

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Signifor 0,3 mg süstelahus
Signifor 0,6 mg süstelahus
Signifor 0,9 mg süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Signifor 0,3 mg süstelahus

Üks 1 ml ampull sisaldab 0,3 mg pasireotiidi (pasireotiiddiaspartaadina) (*Pasireotidum*).

Signifor 0,6 mg süstelahus

Üks 1 ml ampull sisaldab 0,6 mg pasireotiidi (pasireotiiddiaspartaadina) (*Pasireotidum*).

Signifor 0,9 mg süstelahus

Üks 1 ml ampull sisaldab 0,9 mg pasireotiidi (pasireotiiddiaspartaadina) (*Pasireotidum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Cushingi tõve ravi täiskasvanud patsientidel, kellele kirurgiline ravi ei sobi või on ebaõnnestunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Pasireotiidi soovituslik algannus on 0,6 mg manustatuna kaks korda ööpäevas subkutaanse süstina.

Kaks kuud pärast ravi alustamist Signifor'iga tuleb hinnata kliinilist kasu patsientidele. Patsiendid, kelle vaba kortisooli tase uriinis väheneb olulisel määral, peavad jätkama ravi Signifor'iga nii kaua, kuni see avaldab kasulikku toimet. Annuse suurendamist 0,9 mg-ni võib kaaluda vastavalt ravivastusele juhul, kui patsient talub 0,6 mg annust hästi. Patsientidel, kellel ei ole kahe kuu jooksul Signifor'ile ravivastust tekkinud, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Igal ajal raviperioodi jooksul võib arvatavate kõrvaltoimete tõttu osutada vajalikuks Signifor'i annuse ajutine vähendamine. Annust soovitatakse vähendada 0,3 mg kaupa kaks korda ööpäevas.

Kui Signifor'i annus jäi manustamata, tuleb see manustada järgmisel ettenähtud manustamisajal. Kui annuse manustamine ununes, ei tohi kasutada kahekordset annust.

Üleminek lihasesiseselt manustamiselt subkutaansele manustamisele

Kliinilised andmed puuduvad patsientide üleviimise kohta lihasesiseselt ravimvormilt subkutaanselt manustatavale pasireotiidi ravimvormile. Kui üleviimine on vajalik, on soovitav, et viimase lihasesisesel ja esimesel nahaaluse süste vahe on vähemalt 28 päeva ning nahaaluse süste algannuseks

on 0,6 mg pasireotiidi kaks korda ööpäevas. Patsienti tuleb jälgida ravivastuse ja ravitaluvuse suhtes, edaspidine annuse korrigeerimine võib olla vajalik.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Signifor'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad (≥65-aastased)

Andmeid Signifor'i kasutamise kohta üle 65-aastastel patsientidel on vähe, aga puuduvad tõendid, mille alusel peaks nendel patsientidel annust kohandama (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Child Pugh klass A) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Soovituslik annus mõõduka maksakahjustusega (Child Pugh klass B) patsientidele on 0,3 mg kaks korda päevas (vt lõik 5.2). Maksimaalne soovituslik annus nendele patsientidele on 0,6 mg kaks korda ööpäevas. Signifor'i ei tohiks kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (Child Pugh klass C) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Manustamisviis

Signifor'i peab patsient endale manustama subkutaanse süstimise teel. Arst või muu tervishoiutöötaja peab patsienti juhendama, kuidas Signifor'i subkutaanselt süstida.

Kaks korda järjest ei ole soovitatav samasse kohta süstida. Vältida tuleb põletiku- või ärritusnähtudega kohti. Eelistatud süstekohad subkutaaneks süstimiseks on reie ülemine osa ja kõht (välja arvatud naba või vöökoht).

Täiendav info käsitlemise kohta, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine(te) suhtes.

Raske maksakahjustus (Child Pugh klass C).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Glükoosi ainevahetus

Pasireotiidiga ravitud patsientidel ja tervetel vabatahtlikel on sagedasti teatatud vere glükoosisalduse muutustest. Pasireotiidi kliinilistes uuringutes osalenud isikutel täheldati hüperglükeemiat ja harvem hüpoglükeemiat (vt lõik 4.8).

Hüperglükeemia tase oli kõrgem diabeedieelses seisundis või kindlakstehtud diabeediga patsientidel. Pilootuuringu käigus HbA₁ tasemed suurenesid märgatavalt ja stabiliseerusid, kuid ei normaliseerunud algväärtuste juurde (vt lõik 4.8). Patsientidel, keda raviti päevase annusega 0,9 mg kaks korda päevas, esines rohkem ravi katkestamise juhte ja teatati rohkem hüperglükeemiaga seotud tõsistest kõrvaltoimetest.

Hüperglükeemia teke on tõenäoliselt seotud insuliini (eriti pärast ravimi manustamist) ja inkretiinhormoonide (st glükagoonilaadne peptiid-1 [GLP-1] ja glükoosist sõltuv insulino tropne polüpeptiid [GIP]) eritumise vähenemisega.

Enne ravi alustamist pasireotiidiga tuleb hinnata patsiendi glükeemilist seisundit (tühja kõhu plasma glükoositase/hemoglobiin A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]). Ravi ajal tuleb FPG/HbA_{1c} taset jälgida vastavalt kehtivale juhendile. Patsient peab oma vere glükoositaset mõõtma ja/või tühja kõhu plasma glükoositaset tuleb mõõta esimese kahe kuni kolme kuu jooksul iganädalaselt ja seejärel regulaarselt vastavalt kliinilisele vajadusele, aga ka esimesel kahel kuni neljal nädalal pärast igat annuse suurendamist. Lisaks tuleb jälgida tühja kõhu plasma glükoositaset 4 nädalat ja HbA_{1c} 3 kuud pärast ravi lõppu.

Kui patsiendil tekib ravi ajal Signifor'iga hüperglükeemia, on soovitatav alustada või kohandada diabeediravi vastavalt hüperglükeemia ravijuhistele. Kui kontrollimatu hüperglükeemia vaatamata nõuetekohasele ravile ei taandu, tuleb Signifor'i annust vähendada või ravi Signifor'iga katkestada (vt ka lõik 4.5).

Turuletulekujärgselt on teatatud ravi ajal Signiforiga ketoatsidoosi juhtudest eelneva diabeedi ja diabeedita patsientidel. Tõsisele metaboolsele atsidoosile viitavate nähtude ja sümptomitega patsiente tuleb ketoatsidoosi suhtes hinnata hoolimata diabeedi anamneesist.

Halva glükeemilise kontrolliga patsientidel (st HbA_{1c} väärtused on diabeediravi ajal >8%) peab diabeedi ravi ja jälgimine olema tõhustatud enne pasireotiidiravi alustamist ja selle ajal.

Maksatestitid

Pasireotiidiga ravitud patsientidel täheldati sageli kergelt mööduvat aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist. Samuti on harvadel juhtudel täheldatud samaaegsetalaniini aminotransferaasi (ALAT) suuremat kui 3 x ULN (normi ülemine piir) aktiivsuse suurenemist ja bilirubiini suuremat kui 2 x ULN taseme tõusu (vt lõik 4.8). Maksafunktsiooni jälgimine on soovitatav enne pasireotiidiga ravi alustamist ja ravi ajal pärast esimest, teist, neljandat, kaheksandat ja kaheteistkümnendat nädalat. Seejärel tuleb maksafunktsiooni jälgida vastavalt kliinilisele näidustusele.

Patsiente, kellel esineb transaminaaside tõus, tuleks leiu kinnitamiseks jälgida teise maksafunktsiooni hindamiskriteeriumi järgi. Kui leid on kinnitatud, tuleks patsiendil jätkata sagedast maksafunktsiooni jälgimist, kuni väärtused naasevad ravieelsele tasemele. Ravi pasireotiidiga tuleks lõpetada, kui patsiendil tekib kollatõbi või muud nähud, mis viitavad kliiniliselt olulisele maksafunktsiooni häirele, püsiva ASAT (aspartaadi aminotransferaas) või ALAT tõusu korral 5 x ULN või rohkem või kui suurem kui 3 x ULN ALAT või ASAT tõus esineb samaaegselt suurema kui 2 x ULN bilirubiini taseme tõusuga. Pasireotiidiravi lõpetamise järgselt tuleks patsiente jälgida kuni analüüsides normaliseerumiseni. Ravi ei tohiks uuesti alustada.

Kardiovaskulaarsüsteemiga seotud tüsistused

Seoses pasireotiidi kasutamisega on registreeritud bradükardia esinemist (vt lõik 4.8). Patsiente, kellel on südamehaigus ja/või esinevad bradükardia riskitegurid nagu näiteks kliiniliselt oluline bradükardia või äge müokardi infarkt anamneesis, raske astme südameblokaad, kongestiivne südamepuudulikkus (NYHA III või IV klass), ebastabiilne stenokardia, püsiv ventrikulaarne tahhükardia ja ventrikulaarne fibrillatsioon, on soovitatav hoolikalt jälgida. Vajalikuks võib osutada selliste ravimite nagu näiteks beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid või elektrolüütide tasakaalu reguleerivate ravimite annuse kohandamine (vt ka lõik 4.5).

Kahes erinevas tervetel vabatahtlikel teostatud uuringus näidati, et pasireotiid pikendas QT-intervalli EKG-s. Selle pikenemise kliiniline olulisus on teadmata.

Cushingi tõvega patsientidel teostatud kliinilistes uuringutes täheldati 201 patsiendist kahel QTcF väärtust >500 msek. Need episoodid olid sporaadilised ja esinesid ühe korra ilma, et oleks täheldatud kliinilisi tagajärgi. *Torsade de pointes* episoodide ei täheldatud ei eelnimetatud uuringutes ega teiste patsiendipopulatsioonidega teostatud kliinilistes uuringutes.

Pasireotiidi tuleb ettevaatusega kasutada ning kasu ja riski suhet hoolikalt kaaluda patsientidel, kellel esineb QT-intervalli pikenemise oluline risk järgmistel põhjustel:

- kongenitaalne pika QT sündroom;
- kontrollimatu või oluline südamehaigus, sealhulgas hiljutine müokardi infarkt, kongestiivne südamepuudulikkus, ebastabiilne stenokardia või kliiniliselt oluline bradükardia;
- antiarütmikumide või teiste ainete võtmine, mis teadaolevalt põhjustavad QT-intervalli pikenemist (vt lõik 4.5).
- hüpokaleemia ja/või hüpomagneseemia.

Ravi toimet QTc-intervallile tuleks jälgida ja enne ravi alustamist Signifor'iga, üks nädal pärast ravi alustamist ning seejärel tuleks vastavalt kliinilisele vajadusele teostada EKG. Hüpokaleemiat ja/või hüpomagneseemiat tuleb enne Signifor'i manustamist korrigeerida ja patsienti ravi ajal regulaarselt jälgida.

Hüpokortisolism

Ravi Signifor'iga kutsub Cushingi tõvega patsientidel esile adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) eritumise kiire pärssimise. AKTH eritumise kiire ja täielik või peaaegu täielik pärssimine võib põhjustada kortisooli taseme langust vereringes ja võimalikku lühiajalist hüpokortisolismi/hüpoadrenalismi.

Seetõttu peab patsiente teavitama hüpokortisolismi nähtudest ja sümptomitest (nt nõrkus, väsimus, anoreksia, iiveldus, oksendamine, hüpotensioon, hüperkaleemia, hüponatreemia, hüpopglükeemia) ja neid nende esinemise osas jälgima. Dokumenteeritud hüpokortisolismi korral võib vajalikuks osutuda ajutine asendusravi eksogeensete steroididega (glükokortikoididega) ja/või Signifor'i annuse vähendamine või ravi katkestamine.

Sapipõis ja sellega seotud tüsistused

Kolelitiaas (sapikivid) on somatostatiini analoogide pikaajalise kasutamisega kaasnev tuntud kõrvaltoime, mida on sageli registreeritud ka pasireotiidi kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgselt on Signifor'i võtvatel patsientidel teatatud sapiteede põletiku juhtudest, millest enamuse registreeriti sapikivide tüsistusena. Seetõttu on soovitatav enne ravi alustamist ja ravi ajal Signifor'iga iga 6–12 kuu tagant teostada sapipõie ultraheliuuring. Sapikivide esinemine Signifor'iga ravitavatel patsientidel on enamasti asümptomaatiline; sümptomaatiliste sapikivide ravi tuleb teostada vastavalt kliinilisele praktikale.

Hüpopüüsihormoonid

Kuna pasireotiid imiteerib farmakoloogiliselt somatostatiini, siis ei saa välistada, et lisaks AKTH-le pärsib ravim ka teiste hüpopüüsihormoonide eritumist. Seetõttu tuleks kaaluda hüpopüüsi funktsiooni (nt TSH/vaba T₄, kasvuhormoon/IGF-1) mõõtmist enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal Signifor'iga vastavalt kliinilisele vajadusele.

Toime naiste viljakusele

Seerumi kortisoolisisalduse vähenemisest või normaliseerumisest saadav terapeutiline kasu võib olla viljakuse taastumine Cushingi tõvega naistel. Fertilses eas naistel on soovitatav Signifor-ravi ajal kasutada sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel tuleb Signifor'i kasutada ettevaatusega, sest ravimi vaba fraktsioon võib olla suurenenud (vt lõik 5.2).

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Eeldatavad farmakokineetilised koostoimed, mis mõjutavad pasireotiidi toimet

P-gp inhibiitori verapamiili mõju subkutaanselt manustatud pasireotiidi farmakokineetikale uuriti ravimite koostoime uuringus tervetel vabatahtlikel. Pasireotiidi farmakokineetika (ekspositsiooni määras või kiiruses) ei täheldatud muutusi.

Eeldatavad farmakokineetilised koostoimed, mis mõjutavad teiste ravimite toimet

Pasireotiid võib vähendada tsüklosporiini suhtelist biosaadavust. Pasireotiidi ja tsüklosporiini samaaegsel manustamisel võib terapeutilise taseme säilitamiseks vajalikuks osutuda tsüklosporiini annuse kohandamine.

Eeldatavad farmakodünaamilised koostoimed

Ravimid, mis pikendavad QT-intervalli

Pasireotiidi tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellele manustatakse samaaegselt ravimeid, mis pikendavad QT-intervalli, nagu näiteks Ia klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, prokaiinamiid, disopüramiid), III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, dronedaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid), teatud antibakteriaalsed ravimid (intravenoosne erütromütsiin, pentamidiini süstid, klaritromütsiin, moksifloksatsiin), teatud antipsühhootikumid (nt kloorpromasiin, tioridasiin, flufenasiin, pimosiid, haloperidool, tiapriid, amisulpriid, sertindool, metadoon), teatud antihistamiinid (nt terfenadiin, astemisool, misolastiin), malaariavastased ravimid (nt klorokviin, halofantriin, lumefantriin), teatud seenevastased ravimid (ketokonasool, välja arvatud šampoonina) (vt ka lõik 4.4).

Bradükardiat põhjustavad ravimid

Patsientidel, kes saavad pasireotiidi samaaegselt bradükardiliste ravimitega nagu näiteks β -blokaatorid (nt metoprolool, karteolool, propranolool, sotalool), atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorid (nt rivastigmiin, füsostigmiin), teatud kaltsiumikanali blokaatorid (nt verapamiil, diltiaseem, bepridiil) ja teatud antiarütmikumid, on eriti ravi alguses soovitatav jälgida südame löögisagedust (vt ka lõik 4.4).

Insuliin ja diabeediravimid

Pasireotiidiga koosmanustamise korral võib vajalikuks osutuda insuliini ja diabeediravimite (nt metformiin, liraglutiid, vildagliptiin, nategliniid) annuste kohandamine (vähendamine või suurendamine, vt ka lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Pasireotiidi kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Pasireotiidi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas pasireotiid/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad andmed rottidel on näidanud, et pasireotiid eritub piima (vt lõik 5.3). Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Signifor'iga ravi ajal.

Fertiilsus

Rottidel teostatud uuringutes on täheldatud toimet emaste rottide reproduktiivnäitajatele (vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas inimestele on need toimed kliiniliselt olulised.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Signifor võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb juhendada olema autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel ettevaatlik, kui nad tunnevad Signifor'i ravi ajal väsimust, pearinglus või peavalu.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

II ja III faasi uuringutes manustasid Signifor'i kokku 201 Cushingi tõvega patsienti. Signifor'i ohutusprofiil vastas somatostatiini analoogide klassi omale, välja arvatud hüpokortisolismi esinemise ja hüperglükeemia ulatuse osas.

Alljärgnevalt esitatud andmed põhinevad 162 Cushingi tõvega patsiendil, kes manustasid Signifor'i III faasi uuringus. Uuringu alguses randomiseeriti patsiendid rühmadesse, kus manustati kaks korda ööpäevas kas 0,6 mg või 0,9 mg Signifor'i. Patsientide keskmine vanus oli umbes 40 aastat ja enamus patsientidest (77,8%) olid naised. Enamikul (83,3%) patsientidest oli püsiv või korduv Cushingi tõbi ja mõlemas ravirühmas oli väike osa ($\leq 5\%$) patsiente eelnevalt saanud hüpofüüsi kiiritusravi. Keskmine ravi kestus esmase efektiivsus- ja ohutusanalüüsi teostamisel oli 10,37 kuud (0,03...37,8), kusjuures 66,0% patsientidest sai ravi vähemalt 6 kuud.

1. ja 2. astme kõrvaltoimeid registreeriti 57,4% patsientidest. 3. astme kõrvaltoimeid täheldati 35,8% ja 4. astme kõrvaltoimeid 2,5% patsientidest. 3. ja 4. astme kõrvaltoimed olid peamiselt seotud hüperglükeemiaga. Kõige sagedamad kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq 10\%$) olid diarröa, iiveldus, kõhuvalu, kolelitiaas, süstekohareaktsioonid, hüperglükeemia, diabeet, väsimus ja glükohemoglobiini taseme tõus.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul

Tabelis 1 on esitatud enne analüüsitähtaega registreeritud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt MedDRA-organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed järjestatud esinemissageduse järgi. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 Kõrvaltoimed Cushingi tõvega patsientidel III faasi uuringus ja turuletulekujärgselt

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			Aneemia	
Endokriinsüsteemi häired		Neerupealiste puudulikkus		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperglükeemia, diabeet	Söögiisu vähenemine, 2. tüüpi melliitdiabeet, glükoositaluvuse vähenemine		Diabeetiline ketoatsidoos
Närvisüsteemi häired		Peavalu, pearinglus		
Südame häired		Siinusbradükardia, QT aja pikenemine		
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon		
Seedetrakti häired	Diarröa, kõhuvalu, iiveldus	Oksendamine, ülakõhuvalu		
Maksa ja sapiteede häired	Kolelitiias	Koletsüstiit*, kolestaas		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Alopeetsia, sügelus		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia, artralgia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha reaktsioonid, väsimus			
Uuringud	Glükohemoglobiini taseme tõus	γ -glutamüültransferaasi taseme tõus,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaaminotransferaasi tõus, lipaasi taseme tõus, vere glükoosisalduse suurenemine, vere amülaasitaseme tõus, protrombiini aja pikenemine		

* Koletsüstiidi hulka kuulub äge koletsüstiit.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Glükoosi ainevahetuse häired

Glükoositaseme tõusu registreeriti Cushingi tõvega patsientidel teostatud III faasi uuringus kõige sagedamini 3. astme kõrvalekaldena laborianalüüside tulemustes (23,2% patsientidest). Keskmine HbA_{1c} tõus oli patsientidel, kelle glükeemilised näitajad olid uuringu alguses normaalsed (kokku n=62; st 0,6 ja 0,9 mg kaks korda ööpäevas manustanud rühmades vastavalt 5,29% ja 5,22% uuringu alguses ning 6,50% ja 6,75% 6. kuul) väiksem kui eel-diabeediga patsientidel (st kokku n=38; 5,77% ja 5,71% uuringu alguses ning 7,45% ja 7,13% 6. kuul) või diabeediga patsientidel (st kokku n=54; 6,50% ja 6,42% uuringu alguses ning 7,95% ja 8,30% 6. kuul). Keskmine tühja kõhu plasma glükoositaseme enamasti tõusis esimesel ravikuul, kuid järgnevatel kuudel langes ning stabiliseerus. 28 päeva jooksul pärast pasireotiidiravi lõpetamist tühja kõhu plasma glükoositaseme ja HbA_{1c} väärtused üldjuhul langesid, kuid ei langenud alla uuringu alguses mõõdetud väärtuste. Pikaajalise järeluuringu

andmed ei ole kättesaadavad. Patsientidel, kellel uuringu alguses mõõdetud HbA_{1c} oli $\geq 7\%$ või kes võtsid enne randomiseerimist diabeediravimeid, olid tühja kõhu plasma glükoositaseme ja HbA_{1c} väärtuste keskmised muutused enamasti suuremad. Hüperglükeemia ja diabeedi tõttu katkestas uuringu vastavalt 5 (3,1%) ja 4 (2,5%) patsienti. Signifor'i kasutamisel on teatatud ühest ketoosi ja ühest ketoatsidoosi juhtumist.

