi}=0,0006$) og 20,0 % ($p\text{-værdi}<0,0001$) for pasireotid 40 mg og 60 mg til intramuskulær anvendelse ved 24 uger sammenlignet med 0 % i armen med aktiv kontrol (tabel 3).

Tabel 3 **Vigtigste resultater ved uge 24 (studie C2402)**

	Signifor intramuskulær anvendelse 40 mg N=65 n (%), p-værdi	Signifor intramuskulær anvendelse 60 mg N=65 n (%), p-værdi	Aktiv kontrol N=68 n (%)
GH<2,5 µg/l og normaliseret IGF-1*	10 (15,4 %), p=0,0006	13 (20,0 %), p<0,0001	0 (0 %)
Normalisering af IGF-1	16 (24,6 %), p<0,0001	17 (26,2 %), p<0,0001	0 (0 %)
GH<2,5 µg/l	23 (35,4 %)-	28 (43,1 %)-	9 (13,2 %)

* Primært endepunkt (patienter med IGF-1 < nedre normalgrænse (LLN) blev ikke betragtet som “responder”).

Hos patienter, der blev behandlet med pasireotid til intramuskulær anvendelse, og hvor der blev observeret et fald i GH- og IGF-1-koncentrationerne, skete ændringerne i løbet af de første 3 behandlingsmåneder og blev opretholdt indtil uge 24.

Andelen af patienter med et fald eller ingen ændring i hypofysetumorstørrelsen ved uge 24 var 81,0 % og 70,3 % på pasireotid 40 og 60 mg til intramuskulær anvendelse og 50,0 % på aktiv kontrol. Endvidere opnåede en højere andel af patienterne på pasireotid til intramuskulær anvendelse (18,5 % og 10,8 % for henholdsvis 40 mg og 60 mg) end på aktiv komparator (1,5 %) et fald i tumorstørrelsen på mindst 25 %.

Helbredsrelateret livskvalitet målt med *AcroQol* indikerede statistisk signifikante forbedringer fra *baseline* til uge 24 i fysisk, psykologisk fremtoning og global score for 60 mg-gruppen og den fysiske delscore for 40 mg-gruppen. Ændringerne i grupperne, der fik octreotid til intramuskulær anvendelse eller lanreotid som dyb subkutan injektion, var ikke statistisk signifikante. Den forbedring, der blev observeret indtil uge 24 mellem behandlingsgrupperne, var heller ikke statistisk signifikant.

Akromegalistudie C2305, patienter som ikke tidligere havde fået medicinsk behandling

Et randomiseret, blindet fase III-multicenterstudie blev udført for at vurdere sikkerhed og virkning af pasireotid til intramuskulær anvendelse *versus* octreotid til intramuskulær anvendelse hos behandlingsnaive patienter med aktiv akromegali. I alt blev 358 patienter randomiseret og behandlet. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af to behandlingsgrupper i hvert af følgende to strata: 1) patienter, der havde gennemgået en eller flere hypofyseoperationer, men som ikke var blevet behandlet medicinsk 2) *de novo*-patienter med synligt hypofyseadenom ved MR-scanning, og som havde afvist hypofyseoperation, eller hvor hypofyseoperation var kontraindiceret.

Demografiske karakteristika og sygdomskaraktistika ved *baseline* var sammenlignelige i de to behandlingsgrupper. 59,7 % og 56 % af patienterne i de behandlingsgrupper, der fik henholdsvis pasireotid til intramuskulær anvendelse og octreotid til intramuskulær anvendelse, var patienter uden forudgående hypofyseoperation (*de novo*).

Startdosis var 40 mg for pasireotid til intramuskulær anvendelse og 20 mg for octreotid til intramuskulær anvendelse. Dosisøgning for at opnå effekt var tilladt i henhold til investigators vurdering efter tre og seks måneders behandling, hvis de biokemiske parametre viste en middel-GH $\geq 2,5$ µg/l og/eller IGF-1 >ULN (alders- og kønsrelateret). Den højeste tilladte dosis var 60 mg for pasireotid til intramuskulær anvendelse og 30 mg for octreotid til intramuskulær anvendelse.

Det primære virkningsendepunkt var andelen af patienter med et reduktion i middel-GH-koncentrationen til <2,5 µg/l og normalisering af IGF-1 til inden for normalgrænserne (alders- og kønsrelateret) ved måned 12. Det primære virkningsendepunkt blev nået; procentdelen af patienter, der

opnåede biokemisk kontrol, var henholdsvis 31,3 % og 19,2 % for pasireotid til intramuskulær anvendelse og octreotid til intramuskulær anvendelse, hvilket viste et statistisk signifikant overlegent resultat til fordel for pasireotid til intramuskulær anvendelse ($p = 0,007$) (tabel 4).

Tabel 4 **Vigtigste resultater ved måned 12 – fase III-studier hos akromegalipatienter**

	Pasireotid intramuskulær anvendelse n (%) N=176	Octreotid intramuskulær anvendelse n (%) N=182	p-værdi
GH <2,5 µg/l og normaliseret IGF-1*	31,3 %	19,2 %	p=0,007
GH <2,5 µg/l og IGF-1 ≤ULN	35,8 %	20,9 %	-
Normaliseret IGF-1	38,6 %	23,6 %	p=0,002
GH <2,5 µg/l	48,3 %	51,6 %	p=0,536

* Primært endepunkt (patienter med IGF-1 < nedre normalgrænse (LLN) blev ikke betragtet som “responderer”).

ULN=øvre normalgrænse

Biokemisk kontrol blev opnået tidligt i studiet (dvs. måned 3) hos en højere andel af patienter i armen med pasireotid til intramuskulær anvendelse end i armen med octreotid til intramuskulær anvendelse (30,1 % og 21,4 %) og blev opretholdt ved alle efterfølgende evalueringer i løbet af hovedfasen.

Ved måned 12 var reduktionen i tumorvolumen sammenlignelig mellem behandlingsgrupperne og hos patienter med og uden forudgående hypofyseoperation. Andelen af patienter med en reduktion i tumorvolumen på mere end 20 % ved måned 12 var 80,8 % for pasireotid til intramuskulær anvendelse og 77,4 % for octreotid til intramuskulær anvendelse.

Helbredsrelateret livskvalitet målt med *AcroQol* viste statistisk signifikante forbedringer i fysisk, psykologisk fremtoning og global score i begge behandlingsgrupper ved måned 12. Gennemsnitsforbedringerne fra *baseline* var større for pasireotid til intramuskulær anvendelse end for octreotid til intramuskulær anvendelse uden statistisk signifikans.

Forlængelsesfase

Ved afslutning af hovedfasen kunne patienter, der havde opnået biokemisk kontrol, eller som ifølge investigators skøn havde gavn af behandlingen, fortsætte behandling i forlængelsesfasen med den studiebehandling, de initialt var blevet randomiseret til.

I forlængelsesfasen fortsatte 74 patienter med pasireotid til intramuskulær anvendelse, og 46 patienter fortsatte med octreotid til intramuskulær anvendelse. Ved måned 25 havde 48,6 % af patienterne (36/74) i gruppen, der fik pasireotid til intramuskulær anvendelse, og 45,7 % (21/46) i gruppen, der fik octreotid til intramuskulær anvendelse, opnået biokemisk kontrol. Procentdelen af patienter med middel-GH <2,5 µg/l og normaliseret IGF-1 på samme tidspunkt var også sammenlignelige i de to behandlingsarme.

I løbet af forlængelsesfasen så man en fortsat reduktion i tumorvolumen.

Crossover-fase

Ved afslutning af hovedfasen kunne patienter, der ikke havde responderet på deres initiale behandling, skifte behandling. 81 patienter skiftede fra octreotid til intramuskulær anvendelse til pasireotid til intramuskulær anvendelse, og 38 patienter skiftede fra pasireotid til intramuskulær anvendelse til octreotid til intramuskulær anvendelse.

Tolv måneder efter skiftet var procentdelen af patienter, der havde opnået biokemisk kontrol, 17,3 % (14/81) for pasireotid til intramuskulær anvendelse and 0 % (0/38) for octreotid til intramuskulær anvendelse. Procentdelen af patienter, der opnåede biokemisk kontrol, inklusive patienter med IGF-1 <LLN, var 25,9 % i gruppen, der fik pasireotid til intramuskulær anvendelse, og 0 % i gruppen, der fik

octreotid til intramuskulær anvendelse.

En yderligere reduktion i tumorvolumen blev observeret ved måned 12 efter *crossover* for begge behandlingsgrupper og var højere hos patienter, der skiftede til pasireotid til intramuskulær anvendelse (-24,7 %), end hos patienter, der skiftede til octreotid til intramuskulær anvendelse (-17,9 %).

Cushings sygdom-studie G2304

Et fase III-multicenterstudie vurderede over en behandlingsperiode på 12 måneder virkning og sikkerhed af pasireotid til intramuskulær anvendelse, hos patienter med Cushings sygdom med persisterende eller tilbagevendende sygdom eller *de novo*-patienter, for hvem operation ikke var indiceret eller som afslog operation. Udvælgelseskriterierne omfattede en gennemsnitsværdi af frit kortisol i urin (mUFC) på mellem 1,5 og 5 gange den øvre normale grænse (ULN) ved screening. Til studiet rekrutteredes 150 patienter. Gennemsnitsalderen var 35,8 år, og størstedelen af patienterne var kvinder (78,8 %). De fleste patienter (82,0 %) havde tidligere fået foretaget en hypofyseoperation, og den gennemsnitlige *baseline* for mUFC var 470 nmol/24t (ULN: 166,5 nmol/24t).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en startdosis på enten 10 mg eller 30 mg pasireotid til intramuskulær anvendelse hver 4. uge. Efter fire måneders behandling fortsatte patienter med mUFC $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ med den blindede dosis, de var randomiseret til, og patienter med mUFC $> 1,5 \times \text{ULN}$ fik øget deres blindede dosis fra 10 mg til 30 mg eller fra 30 mg til 40 mg, forudsat at der ikke var tolerabilitetsproblemer. Yderligere dosisjusteringer (maksimalt op til 40 mg) blev tilladt i kernefasen ved måned 7 og 9. Det primære virkningsendepunkt var andelen af patienter i hver arm, som opnåede gennemsnitlig UFC niveau $\leq \text{ULN}$ ved 24 timer efter 7 måneders behandling, uanset om dosis var blevet forhøjet. Sekundære endepunkter omfattede ændringer i forhold til *baseline* for UFC ved 24 timer, plasma-ACTH, serumkortisolniveauer samt kliniske tegn og symptomer på Cushings sygdom. Alle analyser blev udført på baggrund af de randomiserede dosisgrupper.

