

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Signifor 0,3 mg raztopina za injiciranje

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

Signifor 0,6 mg raztopina za injiciranje

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

Signifor 0,9 mg raztopina za injiciranje

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje tistih odraslih bolnikov s Cushingovo boleznijo, za katere kirurški poseg ni primeren oziroma pri katerih kirurški poseg ni bil uspešen.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

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

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

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

Prehod z intramuskularne na subkutano obliko zdravila

Kliničnih podatkov glede prehoda z intramuskularne na subkutano obliko pasireotida ni na voljo. Če je takšna zamenjava potrebna, se priporoča interval vsaj 28 dni med zadnjim injiciranjem intramuskularne oblike in prvim injiciranjem subkutane oblike ter začetno odmerjanje subkutane oblike zdravila v odmerku 0,6 mg pasireotida dvakrat dnevno. Bolnika je treba spremljati glede odziva na zdravljenje in prenašanja zdravila in po potrebi prilagoditi odmerjanje.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

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

Starejši bolniki (≥ 65 let)

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Način uporabe

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

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

Za podrobnejša navodila za rokovanje z zdravilom glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Huda okvara jeter (Child Pugh stopnje C).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Metabolizem glukoze

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

Kaže, da je stopnja hiperglikemije višja pri bolnikih s predstopnjo sladkorne bolezni in pri tistih z že ugotovljeno sladkorno boleznijo. Med potekom ključne študije so se vrednosti HbA_{1c} bistveno povečale in nato stabilizirale, niso pa se vrstile na izhodiščno vrednost (glejte poglavje 4.8). Pri

bolnikih, ki so prejeli odmerek 0,9 mg dvakrat na dan, je v več primerih prišlo do prekinitve zdravljenja, z večjo pogostostjo pa so poročali tudi o hudih neželenih dogodkih zaradi hiperglikemije.

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

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

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

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

Jetrni testi

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

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

Dogodki v povezavi s srčnožilnim sistemom

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

ali zdravil za uravnavanje elektrolitskega ravnovesja (glejte tudi poglavje 4.5).

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

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

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

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

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

Hipokortizolizem

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

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

Žolčnik in z njim povezani dogodki

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

Hormoni hipofize

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

Vpliv na plodnost pri ženskah

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

Okvara ledvic

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

Vsebnost natrija

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Predvidene farmakokinetične interakcije, ki bi lahko vplivale na pasireotid

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

Predvidene farmakokinetične interakcije, ki bi lahko vplivale na druga zdravila

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

Predvidene farmakodinamične interakcije

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

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

Zdravila, ki povzročajo bradikardijo

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

Insulin in antidiabetiki

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

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

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

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

Tabelarni pregled neželenih učinkov

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

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

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija
Bolezni endokrinega sistema		adrenalna insuficienca	
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija, sladkorna bolezen	zmanjšan apetit, sladkorna bolezen tipa 2, motena toleranca za glukozo	
Bolezni živčevja		glavobol, omotičnost	
Srčne bolezni		sinusna bradikardija, podaljšanje intervala QT	
Žilne bolezni		hipotenzija	
Bolezni prebavil	diareja, bolečine v trebuhu, navzea	bruhanje, bolečine v zgornjem delu trebuha	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	holelitiaza	holecistitis*, holestaza	
Bolezni kože in podkožja		izpadanje las, srbenje	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija, artralgijska	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcija na mestu injiciranja, utrujenost		
Preiskave	zvišana vrednost glikiranega hemoglobina	zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze, zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze, zvišana vrednost lipaze, zvišana vrednost glukoze v krvi, zvišana vrednost amilaze v krvi, podaljšan protrombinski čas	
* holecistitis vključuje akutni holecistitis			

Opis izbranih neželenih učinkov

Motnje metabolizma glukoze

V študiji faze III pri bolnikih s Cushingovo boleznijo so izmed patoloških laboratorijskih vrednosti 3. stopnje najbolj pogosto poročali o zvišani vrednosti glukoze (pri 23,2 % bolnikov). Pri bolnikih, ki so imeli ob vstopu v študijo normalne vrednosti glukoze v krvi (n=62 v celotni študiji), je bilo povprečno zvišanje vrednosti HbA_{1c} manj izrazito (bolniki, ki so prejeli odmerek 0,6 oziroma

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

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

Bolezni prebavil

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

Reakcije na mestu injiciranja

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

Jetrni encimi

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

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

Encimi trebušne slinavke

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hipofizni in hipotalamični hormoni ter sorodne učinkovine, somatostatin in analogi, oznaka ATC: H01CB05

Mehanizem delovanja

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

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

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

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

Farmakodinamični učinki

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

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

Klinična učinkovitost in varnost

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

zdravila Signifor v 12-mesečnem obdobju zdravljenja.

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

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

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

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

Rezultati

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Študij za vrednotenje biološke uporabnosti pasireotida pri ljudeh niso izvajali.

Porazdelitev

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

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

Biotransformacija

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

Izločanje

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

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

Linearnost in časovna odvisnost

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

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Študij pri pediatričnih bolnikih niso izvajali.

Bolniki z okvaro ledvic

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

Bolniki z okvaro jeter

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

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih s Cushingovo boleznijo so ugotovili, da ima starost vlogo sopspremenljivke. Pri višji starosti so opažali zmanjšan celokupni telesni očistek in povečano farmakokinetično izpostavljenost zdravilu. V preučevanem starostnem okviru od 18 do 73 let je mogoče predvidevati, da bo površina pod krivuljo v stanju dinamičnega ravnovesja za en

odmerni interval 12 ur (AUC_{ss}) v okviru od 86 % do 111 % vrednosti pri tipičnem bolniku v starosti 41 let. To odstopanje je zmerno in mu ne pripisujejo večjega pomena glede na to, da ga opažajo šele pri veliki starostni razliki.

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

Demografski podatki

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

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
vinska kislina
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