Signifor'iga ravitavatel patsientidel on soovitatav jälgida vere glükoositaset (vt lõik 4.4).

Seedetrakti häired

Signifor'i kasutamisel registreeriti sageli seedetrakti häireid. Enamasti oli tegemist kergemate reaktsioonidega, mis ei vajanud sekkumist ja taandusid ravi jätkamisel.

Süstekoha reaktsioonid

III faasi uuringus registreeriti süstekoha reaktsioone 13,6% Cushingi tõvega patsientidest. Süstekoha reaktsioone registreeriti ka teistel populatsioonidel teostatud kliinilistes uuringutes. Kõige sagedamini esinenud reaktsioonidena registreeriti paikset valu, erüteemi, hematoomi, verejooksu ja sügelust. Need reaktsioonid taandusid iseenesest ja ei vajanud sekkumist.

Maksaensüümid

Somatostatiini analoogide kasutamisel on registreeritud maksaensüümide aktiivsuse lühiajalist tõusu, mida täheldati ka patsientidel, kes manustasid kliinilistes uuringutes pasireotiidi. Maksaensüümide aktiivsuse tõus oli enamasti asümptomaatiline, kergekujuline ja taandus ravi jätkamisel. Harvadel juhtudel on märgatud samaaegset ALAT aktiivsuse tõusu, mis on suurem kui 3 x ULN ja bilirubiini taseme tõusu, mis on suurem kui 2 x ULN. Kõik need juhud tekkisid kümne päeva jooksul Signifor'iga ravi alustamisest. Patsiendid paranesid ilma kliiniliste tagajärgedeta ja maksafunktsiooni testide tulemused langesid pärast ravi lõpetamist algtasemele.

Enne ravi alustamist Signifor'iga ja ravi ajal on soovitatav mõõta maksafunktsiooni näitajaid vastavalt kliinilisele vajadusele (vt lõik 4.4).

Pankrease ensüümid

Kliinilistes uuringutes pasireotiidi manustanud patsientidel täheldati lipaasi ja amülaasi taseme asümptomaatilist tõusu. Taseme tõus oli enamasti vähene, mis taandus ravi jätkamisel. Pankreatiit on somatostatiini analoogide kasutamisega kaasnev võimalik kõrvaltoime, kuna kolelitiaas ja äge pankreatiit on omavahel seotud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervetele vabatahtlikele on manustatud kuni 2,1 mg kaks korda ööpäevas, mille korral täheldati kõrvaltoimena väga sageli diarröa esinemist.

Üleannustamise korral on soovitatav alustada patsiendi kliinilisele seisundile vastavat nõuetekohast toetavat ravi ja jätkata seda kuni sümptomite taandumiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Ajuripatsi- ja hüpotaalamusehormoonid ja nende analoogid, somatostatiin ja selle analoogid, ATC-kood: H01CB05

Toimemehhanism

Pasireotiid on tsükloheksapeptiid, mis on süstitav somatostatiini analoog. Sarnaselt looduslike peptiidhormoonide somatostatiin-14 ja somatostatiin-28 (tuntud ka kui somatotropiini vabanemist inhibeeriv faktor [SRIF]) ja teiste somatostatiini analoogidega, avaldab pasireotiid oma farmakoloogilist toimet somatostatiinireseptoritega seostumise teel. Tuntakse viit inimese somatostatiinireseptori alatüüpi: hsst1, 2, 3, 4 ja 5. Normaalses füsioloogilistes tingimustes ekspresseeritakse neid retseptori alatüüpe erinevates kudedes. Somatostatiini analoogid seostuvad hsst retseptoritega erineva tugevusega (vt Tabel 2). Pasireotiid seostub viiest hsst alatüübist kõrge afiinsusega nelja alatüübiga.

Tabel 2 Somatostatiini (SRIF-14), pasireotiidi, oktreotiidi ja lanreotiidi seostumisafiinsused inimese somatostatiini retseptori viie alatüübiga (hsst1-5)

Ühend	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatiin (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasireotiid	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1000	0,16±0,01
Oktreotiid	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1000	6,3±1,0
Lanreotiid	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Tulemused tähistavad IC₅₀ väärtusi nmol/l, keskmine ± keskmise standardviga.

Farmakodünaamilised toimed

Somatostatiini retseptoreid ekspresseeritakse paljudes kudedes, eriti kõrge on ekspressioon neuroendokriinsetes kasvajates, kus kasvajakude eritab ülemäärasel hulgal hormoone, nagu näiteks AKTH-d Cushingi tõve korral.

In vitro uuringud on näidanud, et Cushingi tõvega patsientide kortikotroopsetes kasvajakudedes on kõrge hsst5 ekspressioonitase, samas kui teisi retseptori alatüüpe ei ekspresseerita või ekspresseeritakse vähesel määral. Pasireotiid seostub AKTH-d tootvates kortikotroopsetes adenoomi rakkudes viiest hsst retseptorist neljaga ja aktiveerib need, eriti hsst5, pärssides sel teel AKTH eritumist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Signifor'i erinevate annuste ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks teostati mitmekeskuseline randomiseeritud III faasi uuring, kus 12 kuu jooksul raviti Cushingi tõvega patsiente, kelle haigus oli püsiv või korduv, või *de novo* haigusega patsiente, kelle puhul oli operatsioon vastunäidustatud või kes keeldusid operatsioonist.

Uuringusse kaasati 162 patsienti, kellel uuringu alguses oli mõõdetud vaba kortisooli tase uriinis >1,5 x ULN, kes randomiseeriti 1:1 ravirühmadesse ja kellele manustati kaks korda ööpäevas subkutaanselt kas 0,6 või 0,9 mg Signifor'i. Pärast 3 kuud kestnud ravi jätkasid patsiendid, kellel keskmine 24-tunni vaba kortisooli tase uriinis oli ≤2 x ULN ja väiksem uuringu alguses mõõdetud väärtusest või sellega võrdne pimeuuringus ravi neile randomiseeritud annusega 6. kuu lõpuni. Patsiendid, kes ei vastanud nendele kriteeriumitele, jätkasid ravi avatud uuringus, kus manustatavat annust suurendati 0,3 mg võrra. Pärast uuringu esimest 6 kuud alustasid patsiendid täiendavat 6-kuulist avatud raviperioodi. Kui ravivastust 6 kuuga ei saavutatud või kui ravivastus avatud raviperioodi jooksul ei püsinud, võidi manustatavat annust suurendada 0,3 mg võrra. Talumatuse korral võis mis tahes ajal manustatavat annust 0,3 mg kaupa vähendada.

Esmane tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kellel keskmine 24-tunni vaba kortisooli tase uriinis normaliseerus (UFC ≤ ULN) pärast 6-kuulist ravi ja kellel ei olnud selle aja jooksul vaja annust suurendada (võrreldes randomiseeritud annusega). Teisesed tulemusnäitajad olid muuhulgas muutused järgmistes näitajates võrreldes uuringu algusega: 24-tunni vaba kortisooli tase uriinis, plasma AKTH,

seerumi kortisoolitase ning Cushingi tõve kliinilised nähud ja sümptomid. Kõik analüüsid teostati randomiseeritud annuserühmade tulemuste põhjal.

Uuringu alguse demograafilised näitajad olid kahe randomiseeritud annuserühma vahel hästi tasakaalustatud ja vastasid haiguse epidemioloogiale. Patsientide keskmine vanus oli umbes 40 aastat ja enamus patsientidest (77,8%) olid naised. Enamikul (83,3%) patsientidest oli püsiv või korduv Cushingi tõbi ja mõlemas ravirühmas oli väike osa ($\leq 5\%$) patsiente eelnevalt saanud hüpopüüsi kiiritusravi.

Uuringu algnäitajad olid kahe randomiseeritud annuserühma vahel sarnased, välja arvatud oluline erinevus uuringu alguses mõõdetud 24-tunni vaba kortisooli keskmine tase uriinis (1156 nmol/24 h kaks korda ööpäevas 0,6 mg manustanud rühmas ja 782 nmol/24 h kaks korda ööpäevas 0,9 mg manustanud rühmas; normväärtuste vahemik 30...145 nmol/24 h).

Tulemused

6. kuu lõpuks oli keskmine vaba kortisooli tase uriinis normaliseerunud 14,6% (95% usaldusvahemik 7,0...22,3) ja 26,3% (95% usaldusvahemik 16,6...35,9) patsientidest, kes randomiseeriti vastavalt kaks korda ööpäevas 0,6 mg ja 0,9 mg pasireotiidi saavasse rühma. Uuringus saavutati esmane efektiivsuse eesmärk 0,9 mg rühmas, kuna 95% usaldusvahemiku alumine piir oli suurem kui enne uuringu alustamist kindlaks määratud 15% piir. 0,9 mg rühmas tundus ravivastus olevat tugevam patsientidel, kellel uuringu alguses mõõdetud keskmine vaba kortisooli tase uriinis oli madalam. Ravivastusega patsientide osakaal 12. kuul oli võrreldav 6. kuu näitajatega, kusjuures 0,6 mg ja 0,9 mg pasireotiidi rühmades olid need näitajad vastavalt 13,4% ja 25,0%.

Teostati täiendav efektiivsusanalüüs, milles patsiendid jaotati kolme ravivastuse kategooriasse, sõltumata annuse suurendamisest 3. kuul: Täielikult kontrollitud (vaba kortisooli tase uriinis $\leq 1,0 \times \text{ULN}$), osaliselt kontrollitud (vaba kortisooli tase uriinis $>1,0 \times \text{ULN}$, kuid vaba kortisooli tase uriinis vähenes uuringu algusega võrreldes $\geq 50\%$) või kontrollimatu (vaba kortisooli tase uriinis vähenenud $<50\%$). Patsiente, kellel oli 6. kuul kas täielikult või osaliselt kontrollitud keskmine vaba kortisooli tase uriinis, oli 34% ja 41% vastavalt 0,6 mg ja 0,9 mg rühmas. Patsientidel, kellel nii 1. kuul 2. kuul, oli vaba kortisooli tase kontrollimatu, puudub suure tõenäosusega (90%) ravivastus ka 6. ja 12. kuul.

Mõlemas annuserühmas vähendas Signifor ühe ravikuu jooksul keskmist vaba kortisooli taset uriinis, saavutatud raviefekt säilis edasise ravi jooksul.

Uuringu algväärtustega võrreldes oli vähenenud keskmine ja mediaan uriini vaba kortisooli tase 6. ja 12. kuul (vt tabel 3). Mõlemas annuserühmas täheldati igas ajapunktis ka plasma AKTH taseme vähenemist.

Tabel 3 Uriini vaba kortisooli keskmise taseme ja mediaani muutus uuringu alguse väärtustega võrreldes randomiseeritud annuserühmades 6. ja 12. kuul

		0,6 mg pasireotiidi kaks korda ööpäevas muutus, % (n)	0,9 mg pasireotiidi kaks korda ööpäevas muutus, % (n)
Uriini vaba kortisooli keskmise taseme muutus (% uuringu alguse väärtusest)	6. kuu	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	12. kuu	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Uriini vaba kortisooli taseme mediaani muutus (% uuringu alguse väärtusest)	6. kuu	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	12. kuu	-67,6 (37)	-62,4 (35)

* Sisaldab ühe patsiendi tulemusi, mis hälbisid tugevalt ja mille protsentuaalne muutus uuringu alguse tasemega võrreldes oli +542,2%.

Mõlemas annuserühmas täheldati 6. kuul istuvas asendis mõõdetud süstoolse ja diastoolse vererõhu, kehamassiindeksi ja üldkolesterooli taseme alanemist. Nende näitajate üldine vähenemine esines patsientidel, kellel oli uriini vaba kortisooli tase täielikult ja osaliselt kontrollitud, kuid oli enamasti suurem patsientidel, kellel vaba kortisooli tase uriinis oli normaliseerunud. 12. kuul täheldati sarnast suundumust.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Signifor'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hüpopüüsisist sõltuva Cushingi tõve, hüpopüüsaarse AKTH liigproduktiooni ja hüpopüüsisist sõltuva hüperadrenokortitsismi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tervetel vabatahtlikel imendus pasireotiid kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutati 0,25...0,5 tunniga. C_{max} ja AUC on pärast ühekordset ja korduvat manustamist annusest ligikaudu sõltuvad.

Pasireotiidi biosaadavuse hindamiseks inimestel ei ole uuringuid läbi viidud.

Jaotumine

Tervetel vabatahtlikel jaotus pasireotiid hästi ja näiv jaotusruumala oli suur ($V_z/F > 100$ liitrit). Vererakkude ja plasma vaheline jaotumine sõltus kontsentratsioonist, mis näitab, et pasireotiid paikneb peamiselt plasmas (91%). Plasmavalkudega seondumine on mõõdukas (88%) ja ei sõltu kontsentratsioonist.

In vitro andmetele tuginedes on pasireotiid tõenäoliselt ravimeid rakust välja transportiva P-gp (P-glükoproteiin) substraat. *In vitro* andmetele tuginedes ei ole pasireotiid ravimeid rakust välja transportiva BCRP (rinnanäärmevähi resistentsusvalk) ega sisse transportivate OCT1 (orgaaniliste kationide transporter 1), OATP (orgaanilisi anioone transportiv polüpeptiid) 1B1, 1B3 ega 2B1 substraat. Terapeutilistes annustes ei ole pasireotiid ka UGT1A1 (uridiindifosfaatglükuronüültransferaas), OATP 1B1 ega 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 (multiresistentsusega seotud proteiin 2) ega BSEP (sapisoola eksportpump) inhibiitor.

Biotransformatsioon

Pasireotiid on metaboolselt stabiilne ja *in vitro* andmed näitavad, et pasireotiid ei ole ühegi peamise CYP450 ensüümi substraat, inhibiitor ega indutseerija. Tervetel vabatahtlikel leidis pasireotiidi peamiselt muutumatu vormina plasmas, uriinis ja väljaheites.

Eritumine

Pasireotiid elimineeritakse peamiselt maksa (sapierituse) kaudu ja vähesel määral neerude kaudu. Vabatahtlikel teostatud ADME-uuringus tuvastati esimese 10 päeva jooksul pärast manustamist muutumatul kujul $55,9 \pm 6,63\%$ radioaktiivsest annusest, sealhulgas $48,3 \pm 8,16\%$ radioaktiivsusest oli väljaheites ja $7,63 \pm 2,03\%$ uriinis.

Pasireotiidil on madal kliirens (CL/F on tervetel vabatahtlikel $\sim 7,6$ liitrit/h ja Cushingi tõvega patsientidel $\sim 3,8$ liitrit/h). Arvutuslik eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on tervetel vabatahtlikel hinnanguliselt 12 tundi.

Lineaarsus ja ajaline sõltuvus

Cushingi tõvega patsientidel oli pasireotiidi farmakokineetika annusevahemikus 0,3...1,2 mg kaks

korda ööpäevas lineaarne ja ajast sõltumatu. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et Cushingi tõvega patsientidel saavutatakse 90% püsiseisundi C_{max} ja AUC vastavalt 1,5 ja 15 päevaga.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Lastel ei ole uuringuid läbi viidud.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukliirensil on väike osa pasireotiidi eliminatsioonis. Kliinilises uuringus, kus neerukahjustusega patsientidel kasutati pasireotiidi ühekordset subkutaanset 900 mikrogrammist annust, ei täheldatud kerge, mõõduka või raske neerukahjustuse ega lõppstaadiumis neeruhaiguse korral olulist toimet pasireotiidi kogekspositsioonile plasmas. Võrreldes kontrollrühmaga suurenes neerukahjustusega patsientidel pasireotiidi vaba fraktsioon plasmas ($AUC_{inf,u}$) (kerge: 33%, mõõdukas: 25%, raske: 99%, lõppstaadiumi neeruhaigus: 143%).

Maksakahjustusega patsiendid

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass A, B ja C) teostatud kliinilises uuringus täheldati mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass B ja C) statistiliselt olulisi erinevusi. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel suurenes AUC_{inf} vastavalt 60% ja 79%, C_{max} suurenes vastavalt 67% ja 69% ning CL/F vähenes vastavalt 37% ja 44%.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Cushingi tõvega patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis leiti, et vanus on üks muutujatest. Kõrgema vanuse korral on täheldatud aeglasemat kogu kliirensit ja plasmataseme suurenemist. Uuritud vanusevahemikus 18...73 aastat on püsiseisundi AUC ühe 12-tunnise annustamisvahemiku jooksul (AUC_{ss}) eeldatavasti vahemikus 86% kuni 111% võrreldes tüüpilise 41 aastase patsiendiga. See muutus on mõõdukas ja selle olulisust loetakse väikseks arvestades suurt uuritavate vanusevahemikku.

Andmed vanemate kui 65 aastaste Cushingi tõvega patsientide kohta on piiratud, kuid puuduvad viited ohutuse ja efektiivsuse suhtes kliiniliselt olulisele erinevusele nooremate patsientidega võrreldes.

Demograafia

Signifor'i populatsiooni farmakokineetilised analüüsid näitasid, et rass ja vanus ei mõjuta farmakokineetilisi näitajaid.

Cushingi tõvega patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis leiti, et kehakaal on üks muutujatest. Vahemikus 60...100 kg väheneb AUC_{ss} kehakaalu suurenemisega eeldatavasti umbes 27%, mida loetakse mõõdukaks ja selle kliinilist olulisust väikseks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised ohutusuuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Enamik kroonilise toksilisuse uuringutes täheldatud leidudest olid pöörduvad ja põhjustatud pasireotiidi farmakoloogiast. Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid ainult annuste korral, mis olid palju suuremad inimeste maksimaalsetest annustest, et need olid kliiniliselt väheolulised.

Pasireotiid ei olnud *in vitro* ega *in vivo* testides genotoksiline.

Rottidel ja transgeensetel hiirtel teostatud kartsinogeensuse uuringutes ei täheldatud kartsinogeenset toimet.

Pasireotiid ei mõjutanud isaste rottide fertiilsust, aga nagu pasireotiidi farmakoloogia põhjal eeldada võis, esinesid emastel rottidel tsüklihäired või ovulatsiooni ärajäämine ning kollaskeha ja pesastumiskohtade arvu vähenemine. Rottidel ja küülikutel täheldati embrüotoksilisust annuste korral,

mis põhjustasid toksilisust emasloomadele, kuid teratogeenset toimet ei täheldatud. Rottide pre- ja postnataalses uuringus ei avaldanud pasireotiid toimet poegimistegevusele ega poegimisele, aga pidurdas kergelt kõrvalesta eraldumise arengut ja vähendas järglaste kehakaalu.

Kättesaadavad toksikoloogilised andmed loomadel näitavad, et pasireotiid eritub piima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Viinhape
Naatriumhüdroksiid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitu I tüüpi klaasist lõikekohaga ampull, mis sisaldab 1 ml lahust.

Iga ampull on pakendatud pappalusesse, mis on pakitud väliskarpi.

Pakendis on 6 ampulli või mitmikpakendis on 18 (3 x 6), 30 (5 x 6) või 60 (10 x 6) ampulli.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Signifor'i süstelahus ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi ja peab olema selge ja värvitu. Kui lahus ei ole selge või sisaldab osakesi, ei tohi Signifor'i kasutada.

Teave kasutamishuuste kohta on pakendi infolehe lõpus lõigus "Kuidas Signifor'i süstida".

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. aprill 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. november 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Signifor 10 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Signifor 20 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Signifor 30 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Signifor 40 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Signifor 60 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Signifor 10 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab 10 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoaadina) (*Pasireotidum*).

Signifor 20 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab 20 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoaadina) (*Pasireotidum*).

Signifor 30 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab 30 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoaadina) (*Pasireotidum*).

Signifor 40 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab 40 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoaadina) (*Pasireotidum*).

Signifor 60 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab 60 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoaadina) (*Pasireotidum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensiooni pulber ja lahusti (süstesuspensiooni pulber).