Resultater

Studiet nåede det primære effektivitetsmål for begge doseringsgrupper (nedre grænse for 95 % CI for responsrate i hver behandlingsarm > 15 %). Ved måned 7 blev der opnået et mUFC-respons hos 41,9 % og 40,8 % af patienterne randomiseret til henholdsvis 10 mg og 30 mg. Andelen af patienter, som enten opnåede mUFC $\leq \text{ULN}$ eller en reduktion i mUFC i forhold til *baseline* på mindst 50 %, var 50,0 % i 10 mg doseringsgruppen og 56,6 % i 30 mg doseringsgruppen (tabel 5).

I begge doseringsgrupper resulterede Signifor i et fald i gennemsnitlig UFC efter 1 måneds behandling, og det blev opretholdt over tid. Faldet kunne også ses i den samlede procentdel af ændringer fra *baseline* i mUFC-middel- og medianværdier ved måned 7 og 12. Der blev også observeret reduktioner i serumkortisol og plasma-ACTH-niveauerne ved måned 7 og 12 for hver doseringsgruppe.

Tabel 5 **Vigtigste resultater – fase III-studie af patienter med Cushings sygdom (intramuskulær formulering)**

	Pasireotid 10 mg N=74	Pasireotid 30 mg N=76
Procentdel af patienter med:		
mUFC $\leq \text{ULN}$ ved måned 7 (95 % CI) *	41,9 (30,5; 53,9)	40,8 (29,7; 52,7)
mUFC $\leq \text{ULN}$ og ingen tidligere dosisøgning ved måned 7 (95 % CI)	28,4 (18,5; 40,1)	31,6 (21,4; 43,3)
mUFC $\leq \text{ULN}$ eller ≥ 50 % fald i forhold til <i>baseline</i> ved måned 7 (95 % CI)	50,0 (38,1; 61,9)	56,6 (44,7; 67,9)
Median (min., maks.) % ændring i mUFC i forhold til <i>baseline</i> ved måned 7	-47,9 (-94,2; 651,1)	-48,5 (-99,7; 181,7)
Median (min., maks.) % ændring i mUFC i forhold til <i>baseline</i> ved måned 12	-52,5 (-96,9; 332,8)	-51,9 (-98,7; 422,3)

* Primært endepunkt ved brug af LOCF (sidste observation videreført)

mUFC: gennemsnitlig frit kortisol i urin; ULN: øvre normal grænse, CI: konfidensinterval

Fald i systolisk og diastolisk blodtryk og fald i legemsvægt blev observeret i begge doseringsgrupper ved måned 7. De samlede reduktioner i disse parametre havde tendens til at være større hos patienter, som var mUFC-responderter. Der blev observeret lignende tendenser ved måned 12.

Ved måned 7 udviste de fleste patienter enten forbedring eller stabilisering af tegn på Cushings sygdom som for eksempel hirsutisme, striae, blå mærker og muskelstyrke. Ansigtsrødmen var forbedret hos 43,5 % (47/108) af patienterne, og over en tredjedel af patienterne udviste forbedring i supraclavikulær fedtpude (34,3 %) og dorsal fedtpude (34,6 %). Der blev også observeret lignende resultater ved måned 12.

Helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet ud fra en sygdomsspecifik patientrapporteret målemetode (CushingQoL) og en generisk livskvalitetsmåling (SF-12v2 *General Health Survey*). Forbedringer blev observeret i begge doseringsgrupper for CushingQoL og *Mental Component Summary* (MCS) af SF-12v2, men ikke for *Physical Component Summary* (PCS) af SF-12v2.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Signifor i alle undergrupper af den pædiatriske population med akromegali og hypofysær gigantisme og med hypofyseafhængig Cushings sygdom, overproduktion af hypofyse-ACTH og hypofyseafhængig hyperadrenokorticisme (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pasireotid til intramuskulær anvendelse er formuleret som mikrosfærer med langtidvirkende udløsning. Efter en enkelt injektion viser plasmakoncentrationen af pasireotid en initial ”brist-frigivelse” på injektionsdagen, efterfulgt af et fald fra dag 2 til dag 7. Herefter en langsom stigning til den maksimale koncentration omkring dag 21 og over de næste uger en fase med langsom reduktion i forbindelse med den sidste nedbrydningsfase af doseringsformens polymermatrix.

Absorption

Den relative biotilgængelighed af pasireotid til intramuskulær anvendelse i forhold til pasireotid til subkutan anvendelse er fuldstændig. Der er ikke udført studier til evaluering af den absolutte biotilgængelighed af pasireotid hos mennesker.

Fordeling

Hos raske forsøgspersoner distribueres pasireotid til intramuskulær anvendelse bredt med et stort tilsyneladende fordelingsvolumen ($V_z/F > 100$ liter). Fordelingen mellem blodceller og plasma er koncentrationsafhængig og viser, at pasireotid primært er lokaliseret i plasmaet (91%). Plasmaproteinbindingen er moderat (88%) og uafhængig af koncentrationen.

Baseret på *in-vitro* data synes pasireotid at være et substrat for effluxtransportøren P-gp (P-glykoprotein). Baseret på *in-vitro* data er pasireotid ikke substrat for effluxtransportøren BCRP (breast cancer resistance protein) eller for influxtransportørerne OCT1 (organic cation transporter 1), OATP (organic anion-transporting polypeptide) 1B1, 1B3 eller 2B1. Ved terapeutiske dosisniveauer er pasireotid heller ikke en hæmmer af UGT1A1, OATP1B1 eller 1B3, OAT1 eller OAT3, OCT1 eller OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 og BSEP.

Biotransformation

Pasireotid er metabolisk særdeles stabilt og *in vitro* data viser, at pasireotid hverken er substrat for eller hæmmer af/ induktor af CYP450. Hos raske forsøgspersoner findes pasireotid hovedsagelig i uændret form i plasma, urin og fæces.

Elimination

Pasireotid udskilles hovedsagelig ved hepatisk clearance (udskillelse via galden) og i lille omfang via nyrerne. I en human ADME-studie gen fandtes $55,9 \pm 6,63\%$ af den radioaktive subkutane pasireotid-dosis i løbet af de første 10 dage efter indgivelse, $48,3 \pm 8,16\%$ i fæces og $7,63 \pm 2,03\%$ i urinen.

Den tilsyneladende clearance (CL/F) af pasireotid til intramuskulær anvendelse hos raske frivillige er i gennemsnit 4,5-8,5 l/t. Baseret på farmakokinetiske (PK) populationsanalyser var den estimerede CL/F ca. 4,8 til 6,5 liter/t for typiske patienter med Cushings sygdom og ca. 5,6 til 8,2 liter/t for typiske akromegalipatienter.

Linearitet og tidsafhængighed

Farmakokinetisk *steady state* for pasireotid til intramuskulær anvendelse opnås efter tre måneder. Efter gentagne månedlige doser udviser pasireotid til intramuskulær anvendelse tilnærmelsesvist dosisproportionale farmakokinetiske eksponeringer i dosisintervallet 10 mg til 60 mg hver 4. uge.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Der er ikke gennemført studier med pædiatriske patienter.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Clearance via nyrerne spiller en mindre rolle i udskillelsen af pasireotid hos mennesker. I et klinisk studie med administration af en enkelt subkutan dosis på 900 µg pasireotid hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion, havde let, moderat eller svær nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom (ESRD) ikke signifikant indflydelse på total plasmaeksponering af pasireotid. Plasmaeksponering af ubundet pasireotid ($AUC_{inf,u}$) var forhøjet hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion (let: 33 %, moderat: 25 %, svær: 99 %, ESRD: 143 %) sammenlignet med forsøgspersoner i kontrolgruppen.

Patienter med nedsat leverfunktion

Der er ikke udført kliniske studier med pasireotid til intramuskulær anvendelse hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion. I et klinisk studie med en enkelt subkutan dosis pasireotid hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion, konstateredes statistisk signifikante forskelle mellem forsøgspersoner med moderat og forsøgspersoner med svær nedsat leverfunktion (Child-Pugh B og C). Hos forsøgspersoner med moderat og svær nedsat leverfunktion steg AUC_{inf} med 60 % og 79 %, C_{max} steg med 67 % og 69 %, og CL/F faldt med henholdsvis 37 % og 44 %.

Ældre patienter (≥ 65 år)

En farmakokinetisk populationsanalyse af patienter har vist, at alder ikke er en signifikant kovariat.

Demografi

PK-populationsanalyser af pasireotid til intramuskulær anvendelse tyder på, at race ikke påvirker PK-parametrene. PK-eksponeringer viste en svag korrelation med kropsvægt i studiet med behandlingsnaive patienter, men ikke i studiet med patienter, der var utilstrækkeligt kontrollerede. Kvindelige akromegalipatienter havde en højere eksponering på 32 % og 51 % sammenlignet med mandlige patienter i studierne med henholdsvis behandlingsnaive patienter og patienter, der var utilstrækkeligt kontrollerede. Baseret på data for effekt og sikkerhed var disse forskelle i eksponering ikke klinisk relevante.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske sikkerhedsdata fra studier udført med subkutan administreret pasireotid viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. Der er desuden udført studier af tolerabilitet og toksicitet efter gentagne doser med intramuskulært administreret pasireotid. De fleste af de resultater, der er set i gentagne toksicitetsundersøgelser, har været reversible og skyldtes

pasireotids farmakologi. Virkninger er i prækliniske undersøgelser kun observeret ved eksponeringer, der anses for i tilstrækkelig grad at overstige den maksimale humane eksponering til, at de er af mindre relevans for klinisk anvendelse.