Pulber: kergelt kollakas kuni kollakas pulber.

Lahusti: selge, värvitu kuni kergelt kollakas või kergelt pruunikas lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Akromegaalia ravi täiskasvanud patsientidel, kellele kirurgiline ravi ei sobi või ei ole toimunud või kui mõne teise somatostatiini analoogiga ei ole saavutatud piisavat kontrolli seisundi üle.

Cushingi tõve ravi täiskasvanud patsientidel, kellele kirurgiline ravi ei sobi või on ebaõnnestunud.

60 mg ravimtügevust võib kasutada ainult akromegaalia raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Akromegaalia

Pasireotiidi soovituslik algannus akromegaalia raviks on 40 mg iga 4 nädala järel.

Annust võib tõsta maksimaalselt kuni 60 mg-ni patsientidel, kellel kasvuhormooni (KH) ja/või

insuliinisarnase kasvutegur I (IGF-I) tase ei ole täielikult kontrolli all pärast 3 kuud kestnud ravi 40 mg Signifor'iga.

Arvatavate kõrvaltoimete või liiga tugeva ravivastuse (IGF-1 < normi alumise piiri) tõttu võib osutuda vajalikuks Signifor'i annuse ajutine vähendamine. Annust võib vähendada ajutiselt või püsivalt.

Cushingi tõbi

Pasireotiidi soovituslik algannus Cushingi tõve raviks on 10 mg sügava lihasesisese süstena iga 4 nädala järel.

Patsienti tuleb hinnata kliinilise kasu kindlakstegemiseks esimese ravikuu järel ning perioodiliselt pärast seda. Annust võib tiitrida vastavalt ravivastusele ja taluvusele iga 2 kuni 4 kuu järel. Signifor'i maksimaalne annus Cushingi tõve korral on 40 mg iga 4 nädala järel. Kliinilise toime puudumisel tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Kõrvaltoimete kahtluse või ülemäärase ravivastuse korral (kortisooli tase madalam normivahemiku alampiirist) võib vajalikuks osutuda Signifor'i annuse vähendamine, ravi katkestamine või lõpetamine.

Üleminek subkutaanselt manustamiselt lihasesisesele manustamisele Cushingi tõve korral

Kliinilised andmed puuduvad patsientide üleviimise kohta subkutaanselt manustamiselt lihasesiseselt manustatavale pasireotiidi ravimvormile. Kui üleviimine on vajalik, on soovitatavaks algannuseks Cushingi tõve korral 10 mg pasireotiidi sügava lihasesisese süstena iga nelja nädala tagant. Patsienti tuleb jälgida ravivastuse ja ravitaluvuse suhtes, edaspidine annuse korrigeerimine võib olla vajalik.

Manustamata jäänud annus

Kui Signifor'i annus jäi manustamata, tuleb see manustada esimesel võimalusel. Pärast unustatud annuse manustamist, tuleb järgmine annus manustada 4 nädala pärast ning taastada tavapärane manustamisskeem, mille kohaselt manustatakse ravimit iga 4 nädala järel.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥65-aastased)

Andmeid Signifor'i kasutamise kohta üle 65-aastastel patsientidel on piiratud, aga puuduvad tõendid, mille alusel peaks nendel patsientidel annust kohandama (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Child Pugh klass A) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Akromegaalia: soovituslik algannus mõõduka maksakahjustusega (Child Pugh klass B) akromegaaliaga patsientidele on 20 mg iga 4 nädala järel ja maksimaalne soovituslik annus nendele patsientidele on 40 mg iga 4 nädala järel (vt lõik 5.2).

Cushingi tõbi: soovituslik algannus mõõduka maksakahjustusega (Child Pugh klass B) Cushingi tõvega patsientidele on 10 mg iga 4 nädala järel ja maksimaalne soovituslik annus nendele patsientidele on 20 mg iga 4 nädala järel (vt lõik 5.2).

Signifor'i ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (Child Pugh klass C) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Signifor'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Signifor'i tuleb manustada sügava lihasesisese süstena väljaõppe saanud tervishoiutöötaja poolt. Signifor'i suspensioon tuleb valmistada ainult vahetult enne manustamist.

Korduva lihasesisese süste manustamiskohta tuleb vahetada vasaku ja parema tuharalihase vahel.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

Raske maksakahjustus (Child Pugh klass C).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Glükoosi ainevahetus

Pasireotiidiga ravitud patsientidel ja tervetel vabatahtlikel on sagedasti teatatud vere glükoosisalduse muutustest. Pasireotiidi kliinilistes uuringutes osalenud isikel täheldati hüperglükeemiat ja harvem hüpoglükeemiat (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kellel tekkis hüperglükeemia, allus seisund üldiselt antidiabeetilisele ravile. Pasireotiidi annuse vähendamist või ravi katkestamist hüperglükeemia tõttu esines pasireotiidi kliinilistes uuringutes harva.

Hüperglükeemia teke on tõenäoliselt seotud insuliini ja inkretiinhormoonide (st glükagoonilaadne peptiid-1 [GLP-1] ja glükoosist sõltuv insulintroopne polüpeptiid [GIP]) eritumise vähenemisega.

Enne ravi alustamist pasireotiidiga tuleb hinnata patsiendi glükeemilist seisundit (tühja kõhu plasma glükoositase/hemoglobiin A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]). Ravi ajal tuleb FPG/HbA_{1c} taset jälgida vastavalt kehtivale juhendile. Patsient peab oma vere glükoositaset mõõtma ja/või tühja kõhu plasma glükoositaset tuleb mõõta esimese kolme kuu jooksul iganädalaselt ja seejärel regulaarselt vastavalt kliinilisele vajadusele, aga ka esimesel neljal kuni kuuel nädalal pärast igat annuse suurendamist. Lisaks tuleb jälgida tühja kõhu plasma glükoositaset 4 nädalat ja HbA_{1c} 3 kuud pärast ravi lõppu.

Kui patsiendil tekib ravi ajal Signifor'iga hüperglükeemia, on soovitatav alustada või kohandada diabeediravi vastavalt hüperglükeemia ravijuhistele. Kui kontrollimatu hüperglükeemia vaatamata nõuetekohasele ravile ei taandu, tuleb Signifor'i annust vähendada või ravi Signifor'iga katkestada (vt ka lõik 4.5).

Turuletulekujärgselt on teatatud ravi ajal Signiforiga ketoatsidoosi juhtudest eelneva diabeedi ja diabeedita patsientidel. Tõsisele metaboolsele atsidoosile viitavate nähtude ja sümptomitega patsiente tuleb ketoatsidoosi suhtes hinnata hoolimata diabeedi anamneesist.

Halva glükeemilise kontrolliga patsientidel (st HbA_{1c} väärtused on diabeediravi ajal >8%) peab diabeedi ravi ja jälgimine olema tõhustatud enne pasireotiidiravi alustamist ja selle ajal.

Maksatestitid

Pasireotiidiga ravitud patsientidel täheldati sageli kergest mööduvat aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist. Samuti on harvadel juhtudel täheldatud samaaegsetalaniini aminotransferaasi (ALAT) suuremat kui 3 x ULN (normi ülemine piir) aktiivsuse suurenemist ja bilirubiini suuremat kui 2 x ULN taseme tõusu (vt lõik 4.8). Maksafunktsiooni jälgimine on soovitatav enne intramuskulaarse pasireotiidiga ravi alustamist ja ravi ajal pärast esimest kahte kuni kolme nädalat, seejärel igakuiselt kolme kuu jooksul. Seejärel tuleb maksafunktsiooni jälgida vastavalt kliinilisele näidustusele.

Patsiente, kellel esineb transaminaaside tõus, tuleb jätkata sagedast maksafunktsiooni jälgimist, kuni väärtused naasevad ravielsele tasemele. Ravi pasireotiidiga tuleks lõpetada, kui patsiendil tekib kollatõbi või muud nähud, mis viitavad kliiniliselt olulisele maksafunktsiooni häirele, püsiva ASAT (aspartaadi aminotransferaas) või ALAT tõusu korral 5 x ULN või rohkem või kui suurem kui 3 x ULN ALAT või ASAT tõus esineb samaaegselt suurema kui 2 x ULN bilirubiini taseme tõusuga. Pasireotiidiravi lõpetamise järgselt tuleks patsiente jälgida kuni analüüside normaliseerumiseni. Ravi ei tohi uuesti alustada, kui kahtlustatakse maksafunktsiooni häireid seoses pasireotiidi kasutamisega.

Kardiovaskulaarsüsteemiga seotud tüsistused

Seoses pasireotiidi kasutamisega on registreeritud bradükardia esinemist (vt lõik 4.8). Patsiente, kellel on südamehaigus ja/või esinevad bradükardia riskitegurid nagu näiteks kliiniliselt oluline bradükardia või äge müokardi infarkt anamneesis, raske astme südameblokaad, kongestiivne südamepuudulikkus (NYHA III või IV klass), ebastabiilne stenokardia, püsiv ventrikulaarne tahhükardia ja ventrikulaarne fibrillatsioon, on soovitatav hoolikalt jälgida. Vajalikuks võib osutada selliste ravimite nagu näiteks beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid või elektrolüütide tasakaalu reguleerivate ravimite annuse kohandamine (vt ka lõik 4.5).

Kahes erinevas tervetel vabatahtlikel teostatud subkutaanse ravimvormi uuringus näidati, et pasireotiid pikendas QT-intervalli EKG-s. Intervalli pikendamise kliiniline tähtsus on teadmata. Akromegaaliaga patsientide III faasi uuringutes ei tuvastatud kliiniliselt olulisi erinevusi QT-intervalli pikkuses võrreldes intramuskulaarset pasireotiidi ja somatostatiini analooge, mida kasutati võrdlusravimina. Kõik QT-ga seonduvad juhud olid mööduvad ning lahenesid ilma meditsiinilise sekkumiseta.

Torsade de pointes episoodide ei täheldatud üheski pasireotiidi kliinilises uuringus.

Pasireotiidi tuleb ettevaatusega kasutada ning kasu ja riski suhet hoolikalt kaaluda patsientidel, kellel esineb QT-intervalli pikenemise oluline risk järgmistel põhjustel:

- kongenitaalne pika QT sündroom;
- kontrollimatu või oluline südamehaigus, sealhulgas hiljutine müokardi infarkt, kongestiivne südamepuudulikkus, ebastabiilne stenokardia või kliiniliselt oluline bradükardia;
- antiarütmikumide või teiste ainete võtmine, mis teadaolevalt põhjustavad QT-intervalli pikenemist (vt lõik 4.5).
- hüpokaleemia ja/või hüpomagneseemia.

Enne ravi alustamist Signifor'iga on soovitatav teostada ravieelne EKG. Toimet QT-intervallile on soovitatav jälgida 21 päeva pärast ravi alustamist ja vastavalt kliinilisele vajadusele. Hüpokaleemiat ja/või hüpomagneseemiat tuleb enne Signifor'i manustamist korrigeerida ja patsienti ravi ajal regulaarselt jälgida.

Hüpokortisolism

Signifor'i patsientidel võib adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) eritumise pärssimine esile kutsuda hüpokortisolismi. Seetõttu peab patsiente teavitama hüpokortisolismi nähtudest ja sümptomitest (nt nõrkus, väsimus, anoreksia, iiveldus, oksendamine, hüpotensioon, hüperkaleemia, hüponatreemia, hüpotensioon) ja neid nende esinemise osas jälgima. Dokumenteeritud hüpokortisolismi korral võib vajalikuks osutada ajutine asendusravi eksogeensete steroididega (glükokortikoididega) ja/või Signifor'i annuse vähendamine või ravi katkestamine. Kortisoolisalduse kiire vähenemine võib olla seotud vere valgeliblede arvu vähenemisega.

Sapipõis ja sellega seotud tüsistused

Kolelitiias (sapikivid) on somatostatiini analoogide kasutamisega kaasnev tuntud kõrvaltoime, mida on sageli registreeritud ka pasireotiidi kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgselt on Signifor'i võtvatel patsientidel teatatud sapiteede põletiku juhtudest, millest enamus registreeriti sapikivide tüsistusena. Seetõttu on soovitatav enne ravi alustamist ja ravi ajal Signifor'iga iga 6–

12 kuu tagant teostada sapipõie ultraheliuuring. Sapikivide esinemine Signifor'iga ravitavatel patsientidel on enamasti asümptomaatiline; sümptomaatiliste sapikivide ravi tuleb teostada vastavalt kliinilisele praktikale.

Hüüföüsihormoonid

Kuna pasireotiid imiteerib farmakoloogiliselt somatostatiini, siis ei saa välistada, et lisaks KH-le ja/või IGF-I-le akromegaalia korral ning AKTH/kortisoolile Cushingi tõve korral pärsib ravim ka teiste hüüföüsihormoonide eritumist. Seetõttu tuleks kaaluda hüüföüsi funktsiooni (nt TSH/vaba T₄) mõõtmist enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal Signifor'iga vastavalt kliinilisele vajadusele.

Toime naiste viljakusele

Ravi toime kasvuhormooni (KH) taseme langus ja insuliinisarnase kasvutegur I (IGF-I) taseme normaliseerumine akromegaaliaga naistel ning seerumi kolesterooli taseme vähenemine või normaliseerumine Cushingi tõvega naistel võib taastada viljakuse. Viljastumisvõimelises eas naistel tuleb vajadusel Signifor-ravi ajal soovitada kasutada sobivat rasestumisvastast vahendit (vt lõik 4.6).

Hüübimishäired

Pasireotiidi uuringutest jäid välja patsiendid, kellel oli oluliselt tõusnud protrombiiniaeg (PT) ja osalise tromboplastiiniaeg (PTT) või patsiendid, kes saavad antikoagulantravi kumariini derivaadiga või hepariini derivaadiga, sest nende ravimite kooskasutamise ohutus pasireotiidiga ei ole tõestatud. Kui intramuskulaarse Signifor'i kooskasutamist kumariini derivaadi või hepariini derivaadiga ei saa vältida, tuleb patsiente regulaarselt jälgida hüübimisnäitajate (PT ja PTT) muutuste suhtes ning vastavalt kohandada antikoagulantide annust.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel tuleb Signifor'i kasutada ettevaatusega, sest ravimi vaba fraktsioon võib olla suurenenud (vt lõik 5.2).

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Eeldatavad farmakokineetilised koostoimed, mis mõjutavad pasireotiidi toimet

P-gp inhibiitori verapamiili mõju subkutaanselt manustatud pasireotiidi farmakokineetikale uuriti ravimite koostoime uuringus tervetel vabatahtlikel. Pasireotiidi farmakokineetika (ekspositsiooni määras või kiiruses) ei täheldatud muutusi.

Eeldatavad farmakokineetilised koostoimed, mis mõjutavad teiste ravimite toimet

Pasireotiid võib vähendada tsüklosporiini suhtelist biosaadavust. Pasireotiidi ja tsüklosporiini samaaegsel manustamisel võib terapeutilise taseme säilitamiseks vajalikuks osutuda tsüklosporiini annuse kohandamine.

Eeldatavad farmakodünaamilised koostoimed

Ravimid, mis pikendavad QT-intervalli

Pasireotiidi tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellele manustatakse samaaegselt ravimeid, mis pikendavad QT-intervalli, nagu näiteks Ia klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, prokaiinamiid, disopüramiid), III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, dronedaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid),

teatud antibakteriaalsed ravimid (intravenoosne erütromütsiin, pentamidiini süstid, klaritromütsiin, moksifloksatsiin), teatud antipsühhootikumid (nt kloorpromasiin, tioridasiin, flufenasiin, pimosiid, haloperidool, tiapriid, amisulpriid, sertindool, metadoon), teatud antihistamiinid (nt terfenadiin, astemisool, misolastiin), malaariavastased ravimid (nt klorokviin, halofantriin, lumefantriin), teatud seenevastased ravimid (ketokonasool, välja arvatud šampoonina) (vt ka lõik 4.4).

Bradiikardiat põhjustavad ravimid

Patsientidel, kes saavad pasireotiidi samaaegselt bradiikardiliste ravimitega nagu näiteks β -blokaatorid (nt metoprolool, karteolool, propranolool, sotalool), atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorid (nt rivastigmiin, füsostigmiin), teatud kaltsiumikanali blokaatorid (nt verapamiil, diltiaseem, bepridiil) ja teatud antiarütmikumid, on eriti ravi alguses soovitatav jälgida südame löögisagedust (vt ka lõik 4.4).

Insuliin ja diabeediravimid

Pasireotiidiga koosmanustamise korral võib vajalikuks osutuda insuliini ja diabeediravimite (nt metformiin, liraglutiid, vildagliptiin, nategliniid) annuste kohandamine (vähendamine või suurendamine, vt ka lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Pasireotiidi kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud. Loomkatsed subkutaanse pasireotiidiga on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Pasireotiidi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas pasireotiid/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad andmed rottidel subkutaanse pasireotiidiga on näidanud, et pasireotiid eritub piima (vt lõik 5.3). Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Signifor'iga ravi ajal.

Fertiilsus

Rottidel teostatud uuringutes subkutaanse pasireotiidiga on täheldatud toimet emaste rottide reproduktiivnäitajatele (vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas inimestele on need toimed kliiniliselt olulised.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Signifor võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb juhendada olema autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel ettevaatlik, kui nad tunnevad Signifor'i ravi ajal väsimust, pearinglust või peavalu.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Pasireotiidi intramuskulaarse ravimvormi ohutusprofiil on kooskõlas somatostatiini analoogide klassi puhul täheldatuga, välja arvatud hüperglükeemia suurem raskusaste ja esinemissagedus, mida on täheldatud pasireotiidi intramuskulaarse ravimvormi puhul. Pasireotiidi intramuskulaarse ravimvormi ohutusprofiil oli suurel määral sarnane akromegaalia ja Cushingi tõve näidustuste puhul.

Akromegaalia

Akromegaalia korral koostati ohutuse hinnang 491 patsiendi andmete põhjal, kes said pasireotiidi (419 patsienti said pasireotiidi intramuskulaarselt ja 72 subkutaanselt) I, II ja III faasi uuringutes. Kõige sagedamad kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq 1/10$) III faasi uuringute C2305 ja C2402 ohutuse koondandmetes olid (kahanevas järjekorras): kõhulahtisus (kõige sagedam uuringus C2305), kolelitiaas, hüperglükeemia (kõige sagedam uuringus C2402) ja suhkurtõbi. Toksilisuse üldiste

kriteeriumite aste 3 ja 4 olid enamasti seotud hüperglükeemiaga.

Cushingi tõbi

Cushingi tõve korral hinnati intramuskulaarse ravimvormi ohutust 150 patsiendil, kes said pasireotiidi III faasi uuringus G2304 (ravimi kasutamiskestuse mediaan: 57 nädalat). Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama algannusena kas 10 mg või 30 mg pasireotiidi võimalusega suurendada annust astmeliselt maksimaalse annuseni 40 mg iga 28 päeva järel. III faasi uuringus G2304 olid kõige sagedamad kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq 1/10$) hüperglükeemia, kõhulahtisus, kolelitiaas ja suhkurtõbi. Suurema algannuse 30 mg kasutamisel esines kõrvaltoimete suurema esinemissageduse ja raskusastme tendents, kuid seda ei täheldatud kõigi kõrvaltoimete puhul.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul

Tabelis 1 esitatud kõrvaltoimed on kogutud kesketest kliinilistest uuringutest, kus akromegaaliaga ja Cushingi tõvega patsientidele manustati intramuskulaarset ravimit. Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt MedDRA-organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed järjestatud esinemissageduse järgi. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 Intramuskulaarse pasireotiidi kõrvaltoimed eelistatud terminitena

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia		
Endokriinsüsteemi häired		Neerupealiste puudulikkus*		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperglükeemia, suhkurtõbi	2. tüüpi melliitdiabeet, glükoositaluvuse vähenemine, söögiisu vähenemine		Diabeetiline ketoatsidoos
Närvisüsteemi häired		Peavalu, pearinglus		
Südame häired		Siinusbradükardia*, QT pikenemine		
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu*	Pingetunne kõhus, oksendamine		
Maksa ja sapiteede häired	Kolelitiaas	Koletsüstiit*, kolestaas		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Alopeetsia, sügelus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus*	Süstekoha reaktsioon*		
Uuringud		Glükoseerunud hemoglobiini tõus,alaniinaminotransferaasi tõus, aspartaaminotransferaasi tõus, γ -glutamüültransferaasi taseme tõus, vere glükooisisalduse suurenemine, kreatiinfosfokinaasi tõus veres, lipaasi taseme tõus	Amülaasi tõus, protrombiini aja pikenemine	
* Koondterminid: Neerupealiste puudulikkuse hulka kuuluvad neerupealiste puudulikkus ja kortisooli tase veres langenud. Siinusbradükardia hulka kuuluvad bradükardia ja siinusbradükardia. Kõhuvalu hulka kuuluvad kõhuvalu ja ülakõhuvalu. Süstekoha reaktsioonide hulka kuuluvad valu süstekohas, sõlm süstekohas, ebamugavustunne süstekohas, verevalum süstekohas, kihelus süstekohas, süstekoha reaktsioon, süstekoha ülitundlikkus ja paistetused süstekohas. Koletsüstiidi hulka kuulub äge koletsüstiit. Väsimuse hulka kuuluvad väsimus ja asteenia.				