Pasireotid, der blev administreret subkutant, påvirkede ikke hanrotters fertilitet, men som forventet ud fra pasireotids farmakologi udviste hunrotter abnorme cyklusser eller acyklicitet og nedsat antal corpora lutea og implantationssteder. Embryotoksicitet er set hos rotter og kaniner ved doser, som medførte maternal toksicitet, men der er ikke detekteret teratogent potentiale. I den præ- og postnatale undersøgelse med rotter havde pasireotid ingen indvirkning på fødselsveer og nedkomst, men medførte en let forsinkelse i udviklingen af frigørelse af det ydre øre og reduktion af afkommets kropsvægt.

Tilgængelige farmakokinetiske data fra dyrestudier har påvist udskillelse af pasireotid i modermælk.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver

Poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50-60:40-50)

Poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50:50)

Solvens

Carmellosenatrium

Mannitol

Poloxamer 188

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver: brunligt hætteglas (glas) med gummiprop (chlorbutylgummi), der indeholder det aktive stof (pasireotid).

Solvens: farveløs fyldt injektionssprøjte (glas) med front- og stempelprop (chlorbutylgummi), der indeholder 2 ml solvens.

Enkeltpakninger (alle styrker): Hver enkeltpakning indeholder en blisterbakke med et injektionskit (et hætteglas og i et separat forsegleet rum: en fyldt injektionssprøjte, en hætteglasadapter og en sikkerhedskanyle til injektion).

Multipakninger (kun styrkerne 40 mg og 60 mg): Hver multipakning indeholder 3 delpakninger, som hver indeholder en blisterbakke med et injektionskit (et hætteglas og i et separat forsegleet rum: en fyldt

injektionssprøjte, en hætteglasadapter og en sikkerhedskanylen til injektion).

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Der er to kritiske trin i rekonstitutionen af Signifor. **Hvis de ikke følges, kan det medføre, at injektionen ikke gives korrekt.**

- **Injektionskittet skal opnå stuetemperatur.** Tag injektionskittet ud af køleskabet, og lad kittet stå ved stuetemperatur i mindst 30 minutter før rekonstitution, men overskrid ikke 24 timer.
- Efter tilsætning af solvens **rystes hætteglasset moderat** i mindst 30 sekunder, **indtil der er dannet en ensartet suspension.**

Injektionskittet indeholder:

- a Et hætteglas med pulver
- b En fyldt injektionssprøjte med solvens
- c En hætteglasadapter til brug ved rekonstitution af lægemidlet
- d En sikkerhedskanylen (20G x 1,5")

Følg nedenstående vejledning nøje for at sikre korrekt rekonstitution af Signifor pulver og solvens til injektionsvæske, suspension før dyb intramuskulær injektion.

Signifor suspension må først tilberedes umiddelbart inden administration.

Signifor må kun administreres af relevant uddannet sundhedspersonale.

Signifor klargøres til dyb intramuskulær injektion ved at følge nedenstående vejledning:

1. Tag Signifor-injektionskittet ud af køleskabet. **OBS: Det er yderst vigtigt først at starte rekonstitutionsproceduren, når injektionskittet har opnået stuetemperatur. Lad kittet stå ved stuetemperatur i mindst 30 minutter før rekonstitution, men overskrid ikke 24 timer.** Hvis det ikke anvendes inden for 24 timer, kan kittet sættes tilbage i køleskabet.
2. Fjern plasthætten fra hætteglasset og rens gummiproppen på hætteglassets med en spritserviet.
3. Fjern filmlåget fra hætteglasadapterens pakning, men fjern IKKE hætteglasadapteren fra pakningen.
4. Hold om hætteglasadapterens pakning, placer hætteglasadapteren oven på hætteglasset og skub den helt ned, så den klikker på plads med et hørbart "klik".
5. Fjern pakningen fra hætteglasadapteren ved at løfte den lodret opad.
6. Fjern hætten fra den fyldte sprøjte med solvens og **skru** sprøjten på hætteglasadapteren.
7. Skub langsomt stemplet helt i bund, så al solvensen overføres til hætteglasset.
8. **BEMÆRK:** Hold stemplet i bund og ryst hætteglasset **moderat i mindst 30 sekunder**, til alt pulveret er fuldstændigt opslæmmet. **Gentag den moderate omrystning i endnu 30 sekunder, hvis pulveret ikke er fuldstændigt opslæmmet.**
9. Vend sprøjte og hætteglas med bunden i vejret og træk **langsomt** stemplet tilbage, så hele hætteglassets indhold overføres til sprøjten.
10. Skru sprøjten af hætteglasadapteren.
11. Skru sikkerhedskanylen på sprøjten.
12. Træk beskyttelseshætten af kanylen med en lige bevægelse. For at undgå bundfældning kan sprøjten rystes forsigtigt, så suspensionen forbliver ensartet. Bank forsigtigt på sprøjten for at fjerne eventuelle synlige bobler og pres dem ud af sprøjten. Det rekonstituerede Signifor er nu klar til **omgående** administration.
13. Signifor må kun gives som dyb intramuskulær injektion. Klargør injektionsstedet med en spritserviet. Stik kanylen helt ind i den venstre eller højre glutealmuskel i en vinkel på 90° i forhold til huden. Træk langsomt stemplet tilbage for at kontrollere, at et blodkar ikke er blevet perforeret (skift position, hvis et blodkar er blevet perforeret). Pres

langsomt stemplet i bund, indtil sprøjten er tom. Tag nålen ud fra injektionsstedet og aktiver sikkerhedsbeskyttelsen.

14. Aktiver kanylens sikkerhedsbeskyttelse ved hjælp af en af de to viste metoder:
- tryk enten det hængslede stykke af sikkerhedsbeskyttelsen ned mod en hård overflade
 - eller skub hængslet fremover med fingeren
- Et hørbart "klik" betyder korrekt aktivering. Smid straks sprøjten i en kanyleboks beregnet til skarpe genstande.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Signifor 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
EU/1/12/753/016-017

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. april 2012

Dato for seneste fornyelse: 18. november 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Signifor 0,3 mg injektionsvæske, opløsning
pasireotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 0,3 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Mannitol, vinsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

6 ampuller

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/753/001

6 ampuller

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Signifor 0,3 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**DELPÅKNING AF MULTIPÅKNING (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Signifor 0,3 mg injektionsvæske, opløsning
pasireotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 0,3 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Mannitol, vinsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

6 ampuller. Del af multipakning. Må ikke sælges enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Signifor 0,3 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON AF MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Signifor 0,3 mg injektionsvæske, opløsning
pasireotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 0,3 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Mannitol, vinsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 18 (3 pakninger med 6) ampuller.
Multipakning: 30 (5 pakninger med 6) ampuller.
Multipakning: 60 (10 pakninger med 6) ampuller.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Signifor 0,3 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

AMPULETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Signifor 0,3 mg injektionsvæske
pasireotid
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Signifor 0,6 mg injektionsvæske, opløsning
pasireotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 0,6 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Mannitol, vinsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

6 ampuller

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/753/005

6 ampuller

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Signifor 0,6 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Signifor 0,6 mg injektionsvæske, opløsning
pasireotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 0,6 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Mannitol, vinsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

6 ampuller. Del af multipakning. Må ikke sælges enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Signifor 0,6 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON AF MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Signifor 0,6 mg injektionsvæske, opløsning
pasireotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 0,6 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Mannitol, vinsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 18 (3 pakninger med 6) ampuller.
Multipakning: 30 (5 pakninger med 6) ampuller.
Multipakning: 60 (10 pakninger med 6) ampuller.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Signifor 0,6 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

AMPULETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Signifor 0,6 mg injektionsvæske
pasireotid
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Signifor 0,9 mg injektionsvæske, opløsning
pasireotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 0,9 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Mannitol, vinsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

6 ampuller

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/753/009

6 ampuller

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Signifor 0,9 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Signifor 0,9 mg injektionsvæske, opløsning
pasireotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 0,9 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Mannitol, vinsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

6 ampuller. Del af multipakning. Må ikke sælges enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Signifor 0,9 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON AF MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Signifor 0,9 mg injektionsvæske, opløsning
pasireotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 0,9 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Mannitol, vinsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 18 (3 pakninger med 6) ampuller.
Multipakning: 30 (5 pakninger med 6) ampuller.
Multipakning: 60 (10 pakninger med 6) ampuller.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Signifor 0,9 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**AMPULETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Signifor 0,9 mg injektionsvæske
pasireotid
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Signifor 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
pasireotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 10 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også:

Pulver: poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50-60:40-50), poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50:50).

Solvens: carmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, suspension

1 hætteglas med pulver
1 fyldt injektionssprøjte med 2 ml solvens
1 sikkerhedskanyle
1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/753/018

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Signifor 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Signifor 10 mg pulver til injektion
pasireotid
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

10 mg

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til Signifor

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Signifor 20 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
pasireotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 20 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også:

Pulver: poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50-60:40-50), poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50:50).

Solvens: carmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, suspension

1 hætteglas med pulver

1 fyldt injektionssprøjte med 2 ml solvens

1 sikkerhedskanyle

1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intramuskulær anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/753/013

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Signifor 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Signifor 20 mg pulver til injektion
pasireotid
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

20 mg

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til Signifor

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Signifor 30 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
pasireotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 30 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også:

Pulver: poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50-60:40-50), poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50:50).

Solvens: carmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, suspension

1 hætteglas med pulver

1 fyldt injektionssprøjte med 2 ml solvens

1 sikkerhedskanyle

1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intramuskulær anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/753/019

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Signifor 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Signifor 30 mg pulver til injektion
pasireotid
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

30 mg

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til Signifor

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Signifor 40 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
pasireotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 40 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også:

Pulver: poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50-60:40-50), poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50:50).

Solvens: carmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, suspension

1 hætteglas med pulver

1 fyldt injektionssprøjte med 2 ml solvens

1 sikkerhedskanyle

1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intramuskulær anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/753/014

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Signifor 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**DELPÅKNING AF MULTIPÅKNING (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Signifor 40 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
pasireotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 40 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også:

Pulver: poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50-60:40-50), poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50:50).

Solvens: carmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, suspension

1 hætteglas med pulver + 1 fyldt injektionssprøjte med 2 ml solvens + 1 sikkerhedskanyle +
1 hætteglasadapter.

Del af multipakning. Må ikke sælges enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intramuskulær anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/753/015

Multipakning, der indholder 3 delpakninger

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Signifor 40 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON AF MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Signifor 40 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
pasireotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 40 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også:

Pulver: poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50-60:40-50), poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50:50).

Solvens: carmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, suspension

Multipakning: 3 pakninger med 1 injektionskit

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intramuskulær anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/753/015

Multipakning, der indholder 3 delpakninger

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Signifor 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Signifor 40 mg pulver til injektion
pasireotid
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

40 mg

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til Signifor

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Signifor 60 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
pasireotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 60 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også:

Pulver: poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50-60:40-50), poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50:50).

Solvens: carmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, suspension

1 hætteglas med pulver

1 fyldt injektionssprøjte med 2 ml solvens

1 sikkerhedskanyle

1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intramuskulær anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/753/016

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Signifor 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**DELPÅKNING AF MULTIPÅKNING (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Signifor 60 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
pasireotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 60 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også:

Pulver: poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50-60:40-50), poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50:50).

Solvens: carmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, suspension

1 hætteglas med pulver + 1 fyldt injektionssprøjte med 2 ml solvens + 1 sikkerhedskanyle +
1 hætteglasadapter.

Del af multipakning. Må ikke sælges enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intramuskulær anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/753/017

Multipakning, der indholder 3 delpakninger

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Signifor 60 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON AF MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Signifor 60 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
pasireotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 60 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også:

Pulver: poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50-60:40-50), poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50:50).

Solvens: carmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, suspension

Multipakning: 3 pakninger med 1 injektionskit

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intramuskulær anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/753/017

Multipakning, der indholder 3 delpakninger

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Signifor 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Signifor 60 mg pulver til injektion
pasireotid
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

60 mg

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til Signifor

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Signifor 0,3 mg injektionsvæske, opløsning
Signifor 0,6 mg injektionsvæske, opløsning
Signifor 0,9 mg injektionsvæske, opløsning
pasireotid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apoteketspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, eller apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Signifor
3. Sådan skal du tage Signifor
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Signifor er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof pasireotid. Det bruges til at behandle Cushings sygdom hos voksne patienter, hvor operation ikke er mulig, eller hvor operationen mislykkedes.

Cushings sygdom skyldes en forstørrelse af hypofysen (en kirtel på hjernens underside), som kaldes et hypofyseadenom. Det får kroppen til at producere for meget af det såkaldte adenokortikotropiske hormon (ACTH), hvilket igen forårsager overproduktion af et andet hormon, som kaldes kortisol.

Kroppen producerer naturligt et stof, som kaldes somatostatin, der blokerer produktionen af visse hormoner, herunder ACTH. Pasireotid fungerer på en måde, der har en stærk lighed med den måde, somatostatin fungerer på, men virkningen er stærkere og varer længere. Signifor er derfor i stand til at blokere produktionen af ACTH, der hjælper med at kontrollere overproduktionen af kortisol, og dæmpe symptomerne på Cushings sygdom.

Hvis du har spørgsmål til, hvordan Signifor virker, eller hvorfor det er ordineret til dig, skal du spørge din læge.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Signifor

Tag ikke Signifor

- hvis du er allergisk over for pasireotid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Signifor (angivet i punkt 6).
- hvis du har alvorlige leverproblemer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Signifor, hvis du har eller har haft:

- problemer med blodsukterniveauet, enten for højt (som ved hyperglykæmi/diabetes) eller for

- lavt (hypoglykæmi);
- hjerteproblemer, som fx nyligt hjerteanfald, kongestiv hjertefejl (en hjertesygdom hvor hjertet ikke kan pumpe nok blod rundt i kroppen) eller pludselige eller trykkende brystmerter (føles som regel som en trykkende, tyngende, strammende, knugende eller smertende fornemmelse omkring brystet);
- problemer med hjerterytmen, fx uregelmæssigt hjerteslag eller et unormalt elektrisk signal kaldet "forlængelse af QT-intervallet" eller "QT-forlængelse";
- lave niveauer af kalium eller magnesium i blodet;
- galdesten.

Under din behandling med Signifor

- Signifor kontrollerer overproduktion af kortisol. Kontrollen kan blive for stærk, og du vil måske opleve tegn eller symptomer på kortisolmangel, fx ekstrem svaghed, træthed, vægttab, opkastning eller lavt blodtryk. Hvis dette sker, skal du straks fortælle det til lægen.
- Signifor kan få dit blodsukker til at stige. Din læge vil måske overvåge dit blodsukker og begynde at behandle dig med medicin mod diabetes eller justere dosis, hvis du allerede får det.
- Signifor kan sænke din hjerterefrekvens. Din læge vil måske overvåge din hjerterefrekvens ved hjælp af en maskine, der måler hjertets elektriske aktivitet (tage et "EKG" eller elektrokardiogram). Hvis du bruger medicin for et hjerteproblem, er din læge måske også nødt til at justere doseringen af den.
- Din læge vil muligvis også med jævne mellemrum kontrollere din galdeblære, dine leverenzymmer og dine hypofysehormoner, da alle disse kan påvirkes af denne medicin.

Børn og unge

Denne medicin må ikke gives til børn og unge under 18 år, fordi der ikke foreligger data vedrørende denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Signifor

Signifor kan påvirke måden anden medicin virker på. Hvis du bruger anden medicin samtidig med Signifor (inkl. medicin uden recept), kan lægen muligvis blive nødt til at kontrollere dit hjerte mere omhyggeligt eller justere din dosis af Signifor eller den anden medicin. Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Du skal specielt fortælle din læge, hvis du bruger:

- medicin, der bruges til at behandle uregelmæssig hjerterytme, som fx medicin der indeholder disopyramid, procainamid, quinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid, amiodaron eller dronedaron;
- medicin, der bruges til at behandle bakterieinfektioner (indtagelse igennem munden: clarithromycin, moxifloxacin; via injektion: erythromycin, pentamidin);
- medicin, der bruges til at behandle svampeinfektioner (ketoconazol, undtagen i shampoo);
- medicin, der bruges til at behandle visse psykiatiske sygdomme (chlorpromazin, thioridazin, fluphenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon);
- medicin, der bruges til at behandle høfeber og andre allergier (terfenadin, astemizol, mizolastin);
- medicin, der bruges som beskyttelse mod eller behandling af malaria (chloroquin, halofantrin, lumefantrin);
- medicin, der bruges til at kontrollere blodtrykket, som fx:
 - betablokkere (metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol)
 - calciumantagonister (bepidil, verapamil, diltiazem)
 - cholinesterasehæmmere (rivastigmin, physostigmin);
- medicin, der bruges til at kontrollere elektrolytbalancen (kalium, magnesium) i kroppen.

Det er særligt vigtigt at du fortæller det, hvis du bruger noget af følgende medicin:

- ciclosporin (bruges ved organtransplantationer til at nedsætte aktiviteten af immunforsvaret);
- medicin, der bruges til at behandle for højt blodsukker (som ved diabetes) eller for lavt (hypoglykæmi), som fx:
 - insulin;
 - metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid (medicin mod diabetes).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du bruger nogen form for medicin.

- Signifor må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt. Hvis du er eller tror, at du kan være gravid, skal du fortælle det til din læge, som så vil drøfte med dig, om du kan bruge Signifor under graviditeten.
- Du må ikke amme, mens du tager Signifor. Det vides ikke, om Signifor udskilles i modermælk.
- Hvis du er en seksuelt aktiv kvinde, skal du bruge et effektivt præventionsmiddel under behandlingen. Tal med din læge om brug af prævention, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Signifor kan have en mindre indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, fordi nogle af de bivirkninger, du oplever, mens du bruger Signifor, som fx svimmelhed, hovedpine og træthed, måske kan påvirke din evne til at køre eller betjene maskiner på sikker vis.

Vigtig information om nogle af indholdsstofferne i Signifor

Signifor indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige ”natrium-fri”.

3. Sådan skal du tage Signifor

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Dette lægemiddel leveres i en ampul, dvs. en lille glasbeholder.

Hvor meget Signifor skal du tage

Den sædvanlige dosis er en ampul med Signifor 0,6 mg to gange daglig. Hvis du tager Signifor på det samme tidspunkt hver dag, kan det hjælpe dig til at huske, hvornår du skal tage din medicin. Efter du er startet i behandling, kan din læge vælge at øge din dosis til én ampul med Signifor 0,9 mg to gange daglig.

Hvis der opstår bivirkninger, kan din læge midlertidigt vælge at nedsætte din dosis til 0,3 mg pr. injektion.

Hvis du har leversygdom før du starter i behandling med Signifor, vil din læge muligvis vurdere, at du skal starte behandlingen med en dosis på en ampul af Signifor 0,3 mg to gange daglig.

Signifor-ampuller er tilgængelige i forskellige styrker (0,3 mg, 0,6 mg og 0,9 mg), så de svarer til den specifikke dosis, som din læge har ordineret.

Din læge vil jævnligt kontrollere, hvordan du reagerer på behandlingen med Signifor for at kunne afgøre, hvilken dosis der er bedst for dig.