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Glükoosi ainevahetuse häired

Akromegaalia

Kahes III faasi kliinilises uuringus oli akromegaaliaga patsientidel paastuglükoosi taseme tõus kõige sagedamini teatatud laborianalüüside tulemuste 3./4. astme kõrvalekalle. Uuringus C2305 teatati 3. astme paastuglükoosi taseme tõusust 9,7%-l ja 0,6%-l ning 4. astme tõusust 0,6%-l ja 0%-l akromegaaliaga patsientidest, keda raviti vastavalt intramuskulaarse pasireotiidi ning intramuskulaarse oktreetiidiga. Uuringus C2402 teatati 3. astme paastuglükoosi taseme tõusust 14,3%-l ja 17,7%-l akromegaaliaga patsientidest, keda raviti vastavalt 40 mg ja 60 mg intramuskulaarse pasireotiidiga

ning mitte ühelgi patsiendil kontrollrühmas. Tõstes eelnevalt ravimit mittesaanud patsientidel pasireotiidi annust 60 mg-ni, teatati kahest hüperglükeemiaga seonduvast erakorralisest juhust (diabeetiline ketoatsidoos ja diabeetiline hüperglükeemiline kooma); üks juht esines patsiendil, kellel oli ravimata hüperglükeemia ja HbA_{1c} >8% enne pasireotiidravi alustamist ning teine juht patsiendil, kellel oli ravimata hüperglükeemia ning paastuglukoos 359 mg/dl. Mõlemas uuringus tekkis intramuskulaarse pasireotiidravi korral maksimaalne FGP ja HbA_{1c} tase esimese kolme kuu jooksul. Ravi mittesaanud patsientidel (uuring C2305) oli keskmine absoluutne FGP ja HbA_{1c} taseme tõus kõikidel intramuskulaarselt pasireotiidravi saanud patsientidel sarnane enamikel ajahetkedel, sõltumata ravieelsetest väärtustest.

Akromegaaliaga patsientidel läbi viidud kahes olulises uuringus täheldatud hüperglükeemia raskusaste ja esinemissagedus olid suuremad Signifor'i intramuskulaarse manustamise kui aktiivse kontrollravimi (oktreotiidi intramuskulaarse manustamise või lanreotiidi sügava subkutaanse süstimise) puhul. Kahe olulise uuringu koondanalüüsi põhjal oli hüperglükeemiaga seotud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus Signifor'i intramuskulaarse manustamise puhul 58,6% (kõik raskusastmed) ja 9,9% (CTC 3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimed) ning aktiivse kontrollravimi manustamise puhul 18,0% (kõik raskusastmed) ja 1,1% (CTC 3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimed). Olulises uuringus patsientidel, kes ei olnud saavutanud piisavat kontrolli teise somatostatiini analoogi kasutamisel, oli eelnevalt antidiabeetiliste ravimitega mitteravitatud patsientide osakaal, kes vajasid uuringu ajal antidiabeetilise ravi alustamist, 17,5% ja 16,1% Signifor'i 40 mg ja 60 mg rühmas võrreldes 1,5%-ga aktiivse kontrollravimi rühmas. Olulises uuringus eelnevalt medikamentooset ravi mittesaanud patsientidel oli uuringu ajal antidiabeetilise ravi alustamist vajanud patsientide osakaal 36% Signifor'i rühmas võrreldes 4,4%-ga aktiivse kontrollravimi rühmas.

Cushingi tõbi

III faasi uuringus G2304 Cushingi tõvega patsientidel kõige sagedamini kirjeldatud CTC 3. raskusastme laboratoorne kõrvalekalle (14,7%-l patsientidest) oli FPG taseme tõus; 4. raskusastme juhtudest ei teatatud. Keskmine HbA_{1c} tõus oli vähem väljendunud uuringuga liitumise ajal normaalse glükeemiaga patsientidel kui prediabeedi või diabeediga patsientidel. Keskmine FPG tase tõusis tavaliselt esimese ravikuu jooksul ning järgnevatel kuudel täheldati vähenemist ja stabiliseerumist. FPG ja HbA_{1c} tõusud olid annusest sõltuvad ning väärtused vähenesid üldjuhul pärast pasireotiidi intramuskulaarse manustamise lõpetamist, kuid püsisid algväärtustest kõrgemad. Hüperglükeemiaga seotud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus oli 75,3% (kõik raskusastmed) ja 22,7% (CTC 3. raskusaste). Kõrvaltoimetena esinenud hüperglükeemia ja suhkurtõve tõttu katkestas uuringu vastavalt 3 (2,0%) ja 4 patsienti (2,7%).

Pärast ravi katkestamist on intramuskulaarselt pasireotiidi saanud patsientide paastuglukoosi ja HbA_{1c} taseme tõus pöörduv.

Signifor-ravi korral on soovitatav vere glükoosisisalduse jälgimine (vt lõik 4.4).

Seedetrakti häired

Signifor'i kasutamisel registreeriti sageli seedetrakti häireid. Enamasti oli tegemist kergemate reaktsioonidega, mis ei vajanud sekkumist ja taandusid ravi jätkamisel. Seedetrakti häireid esines vähem akromegaaliaga patsientidel, kellel seisund ei olnud eelnevalt kontrolli all, võrreldes ravi mittesaanud patsientidega.

Süstekoha reaktsioonid

III faasi uuringus olid kõik süstekohaga seotud reaktsioonid (nt valu süstekohas, ebamugavustunne süstekohas) enamasti 1. või 2. raskusastmega. Nende kõrvaltoimete esinemissagedus oli kõrgeim esimesel kolmel ravikuul. Akromegaalia kliinilistes uuringutes olid intramuskulaarse pasireotiidi- ja oktreotiidravi korral kõrvaltoimed sarnased ning kõrvaltoimeid esines vähem patsientidel, kellel seisund ei olnud eelnevalt kontrolli all, võrreldes ravi mittesaanud patsientidega.

QT-intervalli pikenedamine

Akromegaalia uuringus C2305 oli esmakordselt esineva olulise QT/QTc-intervalliga patsientide osakaal võrreldav intramuskulaarse pasireotiidi ja intramuskulaarse oktreotiidi rühmades kuni

üleviimiseni, mõningate oluliselt eristuvate väärtustega. Ühelgi patsiendil ei olnud QTcF väärtus >500 ms. QTcF väärtusest >480 ms teatati 3 patsiendil intramuskulaarse pasireotiidi rühmas *versus* 2 patsiendil intramuskulaarse oktreotiidi rühmas ning QTcF pikenedust >60 ms ravieelsest väärtusest teatati vastavates rühmades 2 *versus* 1 patsiendi puhul. Uuringus C2402 oli ainuke märkimisväärselt eristuv QTcF väärtus >480 ms 1 patsiendil 40 mg intramuskulaarse pasireotiidi rühmas. Cushingi tõve uuringus C2304 oli 2 patsiendil QTcF väärtus >480 ms. Kesksetes uuringutes ei olnud ühelgi patsiendil QTcF väärtus >500 ms.

Maksaensüümid

Somatostatiini analoogide kasutamisel on registreeritud maksaensüümide aktiivsuse lühiajalist tõusu, mida täheldati tervetel vabatahtlikel ja patsientidel, kes manustasid kliinilistes uuringutes pasireotiidi. Maksaensüümide aktiivsuse tõus oli enamasti asümptomaatiline, kergekujuline ja taandus ravi jätkamisel. Mõningatel juhtudel on subkutaansete ravimvormide korral, kuid mitte intramuskulaarselt pasireotiidi saanud patsientidel, märgatud samaaegset ALAT aktiivsuse tõusu, mis on suurem kui 3 x ULN ja bilirubiini taseme tõusu, mis on suurem kui 2 x ULN. Kõik kirjeldatud juhud tekkisid kümne päeva jooksul ravi alustamisest. Patsiendid paranesid ilma kliiniliste tagajärgedeta ja maksafunktsiooni testide tulemused langesid pärast ravi lõpetamist algtasemele.

Enne ravi alustamist Signifor'iga ja ravi ajal on soovitatav mõõta maksafunktsiooni näitajaid vastavalt kliinilisele vajadusele (vt lõik 4.4).

Pankrease ensüümid

Kliinilistes uuringutes pasireotiidi manustanud patsientidel täheldati lipaasi ja amülaasi taseme asümptomaatilist tõusu. Taseme tõus oli enamasti vähene, mis taandus ravi jätkamisel. Pankreatiit on somatostatiini analoogide kasutamisega kaasnev võimalik kõrvaltoime, kuna kolelitiaas ja äge pankreatiit on omavahel seotud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral on soovitatav alustada patsiendi kliinilisele seisundile vastavat nõuetekohast toetavat ravi ja jätkata seda kuni sümptomite taandumiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Ajuripatsi- ja hüpotaalamusehormoonid ja nende analoogid, somatostatiin ja selle analoogid, ATC-kood: H01CB05

Toimemehhanism

Pasireotiidid on tsükloheksapeptiidid, mis on süstitav somatostatiini analoog. Sarnaselt looduslike peptiidhormoonide somatostatiin-14 ja somatostatiin-28 (tuntud ka kui somatotropiini vabanemist inhibeeriv faktor [SRIF]) ja teiste somatostatiini analoogidega, avaldab pasireotiid oma farmakoloogilist toimet somatostatiinireseptoritega seostumise teel. Tuntakse viit inimese somatostatiinireseptori alatüüpi: hsst1, 2, 3, 4 ja 5. Normaalsetes füsioloogilistes tingimustes ekspresseeritakse neid retseptori alatüüpe erinevates kudedes. Somatostatiini analoogid seostuvad hsst retseptoritega erineva tugevusega (vt Tabel 2). Pasireotiid seostub viiest hsst alatüübist kõrge afiinsusega nelja alatüübiga.

Tabel 2 Somatostatiini (SRIF-14), pasireotiidi, oktreotiidi ja lanreotiidi seostumisafiinsused inimese somatostatiini retseptori viie alatüübiga (hsst1-5)

Ühend	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatiin (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasireotiid	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1000	0,16±0,01
Oktreotiid	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1000	6,3±1,0
Lanreotiid	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Tulemused tähistavad IC₅₀ väärtusi nmol/l, keskmine ± keskmise standardviga.

Farmakodünaamilised toimed

Somatostatiini retseptoreid ekspresseeritakse paljudes kudedes, eriti kõrge on ekspressioon neuroendokriinsetes kasvajakudes, kus kasvajakude eritab ülemäärasel hulgal hormone, nagu näiteks KH akromegaalia korral ja AKTH Cushingi tõve korral.

In vitro uuringud on näidanud, et Cushingi tõvega patsientide kortikotroopsetes kasvajakudedes on kõrge hsst5 ekspressioonitase, samas kui teisi retseptori alatüüpe ei ekspresseerita või ekspresseeritakse vähesel määral. Pasireotiid seostub AKTH-d tootvates kortikotroopsetes adenoomi rakkudes viiest hsst retseptorist neljaga ja aktiveerib need, eriti hsst5, pärssides sel teel AKTH eritumist.

Ulatusliku seonduvuse tõttu somatostatiini retseptoritega on pasireotiidil võime stimuleerida nii hsst2 kui hsst5 alatüübi retseptoreid, mis on vajalikud KH ja IGF-1 sekretsiooni inhibeerimiseks ning seeläbi efektiivseks toimeks akromegaalia ravis.

Glükoosi ainevahetus

Tervete vabatahtlikega läbi viidud randomiseeritud topeltpimemenetlusega uuringus seostati pasireotiidi 0,6 ja 0,9 mg annuste subkutaansel manustamisel kaks korda ööpäevas tekkinud hüperglükeemiat insuliini sekretsiooni ja inkretiinhormoonide (nt glükagoonitaoline peptiid-1 [GLP-1] ja glükoosist sõltuv insulintroopne polüpeptiid [GIP]) märkimisväärse vähenemisega. Pasireotiid ei mõjutanud insuliinitundlikkust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pasireotiidi intramuskulaarse manustamise efektiivsust on demonstreeritud kahes akromegaaliaga patsientide III faasi mitmekeskses uuringus ning ühes Cushingi tõvega patsientide III faasi mitmekeskses uuringus.

Akromegaalia uuring C2402, ebapiisava kontrolli saavutanud patsiendid

Uuring C2402 oli III faasi mitmekeskses, randomiseeritud, paralleelsete rühmadega kolme uuringurühmaga uuring, kus manustati topeltpimemenetluse teel pasireotiidi intramuskulaarsetes annustes 40 mg ja 60 mg võrreldes avatud sildiga oktreotiidi intramuskulaarse annusega 30 mg või lanreotiidi sügava subkutaanse süstega annuses 120 mg ebapiisava kontrolli saavutanud akromegaaliaga patsientidel. Kokku 198 patsienti randomiseeriti saama pasireotiidi intramuskulaarses annuses 40 mg (n=65), pasireotiidi intramuskulaarses annuses 60 mg (n=65) või aktiivset kontrollravimit (n=68). Ravi sai 192 patsienti. Uuringu põhifaasi (24 nädalat) läbis kokku 181 patsienti.

Uuring C2402 määratletakse ebapiisava kontrolli saavutanud patsiente kui patsiente, kellel on 2-tunnise perioodi 5 ajahetkel mõõdetud KH kontsentratsiooni keskmine väärtus >2,5 µg/l ning soo ja vanuse järgi kohandatud IGF-1 >1,3 × kõrgem normivahemiku ülempiirist (ULN). Patsiendid pidid olema raviks saanud maksimaalses näidustatud annuses intramuskulaarselt manustatavat oktreotiidi (30 mg) või sügava subkutaanse süstena manustatavat lanreotiidi (120 mg) vähemalt 6 kuud enne randomiseerimist. Kolm neljandikku patsientidest olid eelnevalt saanud ravi intramuskulaarselt

manustatud oktreotiidiga ja üks neljandik sügava subkutaanse süstena manustatud lanreotiidiga. Peaaegu pooled patsiendid said eelnevalt täiendavat akromegaalia ravi muu kui somatostatiini analoogidega. Kahele kolmandikule kõikidest patsientidest oli eelnevalt tehtud operatsioon. Uuringueelne keskmine KH oli 17,6 mikrogrammi/l, 12,1 mikrogrammi/l ja 9,5 mikrogrammi/l vastavalt 40 mg, 60 mg ja aktiivse kontrollravimi rühmades. Uuringueelsed IGF-1 keskmised väärtused olid vastavalt 2,6, 2,8 ja 2,9 x ULN.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli võrrelda biokeemilise kontrolli saavutanud (määratleti kui keskmist KH taset <2,5 µg/l ning soo ja vanuse järgi kohandatud IGF-1 normaliseerumist) patsientide protsenti 24. nädalal pasireotiidi intramuskulaarsel manustamisel annuses 40 mg või 60 mg võrreldes jätkuva aktiivse kontrollraviga (oktreotiid intramuskulaarses annuses 30 mg või lanreotiid sügava subkutaanse süstena annuses 120 mg). Uuring saavutas esmase efektiivsuse tulemusnäitaja pasireotiidi mõlema intramuskulaarse annuse puhul. Biokeemilise kontrolli saavutanud patsientide protsent oli 15,4% (p-väärtus = 0,0006) ja 20,0% (p-väärtus <0,0001) vastavalt pasireotiidi 40 mg ja 60 mg intramuskulaarse annuse puhul 24. nädalal võrreldes nulliga aktiivse kontrollravi rühmas (tabel 3).

Tabel 3 Põhilised tulemused 24. nädalal (uuring C2402)

	Signifor intramuskulaarne manustamine 40 mg N=65 n (%), p-väärtus	Signifor intramuskulaarne manustamine 60 mg N=65 n (%), p-väärtus	Aktiivne kontroll N=68 n (%)
KH<2,5 µg/l ja normaliseerunud IGF-1*	10 (15,4%), p=0,0006	13 (20,0%), p<0,0001	0 (0%)
IGF-1 normaliseerumine	16 (24,6%), p<0,0001	17 (26,2%), p<0,0001	0 (0%)
KH<2,5 µg/l	23 (35,4%)-	28 (43,1%)-	9 (13,2%)

* Esmane tulemusnäitaja (normivahemiku alampiirist (LLN) madalama IGF-1 väärtusega patsiente ei loetud "ravile reageerinuteks").

Intramuskulaarse pasireotiidiga ravitud patsientidel, kellel täheldati KH ja IGF-1 sisalduse vähenemist, tekkisid need muutused esimese 3 ravikuu jooksul ja püsisid kuni 24. nädalani.

Patsientide protsent, kellel hüpofüüsi kasvaja suurus vähenes või ei suurenenud, oli 24. nädalal 81,0% ja 70,3% pasireotiidi 40 ja 60 mg intramuskulaarsete annuste ning 50,0% aktiivse kontrollravi puhul. Lisaks saavutas kasvaja suuruse vähemalt 25% vähenemise suurem protsent patsiente pasireotiidi intramuskulaarse manustamise (18,5% ja 10,8% vastavalt 40 mg ja 60 mg puhul) kui aktiivse võrdlusravimi (1,5%) puhul.

AcroQol abil mõõdetud tervisega seotud elukvaliteedi osas täheldati statistiliselt olulist paranemist uuringueelsest kuni 24. nädalani (füüsilise, psühholoogilise/välimuse ja üldise skoori osas 60 mg rühmas ja füüsilise alamskoori osas 40 mg rühmas). Oktreotiidi intramuskulaarse või lanreotiidi sügava nahaaluse manustamise rühmades ei olnud muutused statistiliselt olulised. Kuni 24. nädalani ravirühmade vahel täheldatud paranemine ei olnud samuti statistiliselt oluline.

Akromegaalia uuring C2305, eelnevalt ravi mittesaanud patsiendid

Aktiivse akromegaaliaga eelnevalt ravi mittesaanud patsientidega viidi läbi III faasi mitmekeskuseline, randomiseeritud pimedatud uuring, et võrrelda intramuskulaarselt manustatud pasireotiidi ja intramuskulaarselt manustatud oktreotiidi ohutust ja efektiivsust. Kokku randomiseeriti ja raviti 358 patsienti. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 kahte ravirühma mõlemas järgmises kihis: 1) patsiendid, kellele oli tehtud üks või enam hüpofüüsi operatsiooni, kuid kes ei olnud medikamentooset ravi saanud või 2) *de novo* patsiendid MRI uuringul nähtava hüpofüüsi adenoomiga, kes olid kirurgilisest ravist keeldunud või kellele kirurgiline ravi oli vastunäidustatud.

Kaks ravirühma olid hästi tasakaalustatud uuringueelsete demograafiliste andmete ja haigustunnuste järgi. 59,7% ja 56% patsientidest vastavalt intramuskulaarse pasireotiidi ja intramuskulaarse oktreotiidi ravirühmas olid patsiendid, kellele ei olnud eelnevalt hüpofüüsi operatsiooni tehtud (*de novo*).

Algannus oli 40 mg intramuskulaarselt manustatud pasireotiidi ja 20 mg intramuskulaarselt manustatud oktreotiidi. Annuse suurendamine tõhusama toime saavutamiseks oli lubatud uuringuarsti äranägemisel pärast kolm ja kuus kuud kestnud ravi, kui biokeemilised parameetrid näitasid keskmist KH taset $\geq 2,5$ mikrogrammi/l ja/või IGF-1 $>ULN$ (vanusele ja soole vastav). Maksimaalne lubatud annus oli 60 mg intramuskulaarselt manustatud pasireotiidi ja 30 mg intramuskulaarselt manustatud oktreotiidi.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kellel oli 12. kuul keskmine KH tase vähenenud $<2,5$ mikrogrammi/l ja IGF-1 tase normaliseerunud, jäädes (vanusele ja soole vastava) normivahemiku piiridesse. Saavutati esmane tulemusnäitaja; biokeemilise kontrolli saavutanud patsientide protsent oli 31,3% ja 19,2% vastavalt pasireotiidi ja oktreotiidi intramuskulaarse manustamise puhul, mis näitab statistiliselt olulist paremat tulemust pasireotiidi intramuskulaarsel manustamisel (p -väärtus = 0,007) (tabel 4).