Sådan skal du tage Signifor

Din læge eller sygeplejerske vil vise dig, hvordan du skal give dig selv injektioner med Signifor. Du bør også læse vejledningen til sidst i denne indlægsseddel. Spørg lægen, sundhedspersonalet eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.

Signifor skal tages subkutant. Det betyder, at det sprøjtes ind i fedtvævet lige under huden med en kort kanyle. Lårene og maven er gode områder for subkutane injektioner. Undgå ømhed og hudirritation ved at vælge et andet sted end sidst til hver injektion. Du bør også undgå at tage injektionen, hvor du er øm, eller huden er irriteret.

Tag ikke Signifor, hvis du opdager, at opløsningen ikke er klar eller indeholder partikler. Opløsningen skal være fri for synlige partikler, klar og farveløs.

Så længe skal du tage Signifor

Du skal fortsætte med at tage Signifor, så længe din læge siger, at du skal gøre det.

Hvis du har taget for meget Signifor

Hvis du er kommet til at tage mere Signifor, end din læge har ordineret, skal du straks kontakte enten din læge, sundhedspersonalet eller apoteket.

Hvis du har glemt at tage Signifor

Du må ikke indsprøjte en dobbeltdosis af Signifor som erstatning for den glemte dosis. Hvis du har glemt en dosis, skal du blot tage næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis du holder op med at tage Signifor

Hvis du afbryder behandlingen med Signifor, kan dit kortisolniveau stige igen, og dine symptomer kan vende tilbage. Hold derfor ikke op med at tage Signifor, medmindre din læge giver dig besked på det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Fortæl straks din læge, hvis du får en af følgende bivirkninger:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Ændret blodsukker. Du kan opleve stærk tørst, rigelig vandladning, øget appetit med vægttab, træthed, kvalme, opkastning, mavesmerter.
- Galdesten eller forbundne komplikationer. Du kan opleve feber, kuldegysninger, gulfarvning af hud/øjne, pludselige rygsmerter eller smerter i højre side af maven.
- Ekstrem træthed.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Lave kortisolniveauer. Du kan opleve ekstrem svaghed, træthed, vægttab, kvalme, opkastning, og lavt blodtryk.
- Langsomme hjerteslag.
- Lavt blodtryk. Du kan opleve svimmelhed eller føle dig svimmel eller besvime, når du rejser dig op.
- Problemer med galdestrømmen (kolestase). Du kan opleve gulfarvning af huden, mørk urin, bleg afføring og kløe.
- Betændelse i galdeblæren (kolecystitis).

Andre bivirkninger af Signifor kan omfatte:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Diaré
- Kvalme
- Mavesmerter
- Smerter ved injektionsstedet

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Forlænget QT-interval (et unormalt elektrisk signal i dit hjerte, der kan ses ved målinger)
- Appetitløshed
- Opkastning
- Hovedpine
- Svimmelhed
- Hårtab
- Kløe (pruritus)
- Muskelsmerter (myalgi)

- Led smerter (artralgi)
- Unormale resultater af leverfunktionsprøver
- Unormale resultater af bugspytkirtelfunktionsprøver
- Unormale blodstørkningsegenskaber

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Lavt niveau af røde blodlegemer (anæmi)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data)

- Forhøjede niveauer af ketonstoffer (en gruppe af substanser produceret i leveren) i din urin eller dit blod (diabetisk ketoacidose) som en komplikation ved forhøjede niveauer af sukker i dit blod. Du kan opleve frugtlig ånde, vejrtrækningsproblemer og forvirring.
- Fedtglinsende eller fedtlig afføring
- Misfarvet afføring

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på ampuletiketten og æsken efter "Udløbsdato" ("EXP"). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Signifor indeholder

- Aktivt stof: pasireotid.
Signifor 0,3 mg: En ampul med 1 ml opløsning indeholder 0,3 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).
Signifor 0,6 mg: En ampul med 1 ml opløsning indeholder 0,6 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).
Signifor 0,9 mg: En ampul med 1 ml opløsning indeholder 0,9 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, vinsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Signifor injektionsvæske er en klar, farveløs opløsning i en ampul. Hver ampul indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning.

Signifor er tilgængelig i pakninger, der indeholder 6 ampuller eller i multipakninger indeholdende 18 (3 pakninger med 6), 30 (5 pakninger med 6) eller 60 (10 pakninger med 6) ampuller.

Ikke alle styrker eller pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Fremstiller

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Τηλ: +30 210 6773822

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

Recordati Rare Diseases SARL
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.
Simi: + 46 8 545 80 230
Svíþjóð

Slovenská republika

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

Italia

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

BRUGSANVISNING TIL SIGNIFOR INJEKTIONSVÆSKE, OPLØSNING

Dette lægemiddel leveres i en ampul, dvs. en lille glasbeholder. Signifor skal indsprøjtes ved brug af sterile engangssprøjter og kanyler.

Din læge eller sygeplejerske har instrueret dig i, hvordan du skal tage Signifor. Læs alligevel nedenstående information omhyggeligt, før du bruger ampullen. Spørg lægen eller sygeplejersken til råds, hvis du ikke føler dig sikker i at give dig selv en injektion, eller hvis du har spørgsmål.

I forbindelse med injektionen kan du anvende enten to forskellige kanyler til henholdsvis at trække injektionsvæsken op og indsprøjte den eller en kort, tynd injektionskanyle til begge trin. Afhængigt af lokal praksis vil din læge eller sygeplejerske fortælle dig, hvor mange kanyler du skal bruge. Du skal følge deres instruktioner.

Opbevar Signifor-ampullerne i henhold til opbevaringsbetingelserne beskrevet på æsken.

Vigtig sikkerhedsinformation

Advarsel: Opbevar ampullerne utilgængeligt for børn.

Hvad har jeg brug for

For at give dig selv en injektion, har du brug for følgende:

1. En Signifor-ampul
2. Spritservietter
3. En steril sprøjte
4. En lang, tyk, stump steril kanyle til at trække injektionsvæsken op (din læge eller sygeplejerske vil fortælle dig, om det er nødvendigt)
5. En kort, tynd steril kanyle
6. En kanyleboks eller anden tæt og lukket beholder

Injektionsstedet

Injektionsstedet er det sted på kroppen, hvor du vil tage injektionen. Signifor skal anvendes subkutan. Det betyder, at det indsprøjtes i fedtvævet lige under huden med en kort kanyle. Lårene og maven er velegnede til subkutane injektioner. Undgå ømhed og hudirritation ved at vælge et andet sted end sidst til hver injektion. Du bør også undgå at tage injektionen, hvor du er øm, eller huden er irriteret.

Hvordan kommer jeg igang

Når du er klar til at give dig selv **injektionen**, skal du nøje følge følgende nedenstående trin:

- Vask dine hænder omhyggeligt med vand og sæbe.
- Brug nye engangskanyler og -sprøjter hver eneste gang du giver dig selv en **injektion**. Brug kun sprøjter og kanyler en gang. Del **aldrig** kanyler og sprøjter med andre.
- Tag ampullen ud af æsken.
- Kontroller ampullen. BRUG IKKE AMPULLEN, hvis den er gået i stykker, eller hvis væsken er uklar eller indeholder partikler. I alle disse tilfælde skal du returnere hele pakningen til apoteket.

For at mindske ubehag på injektionsstedet, bør opløsningen opnå stuetemperatur inden administration.

Ampullerne må først åbnes lige inden administration og ubrugt opløsning skal kasseres.

Kontroller udløbsdatoen og dosering

Kontroller udløbsdatoen, som er angivet på ampullens etiket (efter "EXP") og kontroller, at ampullen indeholder den dosis, som din læge har ordineret til dig.

BRUG IKKE medicinen, hvis udløbsdatoen er overskredet eller hvis doseringen er forkert. I begge disse tilfælde skal du returnere hele pakningen til apoteket.

Hvordan du indsprøjter Signifor



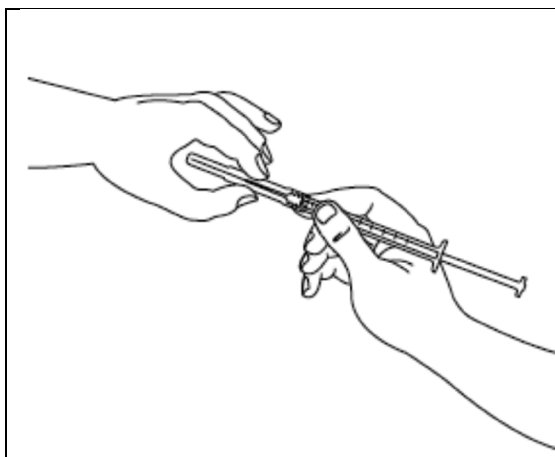
Trin 1:

Signifor injektionsvæsken leveres i en ampul, der kan knækkes. Det farvede punkt på ampullens øverste del markerer det sted, hvor toppen skal knækkes af. Bank let på ampullen med din finger for at sikre, at der ikke er noget væske i toppen, når du åbner ampullen.



Trin 2:

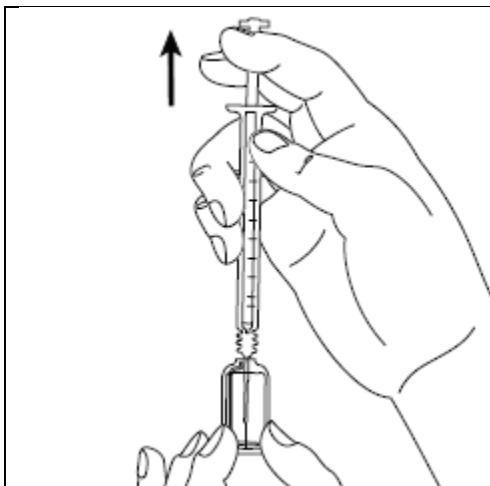
Anbefalet fremgangsmåde: Hold ampullen lodret med det farvede punkt vendt væk fra dig. Hold den nederste del af ampullen i den ene hånd. Hold tommelfingrene sammen over og under knækpunktet og knæk toppen af ampullen. Stil den åbne ampul opret på en ren, plan overflade.



Trin 3:

Tag den sterile sprøjte og sæt kanylen på. Hvis du bruger to kanyler, skal du bruge den lange, tykke, stumpe kanyle i dette trin.

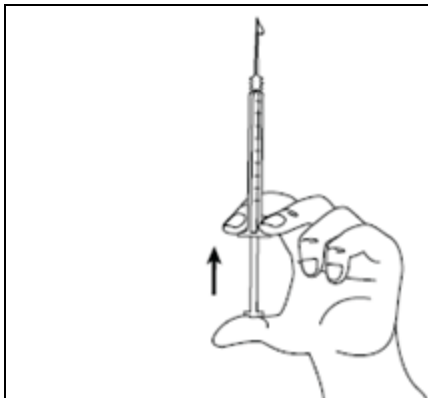
Før du fortsætter til trin 4, skal du rense injektionsstedet med en spritserviet.



Trin 4:

Fjern kanylens beskyttelseshylster. Stik kanylen ned i ampullen og træk stemplet ud, så hele ampullens indhold trækkes op i sprøjten.

Hvis du bruger to kanyler, skal du nu udskifte den lange kanyle med den korte.

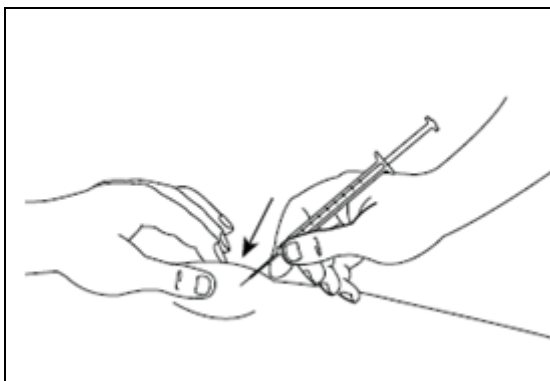


Trin 5:

Hold sprøjten i en hånd mellem to fingre med din tommelfinger for enden af stemplet. Bank på sprøjten med dine fingre for at slippe af med luftbobler.

Kontroller, at der ikke er nogen luftbobler i sprøjten ved at trykke stemplet ind, indtil den første dråbe kommer ud af spidsen af kanylen.

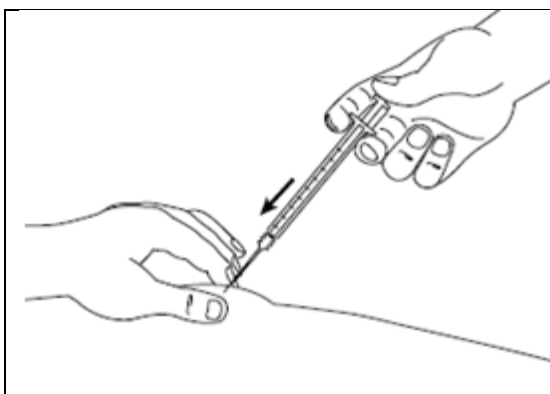
Lad ikke kanylen berøre noget. Du er nu klar til selve injektionen.



Trin 6:

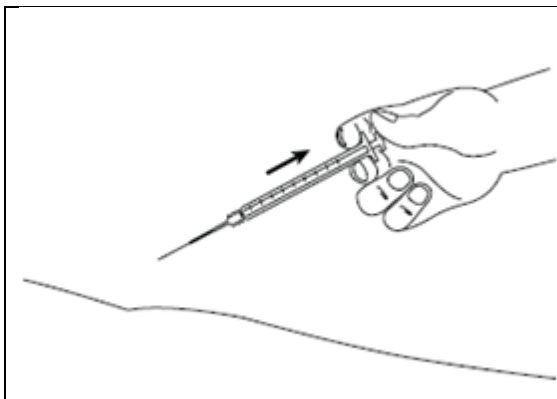
Knib forsigtigt huden sammen ved injektionsstedet, og mens du holder kanylen i en vinkel på ca. 45 grader (som vist på billedet), stikkes den ind i injektionsstedet.

Træk forsigtigt stemplet lidt ud for at sikre, at du ikke har ramt en blodåre. Hvis du ser blod i sprøjten, skal du først fjerne kanylen fra huden og derefter udskifte den korte kanyle med en ny kanyle og finde et andet injektionssted.

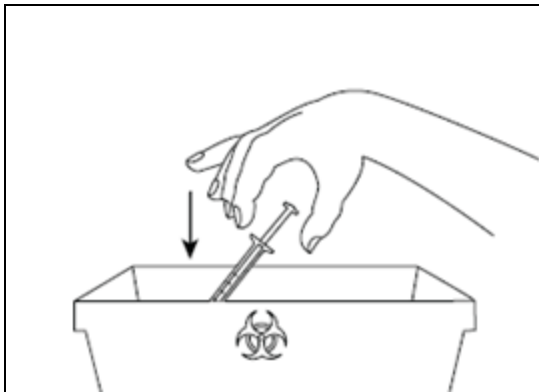


Trin 7:

Bliv ved med at knibe huden sammen ved injektionsstedet og pres langsomt stemplet helt i bund, indtil hele injektionssprøjtens indhold er sprøjtet ind. Hold stemplet nede, og lad injektionssprøjten sidde i 5 sekunder.

**Trin 8:**

Slip langsomt grebet om huden omkring injektionsstedet og træk kanylen forsigtigt ud. Sæt beskyttelseshætten på kanylen igen.

**Trin 9:**

Smid den brugte sprøjte og kanyle i en kanyleboks eller en anden tæt og lukket boks straks efter brug. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Signifor 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
Signifor 20 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
Signifor 30 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
Signifor 40 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
Signifor 60 mg pulver og solvens til injektionsvæske, suspension
pasireotid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apoteketspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Signifor
3. Sådan skal du bruge Signifor
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Signifor er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof pasireotid. Det bruges til at behandle akromegali hos voksne patienter. Det bruges til at behandle Cushings sygdom hos voksne patienter, hvor operation ikke er mulig, eller hvor operationen mislykkedes.

Akromegali

Akromegali skyldes en tumor, der kaldes hypofyseadenom, som udvikles i hypofysen (en kirtel på hjernens underside). Adenomet får kroppen til at producere for meget af de hormoner, der styrer væksten af væv, organer og knogler, således at knoglernes og vævets størrelse øges, især i hænderne og fødderne.

Signifor nedsætter produktionen af disse hormoner og muligvis også adenomets størrelse. Som følge deraf mindsker det symptomerne på akromegali, som omfatter hovedpine, øget svedtendens, følelsesløshed i hænder og fødder, træthed og ledsmerter.

Cushings sygdom

Cushings sygdom skyldes en forstørrelse af hypofysen (en kirtel på hjernens underside), som kaldes et hypofyseadenom. Det får kroppen til at producere for meget af det såkaldte adenokortikotropiske hormon (ACTH), hvilket igen forårsager overproduktion af et andet hormon, som kaldes kortisol.

Kroppen producerer naturligt et stof, som kaldes somatostatin, der blokerer produktionen af visse hormoner, herunder ACTH. Pasireotid fungerer på en måde, der har en stærk lighed med den måde, somatostatin fungerer på, men virkningen er stærkere og varer længere. Signifor er derfor i stand til at blokere produktionen af ACTH, der hjælper med at kontrollere overproduktionen af kortisol, og dæmpe symptomerne på Cushings sygdom.

Hvis du har spørgsmål til, hvordan Signifor virker, eller hvorfor det er ordineret til dig, skal du spørge din læge.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Signifor

Brug ikke Signifor

- hvis du er allergisk over for pasireotid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Signifor (angivet i punkt 6).
- hvis du har alvorlige leverproblemer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Signifor, hvis du har eller har haft:

- problemer med blodsukkerniveauet, enten for højt (som ved hyperglykæmi/diabetes) eller for lavt (hypoglykæmi);
- hjerteproblemer, som fx nyligt hjerteanfald, kongestiv hjertefejl (en hjertesygdom hvor hjertet ikke kan pumpe nok blod rundt i kroppen) eller pludselige eller trykkende bryst smerter (føles som regel som en trykkende, tyngende, strammende, knugende eller smertende fornemmelse omkring brystet);
- problemer med hjerterytmen, fx uregelmæssigt hjerteslag eller et unormalt elektrisk signal kaldet "forlængelse af QT-intervallet" eller "QT-forlængelse";
- lave niveauer af kalium eller magnesium i blodet;
- galdesten;
- eller hvis du tager blodfortyndende lægemidler (lægemidler, der bruges til at nedsætte blodets evne til at størkne). Din læge vil holde øje med dine blodstørkningstal og måske justere din dosis af det blodfortyndende lægemiddel.

Under din behandling med Signifor

- Signifor kan få dit blodsukker til at stige. Din læge vil måske holde øje med dit blodsukker og begynde at behandle dig med medicin mod sukkersyge (diabetes) eller justere dosis, hvis du allerede får det.
- Signifor kontrollerer overproduktion af kortisol. Kontrollen kan blive for stærk, og du vil måske opleve tegn eller symptomer på kortisolmangel, fx ekstrem svaghed, træthed, vægttab, opkastning eller lavt blodtryk. Hvis dette sker, skal du straks fortælle det til lægen.
- Signifor kan sænke din hjerterefrekvens. Din læge vil måske overvåge din hjerterefrekvens ved hjælp af en maskine, der måler hjertets elektriske aktivitet (tage et "EKG" eller elektrokardiogram). Hvis du bruger medicin for et hjerteproblem, er din læge måske også nødt til at justere doseringen af den.
- Din læge vil muligvis også med jævne mellemrum kontrollere din galdeblære, dine leverenzymmer og dine hypofysehormoner, da alle disse kan påvirkes af denne medicin.