Tabel 4 Põhilised tulemused 12. kuul – III faasi uuring akromegaaliaga patsientidel

	Pasireotiidi intramuskulaarne manustamine n (%) N=176	Oktreotiidi intramuskulaarne manustamine n (%) N=182	p-väärtus
KH $<2,5$ $\mu\text{g/l}$ ja normaliseerunud IGF-1*	31,3%	19,2%	$p=0,007$
KH $<2,5$ $\mu\text{g/l}$ ja IGF-1 $\leq ULN$	35,8%	20,9%	-
Normaliseerunud IGF-1	38,6%	23,6%	$p=0,002$
KH $<2,5$ $\mu\text{g/l}$	48,3%	51,6%	$p=0,536$

* Esmane tulemusnäitaja (normivahemiku alampiirist (LLN) madalama IGF-1 väärtusega patsiente ei loetud “ravile reageerinuteks”).

ULN = normivahemiku ülempiir

Biokeemilise kontrolli saavutas uuringus varakult (st 3. kuul) suurem protsent patsiente pasireotiidi intramuskulaarse manustamise rühmas kui oktreotiidi intramuskulaarse manustamise rühmas (30,1% ja 21,4%) ning see püsis kõikide järgnevate hindamiste puhul uuringu põhifaasi jooksul.

12. kuul oli kasvaja suuruse vähenemine võrreldav ravirühmade vahel ning eelnevalt kirurgiliselt ravitud ja ravimata patsientidel. Patsientide protsent, kellel oli 12. kuul kasvaja suurus vähenenud rohkem kui 20%, oli 80,8% pasireotiidi intramuskulaarse manustamise ja 77,4% oktreotiidi intramuskulaarse manustamise puhul.

AcroQol abil mõõdetud tervisega seotud elukvaliteedi puhul täheldati 12. kuul mõlemas ravirühmas statistiliselt olulist paranemist füüsilise, psühholoogilise/välimuse ja üldise skoori osas. Keskmine paranemine võrreldes uuringueelsega oli suurem pasireotiidi intramuskulaarse manustamise kui oktreotiidi intramuskulaarse manustamise puhul; erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

Jätkufaas

Põhifaasi lõppedes said biokeemilise kontrolli saavutanud või uuringuarsti hinnangul ravist kasu saavad patsiendid jätkata neile esialgu määratud uuringuravi saamist jätkufaasis.

Jätkufaasi jooksul said 74 patsienti jätkuvalt ravi intramuskulaarse pasireotiidiga ja 46 patsienti intramuskulaarse oktreotiidiga. 25. kuul oli biokeemilise kontrolli saavutanud 48,6% patsientidest (36/74) pasireotiidi intramuskulaarse manustamise rühmas ja 45,7% (21/46) oktreotiidi

intramuskulaarse manustamise rühmas. Patsientide protsent, kellel täheldati samaaegselt keskmisi KH väärtusi $<2,5 \mu\text{g/l}$ ja IGF-1 normaliseerumist, oli samuti võrreldav kahe ravimrühma vahel.

Jätaku faasi jooksul vähenes jätkuvalt kasvaja suurus.

Üleminekufaas

Põhifaasi lõppedes lubati ravi vahetada patsientidel, kes ei olnud piisavalt allunud esialgsele ravile. Intramuskulaarselt oktreotiidilt läks intramuskulaarsele pasireotiidile üle 81 patsienti ja intramuskulaarselt pasireotiidilt intramuskulaarsele oktreotiidile 38 patsienti.

Kaksteist kuud pärast ravivahetust oli biokeemilise kontrolli saavutanud patsientide protsent pasireotiidi intramuskulaarse manustamise puhul 17,3% ja (14/81) ja oktreotiidi intramuskulaarse manustamise puhul 0% (0/38). Biokeemilise kontrolli saavutanud patsientide protsent (sh normivahemiku alampiirist [LLN] madalama IGF-1 tasemega patsiendid) oli pasireotiidi intramuskulaarse manustamise rühmas 25,9% ja oktreotiidi intramuskulaarse manustamise rühmas 0%.

Mõlemas ravirühmas täheldati 12. kuul pärast ravivahetust kasvaja suuruse edasist vähenemist ning see oli suurem pasireotiidi intramuskulaarsele manustamisele (-24,7%) kui oktreotiidi intramuskulaarsele manustamisele (-17,9%) üle läinud patsientidel.

Cushingi tõve uuring G2304

Pasireotiidi intramuskulaarse manustamise efektiivsust ja ohutust hinnati III faasi mitmekeskuselises uuringus 12-kuulise raviperioodi jooksul Cushingi tõvega patsientidel, kellel esines püsiv või korduv haigus, või *de novo* patsientidel, kellele operatsioon ei olnud näidustatud või kes operatsioonist keeldusid. Uuringusse sobivuse kriteeriumide hulka kuulus normivahemiku ülempiirist (ULN) 1,5...5 korda kõrgem keskmine vaba kortisooli tase uriinis (mUFC) skriiningul. Uuringusse kaasati 150 patsienti. Keskmine vanus oli 35,8 aastat ning enamik patsiente olid naised (78,8%). Enamikele patsientidele (82,0%) oli eelnevalt tehtud hüpofüüsi operatsioon ja keskmine mUFC algväärtus oli 470 nmol/24h (ULN: 166,5 nmol/24h).

Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama algannusena kas 10 mg või 30 mg pasireotiidi intramuskulaarset ravivormi iga 4 nädala järel. Pärast nelja ravikuud jätkasid mUFC väärtusega $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ patsiendid neile randomiseeritud pimeannuse saamist ning mUFC väärtusega $> 1,5 \times \text{ULN}$ patsientidel suurendati annust pimemenetluse teel 10 mg-lt 30 mg-ni või 30 mg-lt 40 mg-ni eeldusel, et need annused olid talutavad. Täiendav annuse kohandamine (kuni maksimaalse annuseni 40 mg) oli lubatud põhifaasi 7. ja 9. kuul. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli patsientide protsent igas rühmas, kes saavutasid keskmise 24 tunni UFC taseme $\leq \text{ULN}$ pärast 7 kuud kestnud ravi vaatamata eelnevale annuse suurendamisele. Teised tulemusnäitajad hõlmasid järgmiste näitajate muutusi võrreldes algväärtusega: 24 tunni UFC, plasma AKTH, seerumi kortisooli tase ning Cushingi tõve kliinilised nähud ja sümptomid. Kõik analüüsid viidi läbi randomiseeritud annuserühmade põhjal.

Tulemused

Uuring saavutas esmase efektiivsuse eesmärgi mõlemas annuserühmas (ravivastuse määra 95% CI alampiir kummaski ravirühmas $> 15\%$). 7. kuul saavutas mUFC ravivastuse 41,9% ja 40,8% patsientidest, kes randomiseeriti saama algannusena vastavalt 10 mg ja 30 mg. Patsientide protsent, kes saavutasid kas mUFC $\leq \text{ULN}$ või mUFC vähenemise vähemalt 50% võrreldes algväärtusega, oli 10 mg annuserühmas 50,0% ja 30 mg annuserühmas 56,6% (tabel 5).

Mõlemas annuserühmas saavutati Signifor'i toimel keskmise UFC vähenemine pärast 1 ravikuud ja see püsis aja jooksul. Vähenemist näitas ka mUFC keskmise taseme ja mediaani muutuse üldine protsent algväärtusest 7. ja 12. kuul. Seerumi kortisooli ja plasma AKTH taseme langust 7. ja 12. kuul täheldati samuti mõlemas annuserühmas.

Tabel 5 Põhilised tulemused – III faasi uuring Cushingi tõvega patsientidel (intramuskulaarne ravimvorm)

	Pasireotiid 10 mg n=74	Pasireotiid 30 mg n=76
Patsientide hulk protsentides, kellel esines:		
mUFC \leq ULN 7. kuul (95% CI)*	41,9 (30,5; 53,9)	40,8 (29,7; 52,7)
mUFC \leq ULN ilma eelneva annuse suurendamiseta 7. kuul (95% CI)	28,4 (18,5; 40,1)	31,6 (21,4; 43,3)
mUFC \leq ULN või \geq 50% vähenemine võrreldes algväärtusega 7. kuul (95% CI)	50,0 (38,1; 61,9)	56,6 (44,7; 67,9)
mUFC muutuse mediaan (min, max) võrreldes algväärtusega 7. kuul	-47,9 (-94,2; 651,1)	-48,5 (-99,7; 181,7)
mUFC muutuse mediaan (min, max) võrreldes algväärtusega 12. kuul	-52,5 (-96,9; 332,8)	-51,9 (-98,7; 422,3)

* Esmane tulemusnäitaja, kasutades LOCF-i (i.k. last observation carried forward; e.k. viimase väärtuse kasutamine)

mUFC: keskmine vaba kortisooli tase uriinis; ULN: normivahemiku ülempiir; CI: usaldusvahemik

7. kuul täheldati mõlemas annuserühmas süstoolse ja diastoolse vererõhu ning kehakaalu langust. Nende näitajate üldine vähenemine kaldus olema suurem patsientidel, kelle mUFC allus ravile. Sarnast tendentsi täheldati 12. kuul.

7. kuul olid Cushingi tõve nähud (nagu hirsutism, striiad, verevalumid ja lihaskõvad) enamikel patsientidel kas paranenud või püsisid muutumatuna. Näopunetus paranes 43,5%-l (47/108) patsientidest ning enam kui kolmandikul patsientidest ilmnes supraklavikulaarse rasvapadjandi (34,3%) ja dorsaalse rasvapadjandi (34,6%) vähenemine. Sarnaseid tulemusi täheldati ka 12. kuul.

Terviseiga seotud elukvaliteedi hindamiseks kasutati haigusspetsiifilist patsiendi poolt täidetavat tulemuse mõõdikut (CushingQoL) ja üldist elukvaliteedi mõõdikut (SF-12v2, Üldine terviseküsitlus). Tulemuse paranemist täheldati mõlema raviannuse rühmades nii CushingQoL kui SF 12v2 Vaimse osa kokkuvõtte (*Mental Component Summary* (MCS)) tulemustes, kuid mitte SF 12v2 Kehalise osa kokkuvõtte (*Physical Component Summary* (PCS)) tulemuses.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Signifor'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta akromegaalia ja pituitaarse gigantismi korral ning hüpofüüsist sõltuva Cushingi tõve, hüpofüsaarse AKTH liigproduksiooni ja hüpofüüsist sõltuva hüperadrenokortitsismi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pasireotiidi intramuskulaarse ravimvormi koostisse kuuluvad mikrosfäärid, millest toimeaine vabaneb pikema aja jooksul. Pärast ühekordset süsti pasireotiidi kontsentratsioon plasmas süstepäeval esialgu järsku suureneb, millele järgneb langus 2. kuni 7. päevani ning seejärel aeglane suurenemine maksimaalse kontsentratsioonini umbes 21. päeval ning aeglase languse faas järgnevate nädalate jooksul koos ravimvormi polümeermatriksi terminaalise lagunemise faasiga.

Imendumine

Intramuskulaarse pasireotiidi suhteline biosaadavus võrreldes subkutaanse pasireotiidiga oli täielik. Absoluutse biosaadavuse hindamiseks inimestel ei ole uuringuid läbi viidud.

Jaotumine

Tervetel vabatahtlikel jaotus intramuskulaarne pasireotiid hästi ja näiv jaotusruumala oli suur (V_z/F

>100 liitrit). Vererakkude ja plasma vaheline jaotumine sõltus kontsentratsioonist, mis näitab, et pasireotiid paikneb peamiselt plasmas (91%). Plasmavalkudega seondumine on mõõdukas (88%) ja ei sõltu kontsentratsioonist.

In vitro andmetele tuginedes on pasireotiid tõenäoliselt ravimeid rakust välja transportiva P-gp (P-glükoproteiin) substraat. *In vitro* andmetele tuginedes ei ole pasireotiid ravimeid rakust välja transportiva BCRP (rinnanäärmevähi resistentsusvalk) ega sisse transportivate OCT1 (orgaaniliste kationide transporter 1), OATP (orgaanilisi anioone transportiv polüpeptiid) 1B1, 1B3 ega 2B1 substraat. Terapeutilistes annustes ei ole pasireotiid ka UGT1A1 (uridiindifosfaatglükuronüültransferaas), OATP1B1 ega 1B3, OAT1 ega OAT3, OCT1 ega OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 (multiresistentsusega seotud proteiin 2) ega BSEP (sapisoola eksportpump) inhibiitor.

Biotransformatsioon

Pasireotiid on metaboolselt stabiilne ja *in vitro* andmed näitavad, et pasireotiid ei ole CYP450 ensüümi substraat, inhibiitor ega indutseerija. Tervetel vabatahtlikel leidis pasireotiidi peamiselt muutumatu vormina plasmas, uriinis ja väljaheites.

Eritumine

Pasireotiid elimineeritakse peamiselt maksa (sapierituse) kaudu ja vähesel määral neerude kaudu. Vabatahtlikel teostatud ADME-uuringus tuvastati esimese 10 päeva jooksul pärast manustamist muutumatul kujul 55,9±6,63% radioaktiivsest subkutaanse pasireotiidi annusest, sealhulgas 48,3±8,16% radioaktiivsusest oli väljaheites ja 7,63±2,03% uriinis.

Intramuskulaarse pasireotiidi näiline kliirens (CL/F) tervetel vabatahtlikel on 4,5...8,5 liitrit/h. Populatsiooni farmakokineetiliste (FK) analüüside põhjal oli hinnanguline CL/F tüüpilistel Cushingi tõvega patsientidel ligikaudu 4,8...6,5 liitrit/h ning tüüpilistel akromeegaaliaga patsientidel ligikaudu 5,6...8,2 liitrit/h.

Lineaarsus ja ajaline sõltuvus

Intramuskulaarse pasireotiidi tasakaalu farmakokineetika saavutatakse pärast kolme kuud. Pärast mitmeid igakuiseid annuseid on intramuskulaarse pasireotiidi farmakokineetika ligikaudu annusest sõltuv annusevahemikus 10 mg kuni 60 mg iga 4 nädala järel.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Lastel ei ole uuringuid läbi viidud.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukliirensil on väike osa pasireotiidi eliminatsioonis. Kliinilises uuringus, kus neerukahjustusega patsientidel kasutati pasireotiidi ühekordset subkutaanset 900 mikrogrammist annust, ei täheldatud kerge, mõõduka või raske neerukahjustuse ega lõppstaadiumis neeruhaiguse korral olulist toimet pasireotiidi koguekspositsioonile plasmas. Võrreldes kontrollrühmaga suurenes neerukahjustusega patsientidel pasireotiidi vaba fraktsioon plasmas ($AUC_{inf,u}$) (kerge: 33%, mõõdukas: 25%, raske: 99%, lõppstaadiumi neeruhaigus: 143%).

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidel ei ole intramuskulaarse pasireotiidiga läbi viidud kliinilisi uuringuid. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ühekordse subkutaanse annusega teostatud kliinilises uuringus täheldati mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass B ja C) statistiliselt olulisi erinevusi. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel suurenes AUC_{inf} vastavalt 60% ja 79%, C_{max} suurenes vastavalt 67% ja 69% ning CL/F vähenes vastavalt 37% ja 44%.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis leiti, et vanus ei ole oluline muutuja.

Demograafia

Intramuskulaarse pasireotiidi populatsiooni FK analüüsid näitasid, et rass ei mõjuta FK näitajaid. FK plasmakontsentratsioonil oli mõningane seos kehakaaluga eelnevalt ravi mittesaanud patsientide ja ebapiisava kontrolli saavutanud patsientide puhul. Eelnevalt ravi mittesaanud patsientide ja ebapiisava kontrolli saavutanud patsientide puhul, oli akromegaaliaga naispatsientidel meespatsientidest vastavalt 32% ja 51% suurem plasmakontsentratsioon, efektiivsuse ja ohutuse andmete kohaselt ei olnud need erinevused kliiniliselt olulised.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised ohutusuringud subkutaanselt manustatud pasireotiidiga ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Lisaks teostati taluvuse ja korduvtoksilisuse uuringuid intramuskulaarselt manustatud pasireotiidiga. Enamik kroonilise toksilisuse uuringutes täheldatud leidudest olid pöörduvad ja põhjustatud pasireotiidi farmakoloogiast. Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid ainult annuste korral, mis olid palju suuremad inimeste maksimaalsetest annustest, et need olid kliiniliselt väheolulised.

Subkutaanselt manustatud pasireotiid ei mõjutanud isaste rottide fertiilsust, aga nagu pasireotiidi farmakoloogia põhjal eeldada võis, esinesid emastel rottidel tsüklihäired või ovulatsiooni ärajäämine ning kollaskeha ja pesastumiskohtade arvu vähenemine. Rottidel ja küülikutel täheldati embrüotoksilisust annuste korral, mis põhjustasid toksilisust emasloomadele, kuid teratogeenset toimet ei täheldatud. Rottide pre- ja postnataalses uuringus ei avaldanud pasireotiid toimet poegimistegevusele ega poegimisele, aga pidurdas kergelt kõrvalesta eraldumise arengut ja vähendas järglaste kehakaalu.

Kättesaadavad toksikoloogilised andmed loomadel näitavad, et pasireotiid eritub piima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50-60:40-50)

Polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50:50)

Lahusti

Naatriumkarmelloos

Mannitool

Poloksameer 188

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber: (klorobutüülkummist) korgiga pruunikas viaal (klaas), mis sisaldab toimeainet (pasireotiid).
Lahusti: (klorobutüülkummist) varbkolvi korgiga värvitu süstel (klaas) 2 ml lahustiga.

Üksikpakendid (kõik tugevused): ühes üksikpakendis on blisteralus koos ühe süstekomplektiga (üks viaal ja üks süstel, mis on eraldi hermeetiliselt suletud pakendiosas, üks viaaliadapter ja üks ohutuskattega süstenõel).

Mitmikpakendid (ainult 40 mg ja 60 mg): ühes mitmikpakendis on 3 vahekarpi, igas blisteralus koos ühe süstekomplektiga (üks viaal ja üks süstel, mis on eraldi hermeetiliselt suletud pakendiosas, üks viaaliadapter ja üks ohutuskattega süstenõel).

Kõik pakendi suurused ja ravimi tugevused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Signifor'i manustamiskõlblikuks muutmisel on kaks olulist etappi. **Nende mitte järgimisel ei pruugi süstimine toimuda õigesti.**

- **Süstekomplekt peab soojenema toatemperatuurini.** Võtke süstekomplekt külmkapist välja ja laske sellel seista toatemperatuuril vähemalt 30 minutit enne pulbri lahustamist, kuid mitte üle 24 tunni.
- Pärast lahusti lisamist **loksutage viaali mõõdukalt** vähemalt 30 sekundit, **kuni on moodustunud ühtlane suspensioon.**

Süstekomplekti kuuluvad:

- a Üks pulbrit sisaldav viaal
- b Üks lahustit sisaldav süstel
- c Üks viaaliadapter ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks
- d Üks ohutuskattega süstenõel (20G x 1,5")

Järgige hoolikalt allpool toodud juhiseid, et tagada Signifor süstesuspensiooni pulbri ja lahusti õige manustamiskõlblikuks muutmine enne sügavat lihasesisest süstimist.

Signifor'i suspensiooni tohib valmistada alles vahetult enne manustamist.

Signifor'i tohib manustada ainult vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja.

Signifor'i ettevalmistamisel sügavaks lihasesiseseks süstimiseks järgige palun alltoodud juhiseid:

1. Võtke Signifor'i süstekomplekt külmkapist välja. **TÄHELEPANU: Tähtis on pulbri lahustamist alustada alles pärast seda, kui süstekomplekt on soojenenud toatemperatuurini. Laske süstekomplektil seista toatemperatuuril vähemalt**

- 30 minutit enne ravimi manustamiskõlblikuks muutmist, kuid mitte üle 24 tunni.**
Kui süstekomplekti ei kasutata 24 tunni jooksul, võib selle külmkappi tagasi panna.
2. Eemaldage viaalilt plastmasskork ja puhastage viaali kummikork alkoholitampooniga.
 3. Eemaldage viaaliadapteri pakendilt kattekile, kuid **ÄRGE** viaaliadapterit pakendist välja võtke.
 4. Hoides kinni viaaliadapteri pakendist, asetage viaaliadapter viaali kohale ja suruge see täiesti alla, et see kinnituks kohale, mille käigus kostub „klõps“.
 5. Eraldage pakend viaaliadapterist, tõstes selle otse üles.
 6. Eemaldage kork lahustiga süstlilt ja **keerake** süstel viaaliadapteri külge.
 7. Vajutage kolb aeglaselt lõpuni alla, et viia kogu lahusti üle viaali.
 8. **TÄHELEPANU:** Hoidke kolb alla vajutatuna ja loksutage viaali **mõõdukalt vähemalt 30 sekundit**, et pulber täielikult lahustuks. **Kui pulber ei ole täielikult lahustunud, korrake mõõdukat loksutamist veel 30 sekundi jooksul.**
 9. Pöörake süstel ja viaal tagurpidi, tõmmake kolb **aeglaselt** tagasi ja tõmmake kogu viaali sisu süstlasse.
 10. Keerake süstel viaaliadapteri küljest lahti.
 11. Keerake süstli külge ohutuskattega süstenõel.
 12. Eemaldage kaitsekork otsesuunas süstlilt. Vältimaks sademe teket, võite süstlit ettevaatlikult loksutada, et suspensioon püsiks ühtlane. Koputage ettevaatlikult vastu süstlit, et eemaldada nähtavad mullid ja väljutada need süstlist. Manustamiskõlblikuks muudetud Signifor on nüüd valmis **koheseks** manustamiseks.
 13. Signifor'i tohib manustada ainult sügava lihasesisese süstena. Puhastage süstekoht alkoholitampooniga. Torgake nõel naha suhtes 90° nurga all tervenisti vasakusse või paremasse tuharalihasesse. Tõmmake kolbi aeglaselt tagasi kontrollimaks, kas nõel ei ole sattunud veresoonda (sellisel juhul tuleb nõela asukohta muuta). Vajutage kolb aeglaselt alla, kuni süstel on tühi. Tõmmake nõel süstekohest välja ja aktiveerige ohutuskate.
 14. Et ohutuskate kataks nõela, aktiveerige see ühte alltoodud meetodit kasutades:
 - vajutage ohutuskatte liigendiga osa vastu kõva pinda
 - või lükake liigendit edasi sõrmegaÕige aktiveerumise kinnituseks kostub „klõps“. Pange süstel otsekohe teravate esemete konteinerisse.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Signifor 10 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
EU/1/12/753/016-017

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. aprill 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. november 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Signifor 0,3 mg süstelahus
Pasireotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml süstelahust sisaldab 0,3 mg pasireotiidi (pasireotiiddiaspartaadina).

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, viinhape, naatriumhüdroksiid, süstevesi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

6 ampulli

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/753/001 6 ampulli

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Signifor 0,3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Signifor 0,3 mg süstelahus
Pasireotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml süstelahust sisaldab 0,3 mg pasireotiidi (pasireotiiddiaspartaadina).

3. ABIAINED

Abiained: Mannitool, viinhape, naatriumhüdroksiid, süstevesi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

6 ampulli. Mitmikpakendi komponent. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Signifor 0,3 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (KOOS SINISE RAAMIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Signifor 0,3 mg süstelahus
Pasireotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml süstelahust sisaldab 0,3 mg pasireotiidi (pasireotiiddiaspartaadina).

3. ABIAINED

Abiained: Mannitool, viinhape, naatriumhüdroksiid, süstevesi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 18 (3 karpi, millest igaüks sisaldab 6) ampulli.

Mitmikpakend: 30 (5 karpi, millest igaüks sisaldab 6) ampulli.

Mitmikpakend: 60 (10 karpi, millest igaüks sisaldab 6) ampulli.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Signifor 0,3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

AMPULLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Signifor 0,3 mg süstelahus
Pasireotidum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Signifor 0,6 mg süstelahus
Pasireotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml süstelahust sisaldab 0,6 mg pasireotiidi (pasireotiiddiaspartaadina).

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, viinhape, naatriumhüdroksiid, süstevesi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

6 ampulli

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/753/005 6 ampulli

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Signifor 0,6 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Signifor 0,6 mg süstelahus
Pasireotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml süstelahust sisaldab 0,6 mg pasireotiidi (pasireotiiddiaspartaadina).

3. ABIAINED

Abiained: Mannitool, viinhape, naatriumhüdroksiid, süstevesi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

6 ampulli. Mitmikpakendi komponent. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Signifor 0,6 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (KOOS SINISE RAAMIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Signifor 0,6 mg süstelahus
Pasireotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml süstelahust sisaldab 0,6 mg pasireotiidi (pasireotiiddiaspartaadina).

3. ABIAINED

Abiained: Mannitool, viinhape, naatriumhüdroksiid, süstevesi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 18 (3 karpi, millest igaüks sisaldab 6) ampulli.

Mitmikpakend: 30 (5 karpi, millest igaüks sisaldab 6) ampulli.

Mitmikpakend: 60 (10 karpi, millest igaüks sisaldab 6) ampulli.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Signifor 0,6 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

AMPULLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Signifor 0,6 mg süstelahus
Pasireotidum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Signifor 0,9 mg süstelahus
Pasireotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml süstelahust sisaldab 0,9 mg pasireotiidi (pasireotiiddiaspartaadina).

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, viinhape, naatriumhüdroksiid, süstevesi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

6 ampulli

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/753/009 6 ampulli

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Signifor 0,9 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA SINISE RAAMITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Signifor 0,9 mg süstelahus
Pasireotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml süstelahust sisaldab 0,9 mg pasireotiidi (pasireotiiddiaspartaadina).

3. ABIAINED

Abiained: Mannitool, viinhape, naatriumhüdroksiid, süstevesi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

6 ampulli. Mitmikpakendi komponent. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Signifor 0,9 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (KOOS SINISE RAAMIGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Signifor 0,9 mg süstelahus
Pasireotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml süstelahust sisaldab 0,9 mg pasireotiidi (pasireotiiddiaspartaadina).

3. ABIAINED

Abiained: Mannitool, viinhape, naatriumhüdroksiid, süstevesi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**Süstelahus**

Mitmikpakend: 18 (3 karpi, millest igaüks sisaldab 6) ampulli.
Mitmikpakend: 30 (5 karpi, millest igaüks sisaldab 6) ampulli.
Mitmikpakend: 60 (10 karpi, millest igaüks sisaldab 6) ampulli.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Signifor 0,9 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

AMPULLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Signifor 0,9 mg süstelahus
Pasireotidum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Signifor 10 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Pasireotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 10 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka:

Pulber: polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50-60:40-50), polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50:50).

Lahusti: naatriumkarmelloos, mannitool, poloksameer 188, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensiooni pulber ja lahusti

1 viaal pulbriga
1 süstel 2 ml lahustiga
1 ohutuskattega nõel
1 viaaliadapter

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/753/018

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Signifor 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Signifor 10 mg süstesuspensiooni pulber
Pasireotidum
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 mg

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Signifor'i lahusti

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜSIKPAKENDI PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Signifor 20 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Pasireotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 20 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka:

Pulber: polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50-60:40-50), polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50:50).

Lahusti: naatriumkarmelloos, mannitool, poloksameer 188, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensiooni pulber ja lahusti

1 vial pulbriga
1 süstel 2 ml lahustiga
1 ohutuskattega nõel
1 vialiadapter

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/753/013

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Signifor 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Signifor 20 mg süstesuspensiooni pulber
Pasireotidum
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

20 mg

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Signifor'i lahusti

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Signifor 30 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Pasireotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 30 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka:

Pulber: polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50-60:40-50), polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50:50).

Lahusti: naatriumkarmelloos, mannitool, poloksameer 188, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensiooni pulber ja lahusti

1 viaal pulbriga
1 süstel 2 ml lahustiga
1 ohutuskattega nõel
1 viaaliadapter

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/753/019

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Signifor 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Signifor 30 mg süstesuspensiooni pulber
Pasireotidum
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 mg

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Signifor'i lahusti

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Signifor 40 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Pasireotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 40 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka:

Pulber: polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50-60:40-50), polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50:50).

Lahusti: naatriumkarmelloos, mannitool, poloksameer 188, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensiooni pulber ja lahusti

1 viaal pulbriga
1 süstel 2 ml lahustiga
1 ohutuskattega nõel
1 viaaliadapter

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/753/014

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Signifor 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA SINISE RAAMITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Signifor 40 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Pasireotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 40 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka:

Pulber: polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50-60:40-50), polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50:50).

Lahusti: naatriumkarmelloos, mannitool, poloksameer 188, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensiooni pulber ja lahusti

1 vial pulbriga + 1 süstel 2 ml lahustiga + 1 ohutuskattega nõel+1 vialadapter.
Mitmikpakendi komponent. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intramuskulaarne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/753/015

Mitmikpakend sisaldab 3 vahekarpi

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Signifor 40 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (KOOS SINISE RAAMIGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Signifor 40 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Pasireotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 40 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka:

Pulber: polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50-60:40-50), polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50:50).

Lahusti: naatriumkarmelloos, mannitool, poloksameer 188, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensiooni pulber ja lahusti

Mitmikpakend: 3 karpi ja 1 süstevahendi komplekt.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intramuskulaarne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/753/015

Mitmikpakend sisaldab 3 vahekarpi

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Signifor 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Signifor 40 mg süstesuspensiooni pulber
Pasireotidum
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

40 mg

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Signifor'i lahusti

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Signifor 60 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Pasireotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 60 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka:

Pulber: polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50-60:40-50), polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50:50).

Lahusti: naatriumkarmelloos, mannitool, poloksameer 188, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensiooni pulber ja lahusti

1 viaal pulbriga
1 süstel 2 ml lahustiga
1 ohutuskattega nõel
1 viaaliadapter

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/753/016

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Signifor 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA SINISE RAAMITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Signifor 60 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Pasireotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 60 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka:

Pulber: polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50-60:40-50), polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50:50).

Lahusti: naatriumkarmelloos, mannitool, poloksameer 188, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensiooni pulber ja lahusti

1 vial pulbriga + 1 süstel 2 ml lahustiga + 1 ohutuskattega nõel+1 vialadapter.
Mitmikpakendi komponent. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intramuskulaarne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/753/017

Mitmikpakend sisaldab 3 vahekarpi

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Signifor 60 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (KOOS SINISE RAAMIGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Signifor 60 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Pasireotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 60 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka:

Pulber: polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50-60:40-50), polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50:50).

Lahusti: naatriumkarmelloos, mannitool, poloksameer 188, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensiooni pulber ja lahusti

Mitmikpakend: 3 karpi ja 1 süstevahendi komplekt.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intramuskulaarne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/753/017

Mitmikpakend sisaldab 3 vahekarpi

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Signifor 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Signifor 60 mg süstesuspensiooni pulber
Pasireotidum
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

60 mg

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Signifor'i lahusti

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Signifor 0,3 mg süstelahus

Signifor 0,6 mg süstelahus

Signifor 0,9 mg süstelahus

Pasireotiid (*Pasireotidum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Signifor ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Signifor'i kasutamist
3. Kuidas Signifor'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Signifor'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Signifor ja milleks seda kasutatakse

Signifor on ravim, mis sisaldab toimeainena pasireotiidi. Seda kasutatakse Cushingi tõve ravimiseks täiskasvanutel, kellel kirurgiline ravi ei ole võimalik või kellel kirurgiline ravi on ebaõnnestunud.

Cushingi tõbe põhjustab ajuripatsi suurenemine (aju alumises osas asuv nääre), mida nimetatakse ajuripatsi adenoomiks. See põhjustab organismis adenokortikotroopse hormooni (AKTH) ületootmist, mis omakorda tingib teise hormooni, mida nimetatakse kortisooliks, ületootmise.

Inimese organismis toodetakse loomulikku ühendit somatostatiini, mis takistab teatud hormoonide, sealhulgas AKTH tootmist. Pasireotiid toimib väga sarnaselt somatostatiiniga, aga selle toime on tugevam ja kestab kauem. Seega takistab Signifor AKTH tootmist, aidates nii reguleerida kortisooli ületootmist ja parandada Cushingi tõve sümptomeid.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Signifor toimib või miks see ravim on teile kirjutatud, küsige oma arstilt.

2. Mida on vaja teada enne Signifor'i kasutamist

Ärge kasutage Signifor'i

- kui olete pasireotiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on tõsiseid maksaprobleeme.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Signifor'i kasutamist pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb praegu või teil on varem esinenud:

- probleeme veresuhkru sisaldusega, mis on kas liiga kõrge (nagu hüperglükeemia/diabeedi puhul) või liiga madal (hüpoglükeemia);
- südameprobleeme, nagu näiteks hiljutine südameatakk, kongestiivne südamepuudulikkus (südamehaiguse liik, mille puhul süda ei suuda kehasse piisavalt verd pumbata) või järsk ja rõhuv valu rinnus (tavaliselt tunnetatav kui surve, raskus, pingulolek, pigistamine või valu terves rinnapiirkonnas);

- südame rütmihäire, näiteks nagu südame ebakorrapärane löögisagedus või häired elektrilises signaalis, mida nimetatakse “QT-intervalli piknemiseks” või “QT piknemiseks”;
- vere madal kaaliumi- või magneesiumisisaldus;
- sapikivid.

Ravi ajal Signifor’iga

- Signifor kontrollib kortisooli ületootmist. Kontroll võib olla liiga tugev ja teil võivad esineda kortisooli puudumisega kaasnevad nähud ja sümptomid, nagu näiteks äärmine nõrkus, väsimus, kaalukaotus, iiveldus, oksendamine või madal vererõhk. Kui teil tekivad nimetatud nähud, rääkige sellest kohe oma arstile.
- Signifor võib tõsta teie veresuhkrutaset. Arst võib mõõta teie veresuhkrutaset ja määrata teile diabeediravi või kohandada selle annust.
- Signifor võib alandada teie südame löögisagedust. Arst võib mõõta teie südame löögisagedust, kasutades aparati, mis mõõdab südame elektrilist aktiivsust (EKG ehk elektrokardiogramm). Kui te kasutate südamehaiguse ravimit, võib arst vajadusel selle annust kohandada.
- teie arst võib perioodiliselt kontrollida ka teie sapipõit, maksaensüüme ja ajuripatsihormoone, kuna see ravim võib neid kõiki mõjutada.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ja noorukitele vanuses vähem kui 18 aastat, kuna ravimi toime kohta selles vanuserühmas andmed puuduvad.

Muud ravimid ja Signifor

Signifor võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Kui te kasutate Signifor’iga samal ajal teisi ravimeid (sealhulgas ilma retseptita saadavaid ravimeid), peab teie arst võibolla teie südant hoolikamalt jälgima või muutma Signifor’i või teiste ravimite annust. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Kindlasti rääkige oma arstile, kui te kasutate:

- südame rütmihäirete ravimiseks mõeldud ravimid, näiteks ravimid, mis sisaldavad disopüramiidi, prokainamiidi, kinidiini, sotalooli, dofetiliidi, ibutiliidi, amiodarooni või dronedarooni;
- bakteriaalsete infektsioonide ravimid (suukaudsed: klaritromütsiin, moksifloksatsiin; süstitavad: erütromütsiin, pentamidiin);
- seeninfektsioonide ravimid (ketokonasool, välja arvatud šampoonina);
- teatud psühhiaatriliste häirete ravimid (kloorpromasiin, tioridasiin, flufenasiin, pimosiid, haloperidool, tiapriid, amisulpriid, sertindool, metadoon);
- ravimid heinapalaviku ja teiste allergiate raviks (terfenadiin, astemisool, misolastiin);
- malaaria ennetamiseks ja raviks kasutatavad ravimid (klorokviin, halofantriin, lumefantriin);
- ravimid, mis kontrollivad vererõhku, näiteks:
 - beetablokaatorid (metoprolol, karteolool, propranolol, sotalool)
 - kaltsiumikanali blokaatorid (bepridiil, verapamiil, diltiaseem)
 - koliinesteraasi inhibiitorid (rivastigmiin, füsostigmiin);
- ravimid, mis kontrollivad elektrolüütide (kaalium, magneesium) tasakaalu teie kehas.

On eriti oluline, et te mainiksite ükskõik millist järgnevatest ravimitest:

- tsüklosporiin (kasutatakse elundite siirdamisel, et vähendada immuunsüsteemi aktiivsust);
- ravimid, mida kasutatakse liiga kõrge (nagu diabeedi puhul) või liiga madala (hüpooglükeemia) veresuhkrutaseme ravimiseks, näiteks:
 - insuliin;
 - metformiin, liraglutiid, vildagliptiin, nategliniid (diabeedivastased ravimid).

Rasedus, imetamine ja viljakus

Pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Signifor’i ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on selgelt hädavajalik. Kui te olete rase või kahtlustate rasedust, rääkige sellest oma arstile, kes peab teiega nõu, kas te peaksite raseduse ajal Signifor’i kasutama.
- Signifor’i kasutamise ajal ei tohi te last rinnaga toita. Ei ole teada, kas Signifor eritub

- rinnapiima.
- Kui olete seksuaalselt aktiivne naine, peate kasutama ravi ajal efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid. Enne selle ravimi kasutamist küsige oma arstilt nõu rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajaduse kohta.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Signifor võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet, sest mõned võimalikud kõrvaltoimed, näiteks pearinglus, peavalu ja väsimus võivad teie autojuhtimise või masinatega ohutult töötamise võimet vähendada.

Oluline teave mõningate Signifor'i koostisainete suhtes

Signifor sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Signifor'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. See ravim on pakendatud ampulli (väike klaasmahuti).

Kui palju Signifor'i kasutada

Soovitav annus on üks Signifor'i 0,6 mg ampull kaks korda päevas. Signifor'i kasutamine iga päev samal ajal aitab teil meeles pidada, millal oma ravimit kasutada. Pärast ravi alustamist võib teie arst samuti otsustada teie annust tõsta ühele Signifor'i 0,9 mg ampullile kaks korda päevas.

Kui ilmnevad kõrvaltoimed, võib teie arst ajutiselt vähendada teie annust 0,3 mg võrra ühe süsti kohta.

Kui teil on maksahaigus enne, kui te alustate ravi Signifor'iga, võib teie arst soovida teie ravi alustada annusega üks 0,3 mg Signifor'i ampull kaks korda päevas.

Erineva tugevusega (0,3 mg, 0,6 mg ja 0,9 mg) Signifor'i ampullid on saadaval, et sobida teie arsti poolt välja kirjutatud annusega.

Arst kontrollib korrapäraselt, kuidas ravi Signifor'iga teile mõjub ja otsustab, milline annus sobib teile kõige paremini.

Kuidas Signifor'i kasutada

Arst või õde näitab teile, kuidas te endale Signifor'i süstima peate. Lugege läbi ka selle infolehe lõpus olev kasutusjuhend. Kui teil on küsimusi, pöörduge arsti, meditsiiniõe või apteekri poole.

Signifor on mõeldud nahaaluseks kasutamiseks. See tähendab, et seda süstitakse lühikese nõelaga nahaalusesse rasvkoesse. Nahaaluse süsti tegemiseks sobivad hästi reied ja kõht. Valulikkuse ja nahaärrituse vältimiseks tuleb iga kord valida süstimiseks eelmisest korrast erinev koht. Süstimiseks ei tohi valida valusaid ega nahaärritusega kohti.

Ärge kasutage Signifor'i, kui te märkate, et lahus ei ole selge või sisaldab osakesi. Lahus peab olema nähtavate osakeste vaba, selge ja värvitu.

Kui kaua Signifor'i kasutada

Signifor'i tuleb kasutada nii kaua, kui arst on määranud.

Kui te kasutate Signifor'i rohkem kui ette nähtud

Kui te juhuslikult kasutate Signifor'i rohkem, kui arst on määranud, pöörduge kohe arsti, meditsiiniõe või apteekri poole.

Kui te unustate Signifor'i kasutada

Ärge süstige kahekordset annust Signifor'i, kui süst jäi eelmisel korral tegemata. Kui te unustasite

Signifor'i süstida, tehke lihtsalt järgmine süst õigel ajal.