Børn og unge

Denne medicin må ikke gives til børn og unge under 18 år, fordi der ikke foreligger data vedrørende denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Signifor

Signifor kan påvirke måden anden medicin virker på. Hvis du bruger anden medicin samtidig med Signifor (inkl. medicin uden recept), kan lægen muligvis blive nødt til at kontrollere dit hjerte mere omhyggeligt eller justere din dosis af Signifor eller den anden medicin. Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Du skal specielt fortælle din læge, hvis du bruger:

- medicin, som bruges ved organtransplantationer til at nedsætte aktiviteten af immunforsvaret (ciclosporin);
- medicin, der bruges til at behandle for højt blodsukker (som ved diabetes) eller for lavt blodsukker (hypoglykæmi), som fx:
 - insulin
 - metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid (medicin mod diabetes).

- medicin, der bruges til at behandle uregelmæssig hjerterytme, som fx medicin der indeholder disopyramid, procainamid, quinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid, amiodaron eller dronedaron;
- medicin, der bruges til at behandle bakterieinfektioner (indtagelse igennem munden: clarithromycin, moxifloxacin; via injektion: erythromycin, pentamidin);
- medicin, der bruges til at behandle svampeinfektioner (ketoconazol, undtagen i shampoo);
- medicin, der bruges til at behandle visse psykiatiske sygdomme (chlorpromazin, thioridazin, fluphenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon);
- medicin, der bruges til at behandle høfeber og andre allergier (terfenadin, astemizol, mizolastin);
- medicin, der bruges som beskyttelse mod eller behandling af malaria (chloroquin, halofantrin, lumefantrin);
- medicin, der bruges til at kontrollere blodtrykket, som fx:
 - betablokkere (metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol)
 - calciumantagonister (bepridil, verapamil, diltiazem)
 - cholinesterasehæmmere (rivastigmin, physostigmin);
- medicin, der bruges til at kontrollere elektrolytbalancen (kalium, magnesium) i kroppen.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du bruger nogen form for medicin.

- Signifor må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.
- Hvis du ammer, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Det vides ikke, om Signifor udskilles i mælk.
- Hvis du er en seksuelt aktiv kvinde, skal du bruge et effektivt præventionsmiddel under behandlingen. Tal med din læge om brug af prævention, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Signifor kan have en mindre indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, fordi nogle af de bivirkninger, du oplever, mens du bruger Signifor, som fx hovedpine, svimmelhed og træthed, måske kan påvirke din evne til at køre eller betjene maskiner på sikker vis.

Vigtig information om nogle af indholdsstofferne i Signifor

Signifor indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige ”natrium-fri”.

3. Sådan skal du bruge Signifor

Du vil få denne medicin af relevant uddannet sundhedspersonale.

Hvor meget Signifor skal du have

Akromegali

Den sædvanlige startdosis Signifor for akromegali er 40 mg hver 4. uge. Efter du er startet i behandling, kan din læge eventuelt revurdere din dosis. Det kan eventuelt indebære at måle mængden af væksthormon eller andre hormoner i dit blod. Afhængigt af resultaterne og af, hvordan du har det, vil din Signifor-dosis i hver injektion måske skulle sættes ned eller op. Dosis bør ikke overstige 60 mg. Hvis du har leversygdom før du starter i behandling med Signifor for akromegali, vil din læge muligvis vurdere, at du skal starte behandlingen med en dosis på 20 mg.

Cushings sygdom

Den sædvanlige startdosis af Signifor for Cushings sygdom er 10 mg hver 4. uge. Efter du er startet i behandling, kan din læge eventuelt revurdere din dosis. Det kan eventuelt indebære at måle niveauet af kortisol i dit blod eller din urin. Afhængigt af resultaterne og af, hvordan du har det, vil din Signifor-dosis i hver injektion måske skulle sættes ned eller op. Dosis bør ikke overstige 40 mg.

Din læge vil jævnligt kontrollere, hvordan du reagerer på behandlingen med Signifor for at kunne afgøre, hvilken dosis der er bedst for dig.

Sådan skal du have en dosis Signifor

Din læge eller sygeplejerske vil give dig indsprøjtningen med Signifor. Spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Signifor er beregnet til intramuskulær anvendelse. Det vil sige, at det sprøjtes gennem en kanyler ind i en af dine baldemuskler.

Så længe skal du have Signifor

Dette er en langtidsbehandling, som eventuelt vil vare i flere år. Din læge vil holde øje med din tilstand regelmæssigt og kontrollere, at behandlingen har den ønskede virkning. Din behandling med Signifor skal fortsætte, så længe lægen siger, at den er nødvendig.

Hvis du holder op med at bruge Signifor

Hvis du afbryder behandlingen med Signifor, kan dine symptomer vende tilbage. Hold derfor ikke op med at bruge Signifor, medmindre din læge giver dig besked om det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Fortæl straks din læge, hvis du får en af følgende bivirkninger:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Højt blodsukker. Du kan opleve stærk tørst, rigelig vandladning, øget appetit med vægttab, træthed, kvalme, opkastning, mavesmerter.
- Galdesten eller forbundne komplikationer. Du kan opleve feber, kuldegysninger, gulfarvning af hud/øjne, pludselige rygsmerter eller smerter i højre side af maven.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Lave kortisolniveauer. Du kan opleve ekstrem svaghed, træthed, vægttab, kvalme, opkastning, og lavt blodtryk.
- Langsomme hjerteslag.
- Forlænget QT-interval (et unormalt elektrisk signal i dit hjerte, som kan ses ved undersøgelser).
- Problemer med galdestrømmen (kolestase). Du kan opleve gulfarvning af huden, mørk urin, bleg afføring og kløe.
- Betændelse i galdeblæren (kolecystitis).

Andre bivirkninger af Signifor kan omfatte:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Diarré
- Kvalme
- Mavesmerter
- Træthed

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Træthed, energiløshed, bleg hud (tegn på lavt antal røde blodceller)
- Appetitløshed
- Hovedpine
- Oppustethed

- Opkastning
- Svimmelhed
- Smerte, ubehag, kløe og hævelse på indsprøjtningssstedet
- Ændringer i resultaterne af leverfunktionsundersøgelse
- Unormale blodprøveresultater (tegn på forhøjet kreatinkinase, glykosyleret hæmoglobin, lipase i blodet)
- Hårtab

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Ændringer i blodprøveresultater for bugspytkirtelfunktion (amylase)
- Unormale blodstørkningsegenskaber

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data)

- Forhøjede niveauer af ketonstoffer (en gruppe af substanser produceret i leveren) i din urin eller dit blod (diabetisk ketoacidose) som en komplikation ved forhøjede niveauer af sukker i dit blod. Du kan opleve frugtartig ånde, vejrtrækningsproblemer og forvirring.
- Fedtglinsende eller fedtrig afføring
- Misfarvet afføring

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på yderkarton, hætteglasset og den fyldte injektionssprøjte efter "Udløbsdato"/"EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Signifor indeholder

- Aktivt stof: pasireotid.
Signifor 10 mg: Et hætteglas indeholder 10 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).
Signifor 20 mg: Et hætteglas indeholder 20 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).
Signifor 30 mg: Et hætteglas indeholder 30 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).
Signifor 40 mg: Et hætteglas indeholder 40 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).
Signifor 60 mg: Et hætteglas indeholder 60 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).
- Øvrige indholdsstoffer:
 - I pulveret: poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50-60:40-50), poly(D,L-lactid-co-glycolid) (50:50)
 - I solvensen: carmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vand til injektionssvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Signifor pulver er et let gulligt til gulligt pulver i et hætteglas. Solvensen er en klar, farveløs til gullig eller brunlig opløsning i en fyldt injektionssprøjte.

Signifor 10 mg fås i enkeltpakninger, der indeholder et hætteglas med pulver med 10 mg pasireotid og

en fyldt injektionssprøjte med 2 ml solvens.

Signifor 20 mg fås i enkeltpakninger, der indeholder et hætteglas med pulver med 20 mg pasireotid og en fyldt injektionssprøjte med 2 ml solvens.

Signifor 30 mg fås i enkeltpakninger, der indeholder et hætteglas med pulver med 30 mg pasireotid og en fyldt injektionssprøjte med 2 ml solvens.

Signifor 40 mg fås i enkeltpakninger, der indeholder et hætteglas med pulver med 40 mg pasireotid og en fyldt injektionssprøjte med 2 ml solvens.

Signifor 60 mg fås i enkeltpakninger, der indeholder et hætteglas med pulver med 60 mg pasireotid og en fyldt injektionssprøjte med 2 ml solvens.

Hver enkeltpakning indeholder hætteglasset og den fyldte injektionssprøjte i en forseglet blisterbakke med en hætteglasadapter og en sikkerhedskanyle til indsprøjtning.

Signifor 40 mg og Signifor 60 mg fås også i multipakninger, der indeholder 3 delpakninger.

Ikke alle styrker eller pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Fremstiller

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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.
Simi: + 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

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

Recordati Rare Diseases SARL
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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Latvija

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

BRUGSANVISNING TIL SIGNIFOR PULVER OG SOLVENS TIL INJEKTIONSVÆSKE, OPLØSNING

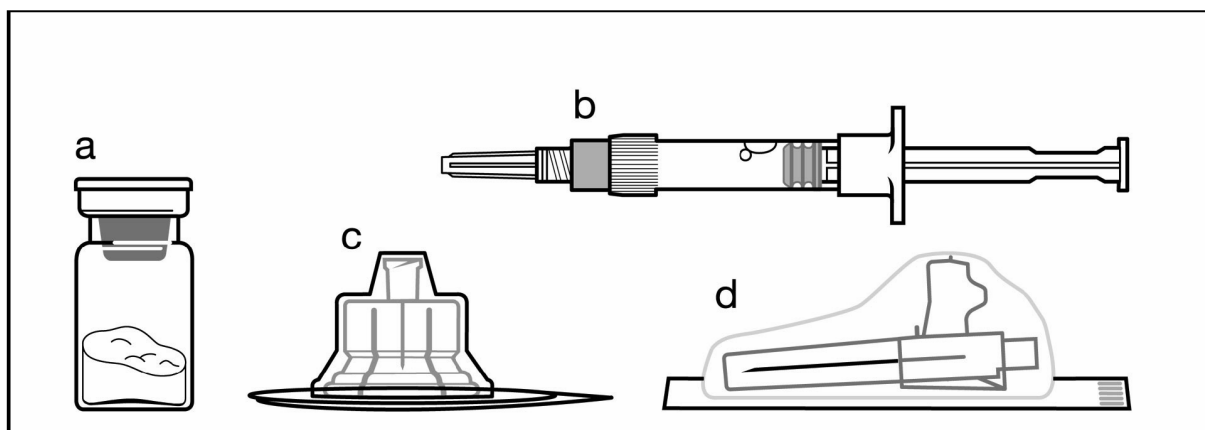
KUN TIL DYB INTRAMUSKULÆR INJEKTION.