Kui te lõpetate Signifor'i kasutamise

Kui te katkestate ravi Signifor'iga, võib teie kortisooli tase uuesti tõusta ja teie sümptomid võivad tagasi tulla. Seepärast ärge lõpetage Signifor'i kasutamist ilma arsti korralduseta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Rääkige kohe oma arstiga, kui teil tekib mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- Veresuhkrutaseme muutus. Teil võib esineda ülemäärane janu, sage urineerimine, söögiisu suurenemine ja kaalulangus, väsimus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu.
- Sapikivid või kaasnevad tüsistused. Teil võib tekkida palavik, külmavärinad, naha/silmade kollakaks muutumine, järsk seljavalu või valu paremal pool kõhus.
- Äärmine väsimus.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- Madal kortisoolitase. Teil võib esineda äärmine nõrkus, väsimus, kaalulangus, iiveldus, oksendamine ja madal vererõhk.
- Madal südame löögisagedus.
- Madal vererõhk. Teil võib esineda pearinglus, uimasus ja pearinglus või minestamine püsti tõusmisel.
- Sapi liikumise häired (kolestaas). Teil võib esineda naha kollakaks muutumine, tume uriin, hele väljaheide ja sügelus.
- Sapipõiepõletik (koletsüstiit).

Teisteks Signifor'i kõrvaltoimeteks võivad olla:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Kõhulahtisus
- Iiveldus
- Kõhuvalu
- Valu süstekohas

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- QT-intervalli pikenemine (ebanormaalne elektriline signaal teie südames, mida on võimalik testidega näha)
- Söögiisu kadumine
- Oksendamine
- Peavalu
- Pearinglus
- Juuste väljalangemine
- Sügelemine (pruriit)
- Lihasvalu (müalgia)
- Liigesevalu (artralgia)
- Kõrvalekalded maksafunktsiooni testi tulemustes
- Kõrvalekalded pankreasefunktsiooni testi tulemustes
- Kõrvalekalded vere hüübimisnäitajates

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Vere punaliblede väike arv (aneemia)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Ketokehade (maksas toodetav ainetühm) sisalduse suurenemine uriinis või veres (diabeetiline ketoatsidoos) kõrgenenud veresuhkru tuisustusena. Teil võib esineda puuviljalõhnaline hingehõhk, hingamisraskused ja segasusseisund.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Signifor'i säilitada

- Hoida seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud ampulli sildil ja karbil pärast "EXP" / "Kõlblik kuni". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Signifor sisaldab

- Toimeaine on pasireotiid.
Signifor 0,3 mg: Üks 1 ml ampull sisaldab 0,3 mg pasireotiidi (pasireotiiddiaspartaadina).
Signifor 0,6 mg: Üks 1 ml ampull sisaldab 0,6 mg pasireotiidi (pasireotiiddiaspartaadina).
Signifor 0,9 mg: Üks 1 ml ampull sisaldab 0,9 mg pasireotiidi (pasireotiiddiaspartaadina).
- Teised koostisosad on mannitool, viinhape, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

Kuidas Signifor välja näeb ja pakendi sisu

Signifor süstelahus on selge, värvitu lahus ampullis. Üks ampull sisaldab 1 ml süstelahust.

Signifor'i müüakse pakendites, milles on 6 ampulli või mitmikpakendites, milles on 18 ampulli (3 karpi kuue), 30 (5 karpi kuue) või 60 (10 karpi kuue ampulliga).

Kõik ravimi tugevused või pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Rare Diseases UK Ltd.
Tel: +44 (0)1491 414333

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

SIGNIFOR SÜSTELAHUSE KASUTAMISJUHEND

See ravim on pakendatud ampulli (väike klaasmahuti). Signifor'i manustamisel tuleb kasutada steriilseid ühekordseid süstlaid ja süstlanõelu.

Teie arst või õde on teile näidanud, kuidas Signifor'i ampulle kasutada. Lugege palun siiski enne ampullide kasutamist järgmine info hoolikalt läbi. Kui te ei ole enda süstimise suhtes kindel või kui teil on mingeid küsimusi, palun küsige abi oma arstilt või õelt.

Süsti ettevalmistamiseks võib kasutada kas kahte erinevat nõela lahuse kogumiseks ja süstimiseks või ühte lühikest teravat nõela mõlema sammu jaoks. Vastavalt kohalikele ravijuhistele ütleb teie arst või õde teile, millist meetodit kasutada. Palun järgige nende juhiseid.

Säilitage Signifor'i ampulle vastavalt pakendil märgitud säilitamistingimustele.

Oluline ohutusteave

Hoiatus: Hoida ampulle lastele kättesaamatus kohas.

Mida mul vaja on

Enda süstimiseks vajate te:

1. Ühte Signifor'i ampulli
2. Alkohooliga niisutatud puhastuslappe vm samaväärset
3. Ühte steriilset süstalt
4. Ühte pikka jämedat tõmbi otsaga steriilset nõela lahuse kogumiseks (teie arst või õde ütleb teile kui see on vajalik)
5. Ühte lühikest teravat steriilset nõela
6. Nõelakonteinerit või muud jäigast materjalist suletavat konteinerit

Süstekoht

Süstekoht on see koht teie kehal, kuhu te ennast süstite. Signifor on mõeldud nahaaluseks kasutamiseks. See tähendab, et seda süstitakse lühikese nõelaga nahaalusesse rasvkoesse. Nahaaluse süsti tegemiseks sobivad hästi reied ja kõht. Valulikkuse ja nahaärrituse vältimiseks tuleb iga kord valida süstimiseks eelmisest korrast erinev koht Süstimiseks ei tohi valida ka valusaid ega nahaärritusega kohti.

Alustamine

Kui te olete valmis ennast süstima, järgige hoolikalt alljärgnevat samme:

- Peske käed põhjalikult vee ja seebiga.
- Kasutage uusi ühekordseid nõelu ja süstlaid iga kord kui te ennast süstite. Kasutage süstlaid ja nõelu ainult üks kord. **Mitte kunagi** ärge jagage nõelu ega süstlaid.
- Võtke ampull karbist välja.
- Kontrollige ampulli. **ÄRGE KASUTAGE**, kui see on katki või kui vedelik on hägune või sisaldab osakesi. Kõikidel nendel juhtudel viige kogu pakend apteeki tagasi.

Vähendamaks ebamugavust süstimisel, on soovitatav enne manustamist lasta lahusel soojeneda toatemperatuurini.

Ampullid tuleb avada vahetult enne ravimi manustamist ning kasutamata jäänud ravim hävitada.

Kontrollige kõlblikkusaega ja annust

Kontrollige kõlblikkusaega, mis on märgitud ampulli sildile ("EXP" järel) ning veenduge, et ampull sisaldaks sellist annust, mida teie arst on kirjutanud.

ÄRGE KASUTAGE, kui ravimi kõlblikkusaeg on läbi või annus on vale. Mõlemal juhul viige kogu pakend apteeki tagasi.

Kuidas Signifor'i süstida



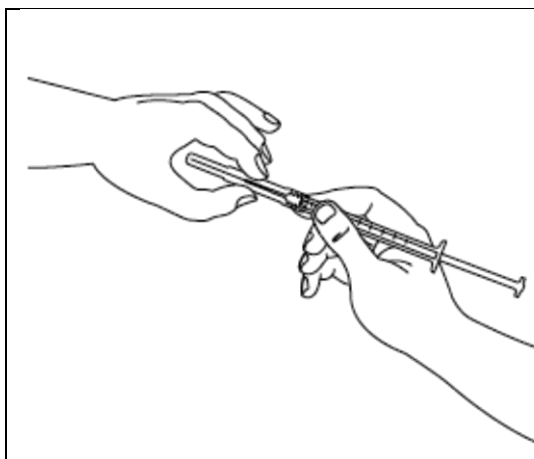
1. samm:

Signifor süstelahus on pakendatud murtava kaelaga ampulli. Värviline punkt ülemisel osal märgib ampulli kaelal murdekohta. Koputage ampulli sõrmega, et olla kindel, et ampulli avamisel ei ole lahust ülemises osas.



2. samm:

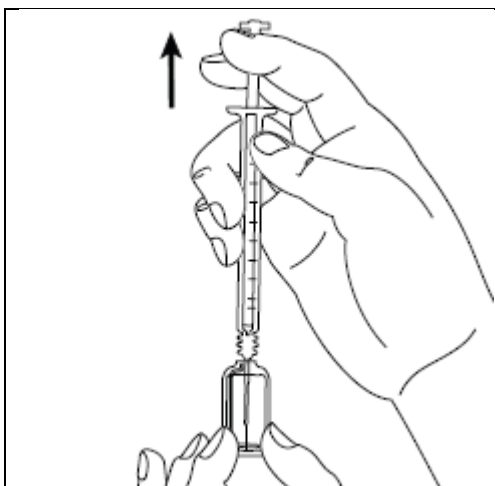
Soovitav protseduur: hoidke ampulli püstises asendis nii, et värviline punkt on suunatud teist eemale. Hoidke ampulli alumist osa ühes käes. Hoides pöidlaid ampulli kaela juures koos, murdke ampulli ülemine osa murdejoone juurest ära. Kui ampull on avatud, asetage see püstises asendis puhtale lamedale pinnale.



3. samm:

Võtke steriilne süstal ja kinnitage nõel selle külge. Kui teid on juhendatud kasutama kahte nõela, peaksite selle sammu jaoks kasutama pikka jämedat tõmbi otsaga nõela.

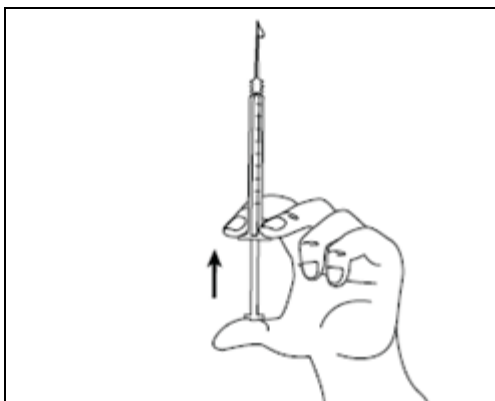
Enne kui asute 4. sammu juurde, puhastage süstekoht alkoholilapiga.



4. samm:

Eemaldage nõelalt kate. Asetage nõel ampulli sisse ja tõmmake kolbi, et tõmmata kogu ampulli sisu süstlasse.

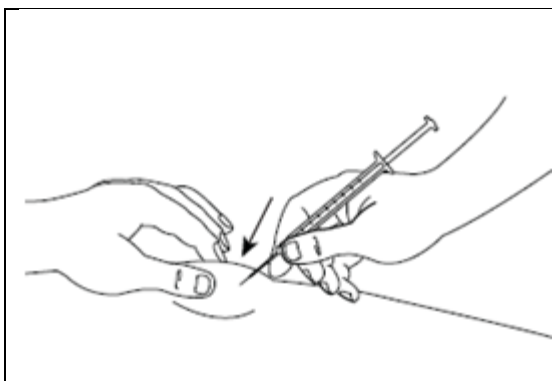
Kui teid on juhendatud kasutama kahte nõela, peaksite nüüd asendama pika nõela lühikesega.



5. samm:

Hoidke süstalt ühes käes kahe sõrme vahel nii, et teie põial oleks kolvi tagaosa all. Koputage süstalt sõrmega, et vabaneda õhumullidest. Veenduge, et süstlas ei ole õhumulle vajutades kolbi, kuni esimene tilk ilmub nõelaotsale.

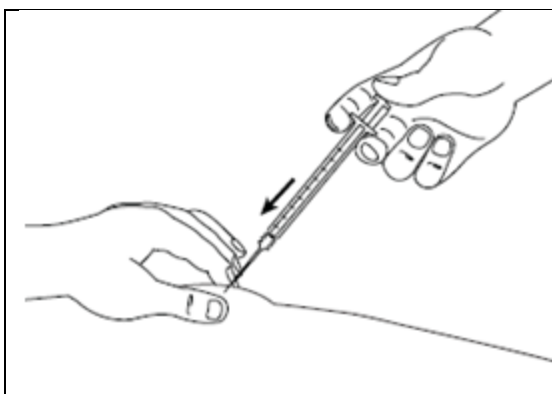
Ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Te olete nüüd valmis süstima.



6. samm:

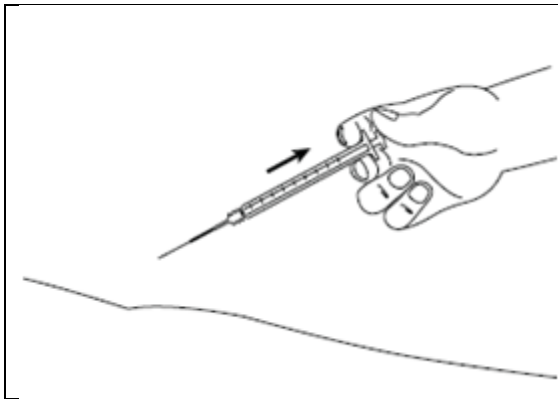
Võtke õrnalt nahavolt süstekohas sõrmede vahele ja hoides nõela umbes 45 kraadise nurga all (nagu on näidatud joonisel), torgake see süstekohta.

Tõmmake kergelt kolbi, et kontrollida ega veresoon ei ole vigastatud. Kui te näete süstlas verd, eemaldage kõigepealt nõel, seejärel asendage see uuega ja torgake see teise süstekohta.



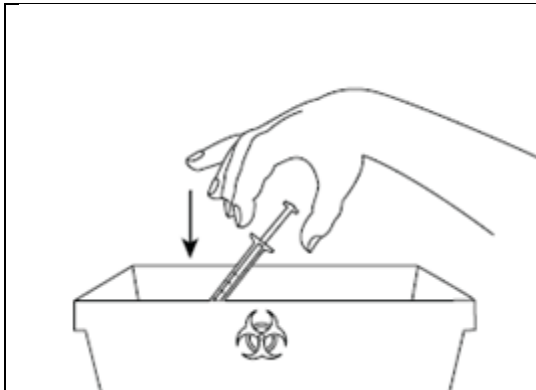
7. samm:

Kogu aeg nahka sõrmede vahel hoides suruge kolb aeglaselt alla nii kaugele, kui see läheb, kuni kogu lahus on süstitud. Hoidke kolbi all ja süstalt 5 sekundit paigal.



8. samm:

Aeglaselt vabastage nahavolt ja tõmmake nõel õrnalt välja. Pange kate nõelale tagasi.



9. samm:

Visake kasutatud süstal ja nõel kohe nõelakonteinerisse või mõnda teise jäigast materjalist konteinerisse. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Signifor 10 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Signifor 20 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Signifor 30 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Signifor 40 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Signifor 60 mg süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Pasireotiid (*Pasireotidum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Signifor ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Signifor'i kasutamist
3. Kuidas Signifor'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Signifor'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Signifor ja milleks seda kasutatakse

Signifor on ravim, mis sisaldab toimeainena pasireotiidi. Seda kasutatakse akromegaalia ravimiseks täiskasvanutel. Seda kasutatakse ka Cushingi tõve ravimiseks täiskasvanutel, kellel kirurgiline ravi ei ole võimalik või kellel kirurgiline ravi on ebaõnnestunud.

Akromegaalia

Akromegaaliat põhjustab kasvaja tüüp, mida kutsutakse ajuripatsi adenoomiks ja mis areneb aju alumises osas ajuripatsis. Adenoom põhjustab organismis hormooni ületootmist, mis kontrollib kudede, elundite ja luude kasvu, mille tagajärjel luud ja koed suurenevad, eriti kätes ja jalgades.

Signifor vähendab nende hormoonide tootmist ja võib vähendada ka adenoomi suurust. Selle tagajärjel vähenevad akromegaalia sümptomid, mille hulka kuuluvad peavalu, suurenenud higistamine, käte ja jalgade tuimus, väsimus ja liigesvalu.

Cushingi tõbi

Cushingi tõbe põhjustab ajuripatsi suurenemine (aju alumises osas asuv nääre), mida nimetatakse ajuripatsi adenoomiks. See põhjustab organismis adenokortikotroopse hormooni (AKTH) ületootmist, mis omakorda tingib teise hormooni, mida nimetatakse kortisooliks, ületootmise.

Inimese organismis toodetakse loomulikku ühendit somatostatiini, mis takistab teatud hormoonide, sealhulgas AKTH tootmist. Pasireotiid toimib väga sarnaselt somatostatiiniga, aga selle toime on tugevam ja kestab kauem. Seega takistab Signifor AKTH tootmist, aidates nii reguleerida kortisooli ületootmist ja parandada Cushingi tõve sümptomeid.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Signifor toimib või miks see ravim on teile kirjutatud, küsige oma arstilt.

2. Mida on vaja teada enne Signifor'i kasutamist

Ärge kasutage Signifor'i

- kui olete pasireotiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on tõsiseid maksaprobleeme.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Signifor'i kasutamist pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb praegu või teil on varem esinenud:

- probleeme veresuhkru sisaldusega, mis on kas liiga kõrge (nagu hüperglükeemia/diabeedi puhul) või liiga madal (hüpoglükeemia);
- südameprobleeme, nagu näiteks hiljutine südameatakk, kongestiivne südamepuudulikkus (südamehaiguse liik, mille puhul süda ei suuda kehasse piisavalt verd pumbata) või järsk ja rõhuv valu rinnus (tavaliselt tunnetatav kui surve, raskus, pingulolek, pigistamine või valu terves rinnapiirkonnas);
- südame rütmihäire, näiteks nagu südame ebakorrapärane löögisagedus või häired elektrilises signaalis, mida nimetatakse "QT-intervalli pikenemiseks" või "QT pikenemiseks";
- vere madal kaaliumi- või magneesiumisisaldus;
- sapikivid;
- või kui te võtate antikoagulante (ravimid, mis vähendavad vere hüübimisvõimet), teie arst jälgib teie vere hüübimisnäitajaid ja võib kohandada antikoagulandi annust.

Ravi ajal Signifor'iga

- Signifor võib tõsta teie veresuhkrutaset. Arst võib mõõta teie veresuhkrutaset ja määrata teile diabeedi ravi või kohandada selle annust.
- Signifor kontrollib kortisooli ületootmist. Kontroll võib olla liiga tugev ja teil võivad esineda kortisooli puudumisega kaasnevad nähud ja sümptomid, nagu näiteks äärmine nõrkus, väsimus, kaalukaotus, iiveldus, oksendamine või madal vererõhk. Kui teil tekivad nimetatud nähud, rääkige sellest kohe oma arstile.
- Signifor võib alandada teie südame löögisagedust. Arst võib mõõta teie südame löögisagedust, kasutades aparati, mis mõõdab südame elektrilist aktiivsust (EKG ehk elektrokardiogramm). Kui te kasutate südamehaiguse ravimit, võib arst vajadusel selle annust kohandada.
- teie arst võib perioodiliselt kontrollida ka teie sapipõit, maksaensüüme ja ajuripatsihormoone, kuna see ravim võib neid kõiki mõjutada.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ja noorukitele vanuses vähem kui 18 aastat, kuna ravimi toime kohta selles vanuserühmas andmed puuduvad.

Muud ravimid ja Signifor

Signifor võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Kui te kasutate Signifor'iga samal ajal teisi ravimeid (sealhulgas ilma retseptita saadavaid ravimeid), peab teie arst võibolla teie südant hoolikamalt jälgima või muutma Signifor'i või teiste ravimite annust. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Kindlasti rääkige oma arstile, kui te kasutate:

- immuunsüsteemi aktiivsust pärssivad ravimid, mida kasutatakse elundi siirdamise korral (tsüklosporiin);
- ravimid, mis on mõeldud liiga kõrge (nagu suhkurtõve korral) või madala (hüpoglükeemia) veresuhkrutaseme ravimiseks, näiteks:
 - insuliin
 - metformiin, liraglutiid, vildagliptiin, nategliniid (antidiabeetilised ravimid);
- südame rütmihäirete ravimiseks mõeldud ravimid, näiteks ravimid, mis sisaldavad disopüramiidi, prokainamiidi, kinidiini, sotalooli, dofetiliidi, ibutiliidi, amiodarooni või dronedarooni;
- bakteriaalsete infektsioonide ravimid (suukaudsed: klaritromütsiin, moksifloksatsiin; süstitavad: erütromütsiin, pentamidiin);
- seeninfektsioonide ravimid (ketokonasool, välja arvatud šampoonina);

- teatud psühhiaatriliste häirete ravimid (kloorpromasiin, tioridasiin, flufenasiin, pimosiid, haloperidool, tiapriid, amisulpriid, sertindool, metadoon);
- ravimid heinapalaviku ja teiste allergiate raviks (terfenadiin, astemisool, misolastiin);
- malaaria ennetamiseks ja raviks kasutatavad ravimid (klorokviin, halofantriin, lumefantriin);
- ravimid, mis kontrollivad vererõhku, näiteks:
 - beetablokaatorid (metoprolol, karteolool, propranolool, sotalool)
 - kaltsiumikanali blokaatorid (bepridiil, verapamiil, diltiaseem)
 - koliinesteraasi inhibiitorid (rivastigmiin, füsostigmiin);
- ravimid, mis kontrollivad elektrolüütide (kaalium, magneesium) tasakaalu teie kehas.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Signifor'i ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on selgelt hädavajalik. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Kui te imetate, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga, sest ei ole teada, kas Signifor eritub rinnapiima.
- Kui olete seksuaalselt aktiivne naine, peate kasutama ravi ajal efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid. Enne selle ravimi kasutamist küsige oma arstilt nõu rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajaduse kohta.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Signifor võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet, sest mõned võimalikud kõrvaltoimed, näiteks peavalu, pearinglus ja väsimus võivad teie autojuhtimise või masinatega ohutult töötamise võimet vähendada.

Oluline teave mõningate Signifor'i koostisainete suhtes

Signifor sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Signifor'i kasutada

Seda ravimit manustab teile väljaõppe saanud tervishoiutöötaja.

Kui palju Signifor'i kasutada

Akromegaalia

Signifor'i soovitatav algannus on akromegaalia korral 40 mg iga 4 nädala järel. Pärast ravi alustamist võib teie arst annust uuesti hinnata. Selle käigus võidakse mõõta kasvuhormooni või teiste hormoonide sisaldust teie veres. Sõltuvalt analüüsitulemustest ja teie enesetundest võib Signifor'i ühe süstega manustatud annust vähendada või suurendada. Annus ei tohi olla suurem kui 60 mg. Kui teil on maksahaigus enne, kui te alustate akromegaalia ravi Signifor'iga, võib teie arst soovida teie ravi alustada annusega 20 mg.

Cushingi tõbi

Signifor'i tavaline algannus on Cushingi tõve korral 10 mg iga 4 nädala järel. Pärast ravi alustamist võib teie arst annust uuesti hinnata. Selle käigus võidakse mõõta kortisooli sisaldust teie veres või uriinis. Sõltuvalt analüüsitulemustest ja teie enesetundest võib Signifor'i ühe süstega manustatud annust vähendada või suurendada. Annus ei tohi olla suurem kui 40 mg.

Arst kontrollib korrapäraselt, kuidas ravi Signifor'iga teile mõjub ja otsustab, milline annus sobib teile kõige paremini.

Kuidas Signifor'i kasutada

Teie arst või meditsiiniõde süstib teile Signifor'i. Kui teil on küsimusi, võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Signifor on mõeldud intramuskulaarseks kasutamiseks. See tähendab, et süstitakse nõelaga tuharalihase sisse.

Kui kaua Signifor'i kasutada

See on pikaajaline ravi, võib kesta aastaid. Teie arst jälgib regulaarselt teie seisundit, et kontrollida, kas ravil on soovitud toime. Signifor-ravi peab jätkuma nii kaua, kui teie arst peab seda vajalikuks.

Kui te lõpetate Signifor'i kasutamise

Kui te katkestate ravi Signifor'iga, võivad sümptomid tagasi tulla. Seepärast ärge lõpetage Signifor'i kasutamist ilma arsti korralduseta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Rääkige kohe oma arstiga, kui teil tekib mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Kõrge veresuhkrutase. Teil võib esineda ülemäärane janu, sage urineerimine, söögiisu suurenemine ja kaalulangus, väsimus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu.
- Sapikivid või kaasnevad tüsistused. Teil võib tekkida palavik, külmavärinad, naha/silmade kollakaks muutumine, järsk seljavalu või valu paremal pool kõhus.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- Madal kortisoolitase. Teil võib esineda äärmine nõrkus, väsimus, kaalulangus, iiveldus, oksendamine ja madal vererõhk.
- Madal südame löögisagedus.
- QT-intervalli pikenemine (ebanormaalne elektriline signaal teie südames, mida saab uuringutega määrata).
- Sapi liikumise häired (kolestaas). Teil võib esineda naha kollakaks muutumine, tume uriin, hele väljaheide ja sügelus.
- Sapipõiepõletik (koletsüstiit).

Teisteks Signifor'i kõrvaltoimeteks võivad olla:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Kõhulahtisus
- Iiveldus
- Kõhuvalu
- Väsimus

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Väsimus, jõuetus, kahvatu nahk (vere punaliblede väikese arvu nähud)
- Söögiisu vähenemine
- Peavalu
- Puhitus
- Oksendamine
- Pearinglus
- Valu, ebamugavustunne, sügelus ja turse süstekohas
- Kõrvalekalded maksafunktsiooni testi tulemustes
- Ebanormaalsed vereanalüüsi tulemused (kreatiinfosfokinaasi, glükoseerunud hemoglobiini,

- lipaasi sisalduse suurenemine veres)
 - Juuste väljalangemine
- Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)
- Kõrvalekalded pankreasefunktsiooni testi tulemustes
 - Kõrvalekalded vere hüübimisnäitajates

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Ketokehade (maksas toodetav aineterühm) sisalduse suurenemine uriinis või veres (diabeetiline ketoatsidoos) kõrgeenenud veresuhkru túsistusena. Teil võib esineda puuviljalõhnaline hingehõhk, hingamisraskused ja segasusseisund.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Signifor'i säilitada

- Hoida seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, viaalil või süstlil pärast "EXP"/"Kõlblik kuni". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Signifor sisaldab

- Toimeaine on pasireotiid.
- Signifor 10 mg: Üks viaal sisaldab 10 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoaadina).
- Signifor 20 mg: Üks viaal sisaldab 20 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoaadina).
- Signifor 30 mg: Üks viaal sisaldab 30 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoaadina).
- Signifor 40 mg: Üks viaal sisaldab 40 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoaadina).
- Signifor 60 mg: Üks viaal sisaldab 60 mg pasireotiidi (pasireotiidpamoaadina).
- Teised koostisosad on:
 - Pulber: polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50-60:40-50), polü(D,L-laktiidkoglükoliid) (50:50).
 - Lahusti: naatriumkarmelloos, mannitool, poloksameer 188, süstevesi.

Kuidas Signifor välja näeb ja pakendi sisu

Signifor pulber on kergelt kollakas kuni kollakas pulber viaalis. Lahusti on selge, värvitu kuni kergelt kollakas või kergelt pruunikas lahus süstlis.

Signifor 10 mg on saadaval üksikpakendis, mis sisaldab ühte 10 mg pulbriviaali ja ühte süstlit 2 ml lahustiga.

Signifor 20 mg on saadaval üksikpakendis, mis sisaldab ühte 20 mg pulbriviaali ja ühte süstlit 2 ml lahustiga.

Signifor 30 mg on saadaval üksikpakendis, mis sisaldab ühte 30 mg pulbriviaali ja ühte süstlit 2 ml lahustiga.

Signifor 40 mg on saadaval üksikpakendis, mis sisaldab ühte 40 mg pulbriviaali ja ühte süstlit 2 ml lahustiga.

Signifor 60 mg on saadaval üksikpakendis, mis sisaldab ühte 60 mg pulbriviaali ja ühte süstlit 2 ml lahustiga.

Üks üksikpakend sisaldab viaali ja süstlit suletud blisteralusel koos ühe viaaliadapteri ja ühe ohutuskattega nõelaga süstimise jaoks.

Signifor 40 mg ja Signifor 60 mg on saadaval ka mitmikpakendis, mis sisaldab 3 vahepakendit.

Kõik ravimi tugevused või pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Rare Diseases UK Ltd.
Tel: +44 (0)1491 414333

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

SIGNIFOR SÜSTESUSPENSIOONI JA LAHUSTI KASUTAMISJUHEND

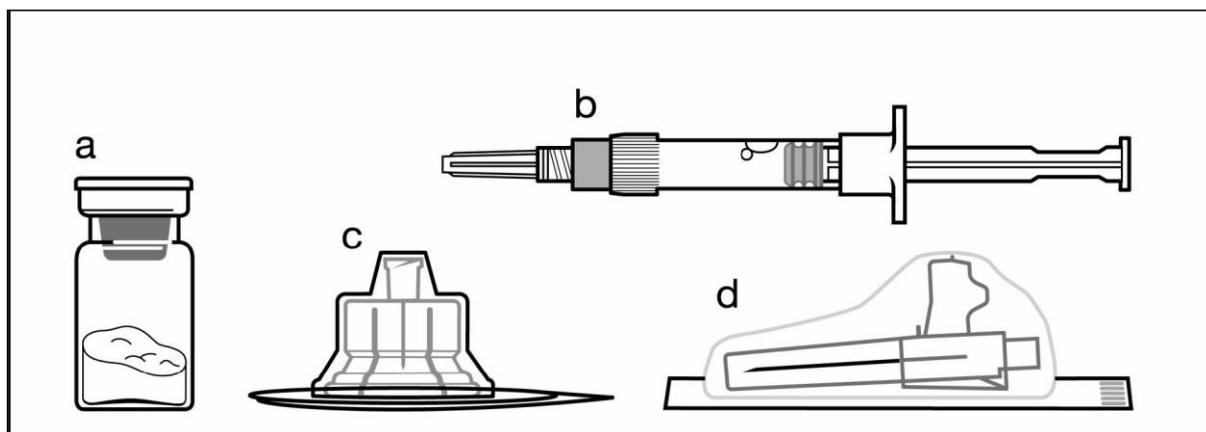
AINULT SÜGAVAKS LIHASESISESEKS SÜSTIMISEKS.

TÄHELEPANU:

Signifor'i manustamiskõlblikuks muutmisel on kaks olulist etappi. **Nende mitte järgimisel ei pruugi süstimine toimuda õigesti.**

- **Süstekomplekt peab soojenema toatemperatuurini.** Võtke süstekomplekt külmkapist välja ja laske sellel seista toatemperatuuril vähemalt 30 minutit enne pulbri lahustamist, kuid mitte üle 24 tunni.
- Pärast lahusti lisamist **loksutage viaali mõõdukalt** vähemalt 30 sekundit, **kuni on moodustunud ühtlane suspensioon.**

Süstekomplekti kuuluvad:



- a Üks pulbrit sisaldav viaal
- b Üks lahustit sisaldav süstel
- c Üks viaaliadapter ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks
- d Üks ohutuskattega süstenõel (20G x 1,5")

Järgige hoolikalt allpool toodud juhiseid, et tagada Signifor süstesuspensiooni pulbri ja lahusti õige manustamiskõlblikuks muutmise enne sügavat lihasesisest süstmist.

Signifor'i suspensiooni tohib valmistada alles vahetult enne manustamist.

Signifor'i tohib manustada ainult vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja.

Samm 1

Võtke Signifor'i süstekomplekt külmkapist välja. **TÄHELEPANU: Tähtis on pulbri lahustamist alustada alles pärast seda, kui süstekomplekt on soojenenud toatemperatuurini. Laske süstekomplektil seista toatemperatuuril vähemalt 30 minutit enne ravimi manustamiskõlblikuks muutmist, kuid mitte üle 24 tunni.**

Märkus: kui süstekomplekti ei kasutata 24 tunni jooksul, võib selle külmkappi tagasi panna.

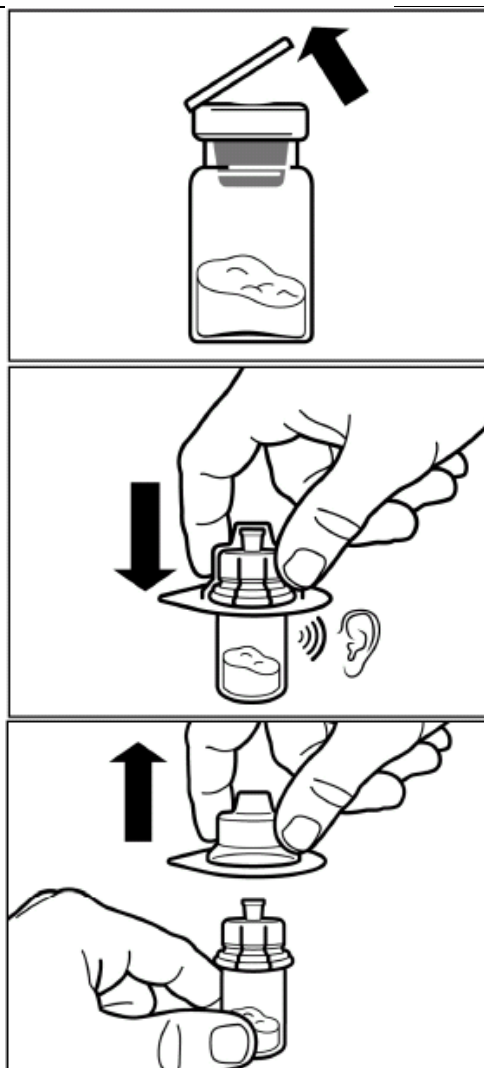
**Samm 2**

Eemaldage viaalilt plastmasskork ja puhastage viaali kummikork alkoholitamponiga

Eemaldage viaaliadapteri pakendilt kattekile, kuid **ÄRGE** viaaliadapterit pakendist välja võtke.

Hoides kinni viaaliadapteri pakendist, asetage viaaliadapter viaali kohale ja suruge see täiesti alla, et see kinnituks kohale, mille käigus kostub „klõps“.

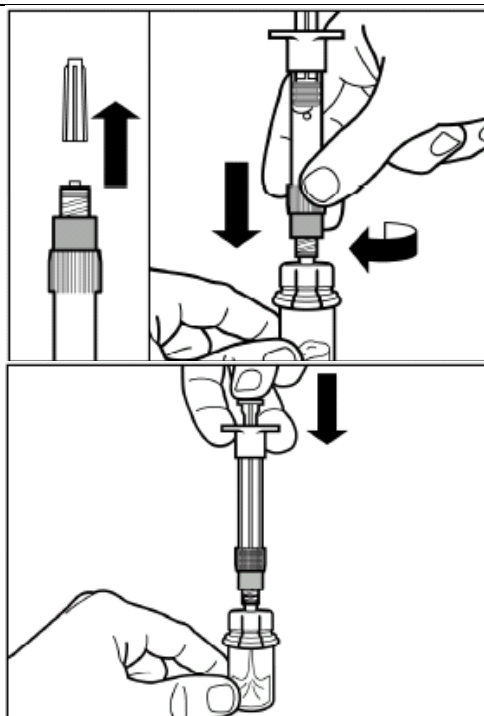
Eraldage pakend viaaliadapterist, tõstes selle otse üles, nagu näidatud.



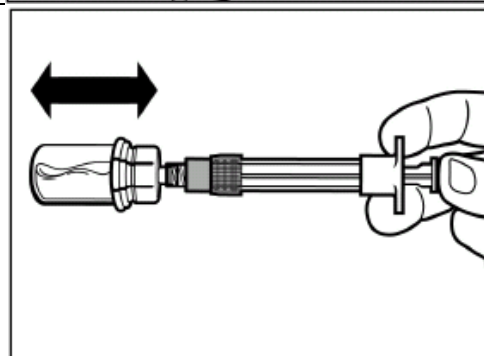
Samm 3

Eemaldage kork lahustiga süstlilt ja **keerake** süstal viaaliadapteri külge.

Vajutage kolb aeglaselt lõpuni alla, et viia kogu lahusti üle viaali.

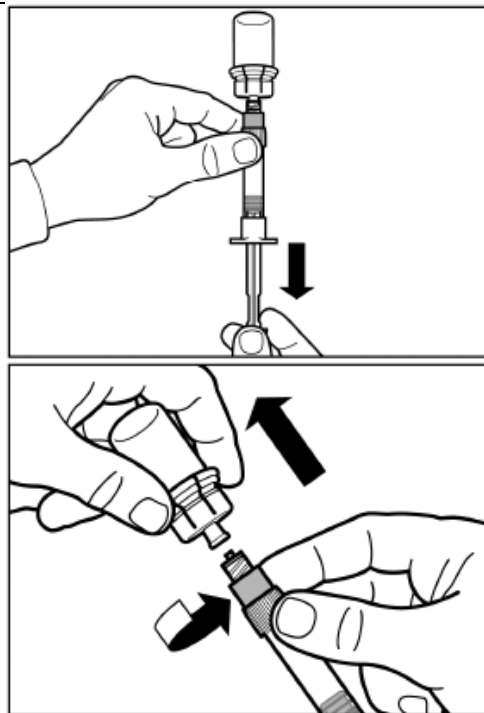
**Samm 4**

TÄHELEPANU: Hoidke kolb alla vajutatuna ja loksutage viaali **mõõdukalt vähemalt 30 sekundit**, et pulber täielikult lahustuks. **Kui pulber ei ole täielikult lahustunud, korrake mõõdukat loksutamist veel 30 sekundi jooksul.**

**Samm 5**

Pöörake süstel ja viaal tagurpidi, tõmmake kolb **aeglaselt** tagasi ja tõmmake kogu viaali sisu süstlisse.

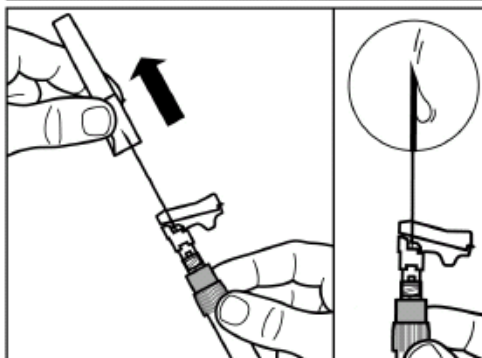
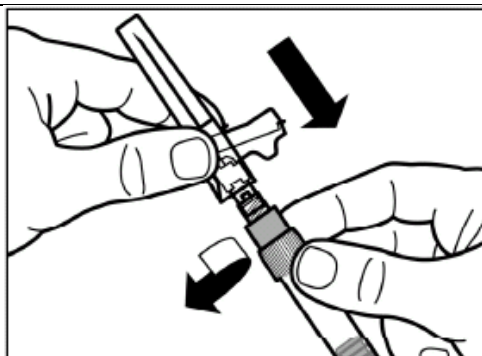
Keerake süstel viaaliadapteri küljest lahti.



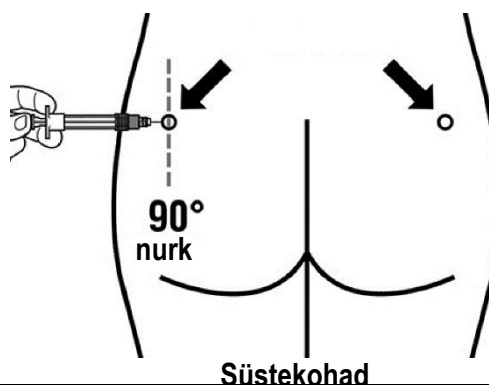
Samm 6

Keerake süstli külge ohutuskattega süstenõel.

Eemaldage kaitsekork otsesuunas süstliilt. Vältimaks sademe teket, võite süstlit ettevaatlikult loksutada, et suspensioon püsiks ühtlane. Koputage ettevaatlikult vastu süstlit, et eemaldada nähtavad mullid ja väljutada need süstlist. Manustamiskõlblikuks muudetud Signifor on nüüd valmis **kohe**seks manustamiseks.

**Samm 7**

Signifor'i tohib manustada ainult sügava lihasesisese süstena. Puhastage süstekoht alkoholitamponiga. Torgake nõel naha suhtes 90° nurga all tervenisti vasakusse või paremasse tuharalihasesse. Tõmmake kolbi aeglaselt tagasi kontrollimaks, kas nõel ei ole sattunud veresoone (sellisel juhul tuleb nõela asukohta muuta). Vajutage kolb aeglaselt alla, kuni süstel on tühi. Tõmmake nõel süstekohest välja ja aktiveerige ohutuskate (nagu näidatud Samm 8 juures).

**Samm 8**

Et ohutuskate kataks nõela, aktiveerige see ühte alltoodud meetodit kasutades:

- vajutage ohutuskatte liigendiga osa vastu kõva pinda (joonis A),
- või lükake liigendit edasi sõrmega (joonis B).

Õige aktiveerumise kinnituseks kostub "klõps".

Pange süstel otsekohe teravate esemete konteinerisse.