BEMÆRK:

Der er to kritiske trin i rekonstitution af Signifor. Hvis de ikke følges, kan det medføre, at injektionen ikke gives korrekt.

- **Injektionskittet skal opnå stuetemperatur.** Tag injektionskittet ud af køleskabet og lad kittet stå ved stuetemperatur i mindst 30 minutter før rekonstitution, men overskrid ikke 24 timer.
- Efter tilsætning af solvens **rystes hætteglasset moderat** i mindst 30 sekunder, **indtil der er dannet en ensartet suspension.**

Injektionskittet indeholder:



- a Et hætteglas med pulver
- b En fyldt injektionssprøjte med solvens
- c En hætteglasadapter til brug ved rekonstitution af lægemidlet
- d En sikkerhedskanyle (20G x 1,5")

Følg nedenstående vejledning nøje for at sikre korrekt rekonstitution af Signifor pulver og solvens til injektionsvæske, suspension før dyb intramuskulær injektion.

Signifor suspension skal først tilberedes umiddelbart inden administration.

Signifor må kun administreres af dertil uddannet sundhedspersonale.

Trin 1

Tag Signifor-injektionskittet ud af køleskabet.

OBS: Det er yderst vigtigt først at starte rekonstitutionsproceduren, når injektionskittet har opnået stuetemperatur. Lad kittet stå ved stuetemperatur i mindst 30 minutter før rekonstitution, men overskrid ikke 24 timer.

Bemærk: Hvis det ikke anvendes inden for 24 timer, kan kittet sættes tilbage i køleskabet.

**Trin 2**

Fjern plasthætten fra hætteglasset og rens gummiproppen på hætteglasset med en spritserviet.

Fjern filmlåget fra hætteglasadapterens pakning, men fjern IKKE hætteglasadapteren fra pakningen.

Hold om hætteglasadapterens pakning, placer hætteglasadapteren oven på hætteglasset og skub den helt ned, så den klikker på plads med et hørbart "klik".

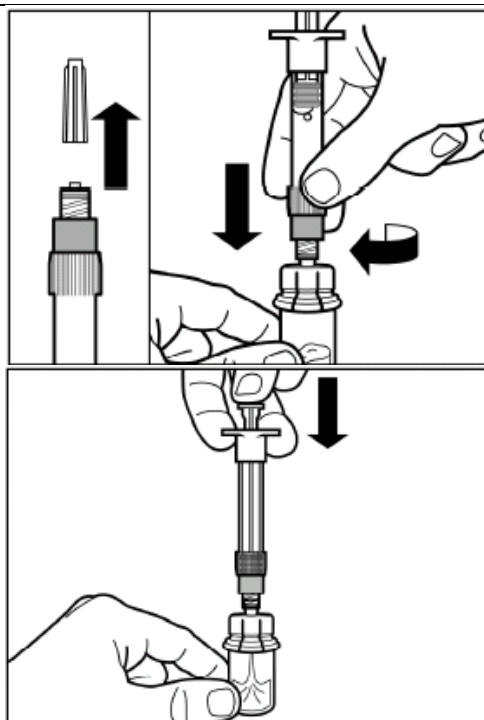
Fjern pakningen fra hætteglasadapteren ved at løfte den lodret opad som vist.



Trin 3

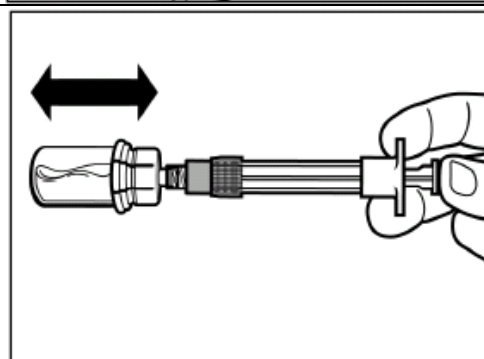
Fjern hættten fra den fyldte sprøjte med solvens og **skru** sprøjten på hætteglasadapteren.

Skub langsomt stemplet helt i bund så al solvensen overføres til hætteglasset.



Trin 4

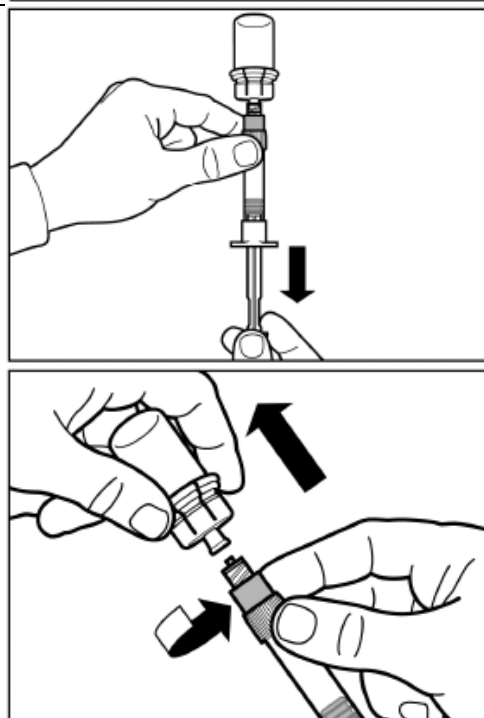
BEMÆRK: Hold stemplet i bund og ryst hætteglasset **moderat i mindst 30 sekunder**, til alt pulveret er fuldstændigt opslæmmet. **Gentag den moderate omrystning i endnu 30 sekunder**, hvis pulveret ikke er fuldstændigt opslæmmet.



Trin 5

Vend sprøjte og hætteglas med bunden i vejret og træk **langsomt** stemplet tilbage, så hele hætteglassets indhold overføres til sprøjten.

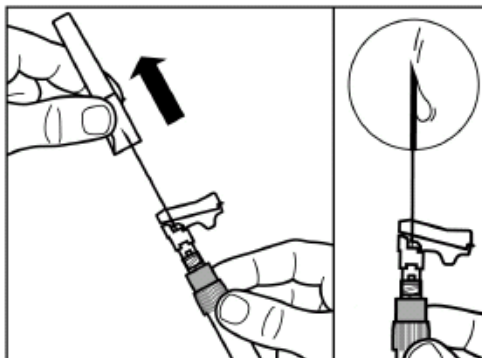
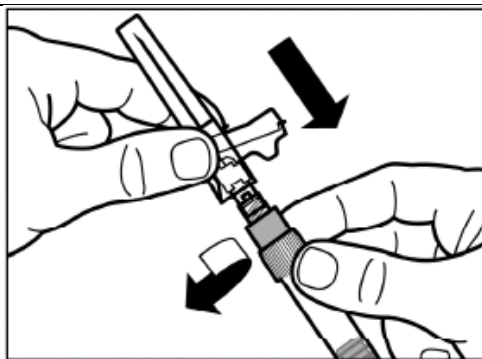
Skru sprøjten af hætteglasadapteren.



Trin 6

Skrue sikkerhedskanylen på sprøjten.

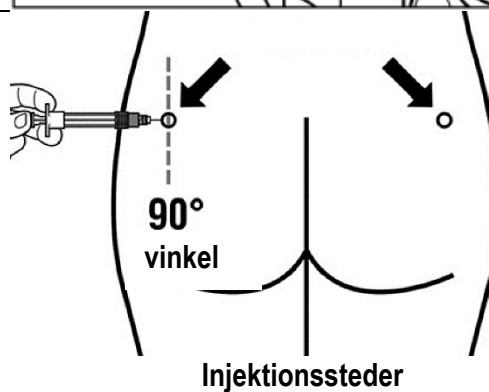
Træk beskyttelseshætten af kanylen med en lige bevægelse. For at undgå bundfældning kan sprøjten rystes forsigtigt, så suspensionen forbliver ensartet. Bank forsigtigt på sprøjten for at fjerne eventuelle synlige bobler og pres dem ud af sprøjten. Det rekonstituerede Signifor er nu klar til **omgående** administration.

**Trin 7**

Signifor må kun gives som dyb intramuskulær injektion.

Klargør injektionsstedet med en spritserviet. Stik kanylen helt ind i den venstre eller højre glutealmuskel i en vinkel på 90° i forhold til huden.

Træk langsomt stemplet tilbage for at kontrollere, at et blodkar ikke er blevet perforeret (skift position, hvis et blodkar er blevet perforeret). Pres langsomt stemplet i bund, indtil sprøjten er tom. Tag nålen ud fra injektionsstedet og aktivér sikkerhedsbeskyttelsen (som vist i trin 8).

**Trin 8**

Aktiver kanylens sikkerhedsbeskyttelse ved hjælp af en af de to viste metoder:

- tryk enten det hængslede stykke af sikkerhedsbeskyttelsen ned mod en hård overflade (figur A),
- eller skub hængslet fremover med fingeren (figur B).

Et hørbart "klik" betyder korrekt aktivering.

Smid straks sprøjten ud i en kanyleboks beregnet til skarpe genstande.

