

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Signifor 0,3 mg otopina za injekciju
Signifor 0,6 mg otopina za injekciju
Signifor 0,9 mg otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Signifor 0,3 mg otopina za injekciju

Jedna ampula od 1 ml sadrži 0,3 mg pasireotida (u obliku pasireotiddiaspartata).

Signifor 0,6 mg otopina za injekciju

Jedna ampula od 1 ml sadrži 0,6 mg pasireotida (u obliku pasireotiddiaspartata).

Signifor 0,9 mg otopina za injekciju

Jedna ampula od 1 ml sadrži 0,9 mg pasireotida (u obliku pasireotiddiaspartata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje odraslih bolesnika s Cushingovom bolešću kod kojih kirurški zahvat nije moguć ili kod kojih kirurški zahvat nije uspio.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza je 0,6 mg pasireotida supkutanom injekcijom dvaput na dan.

Dva mjeseca nakon početka terapije Signiforom kod bolesnika treba procijeniti kliničku korist. Bolesnici kod kojih dođe do značajnog smanjenja u razinama slobodnog kortizola u mokraći (engl. *urinary free cortisol*, UFC) trebaju nastaviti primati Signifor dokle god od toga imaju koristi. Može se razmotriti povećanje doze na 0,9 mg na temelju odgovora na liječenje, pod uvjetom da bolesnik dobro podnosi dozu od 0,6 mg. Kod bolesnika koji nisu odgovorili na Signifor nakon dva mjeseca liječenja treba razmisliti o prekidu primjene.

Zbrinjavanje u slučaju sumnje na nuspojave u bilo kojem trenutku tijekom liječenja moglo bi zahtijevati privremeno smanjenje doze Signifora. Preporučuje se smanjenje doze za po 0,3 mg dvaput na dan.

Ako se propusti doza Signifora, sljedeću injekciju treba primijeniti u predviđeno vrijeme. Doze se ne smiju udvostručavati da bi se nadoknadila propuštena doza.

Prelazak s intramuskularne na supkutanu formulaciju

Ne postoje dostupni klinički podaci o prelasku s intramuskularne na supkutanu formulaciju pasireotida. Ako je takav prelazak potreban, preporučuje se zadržati interval od barem 28 dana između zadnje intramuskularne injekcije i prve supkutane injekcije te započeti sa supkutanom injekcijom u dozi od 0,6 mg pasireotida dvaput na dan. Potrebno je u bolesnika pratiti odgovor i podnošljivost te mogu biti potrebne daljnje prilagodbe doze.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Signifora u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Podaci o primjeni Signifora u bolesnika starijih od 65 godina ograničeni su, ali nema dokaza koji bi upućivali na to da je za te bolesnike potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blago oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh A). Preporučena početna doza za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) iznosi 0,3 mg dvaput na dan (vidjeti dio 5.2). Najveća preporučena doza za te bolesnike je 0,6 mg dvaput na dan. Signifor se ne smije koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Način primjene

Signifor se primjenjuje supkutano samoubrizgavanjem. Bolesnici trebaju dobiti upute od liječnika ili zdravstvenog radnika za supkutano ubrizgavanje Signifora.

Ne preporučuje se korištenje istog mjesta primjene za dvije uzastopne injekcije. Treba izbjegavati mjesta na kojima su vidljivi znakovi upale ili nadražaja. Najbolja mjesta za davanje supkutanih injekcija su prednji dio bedara i abdomen (isključujući područje pupka i struka).

Za više pojedinosti o rukovanju lijekom vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh C).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Metabolizam glukoze

Bilo je učestalih izvješća o promjenama u razinama glukoze u krvi kod zdravih dobrovoljaca i bolesnika liječenih pasireotidom. U ispitanika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima s pasireotidom bile su opažene hiperglikemija i, manje učestalo, hipoglikemija (vidjeti dio 4.8).

Čini se da je stupanj hiperglikemije bio viši u bolesnika s pred-dijabetičkim stanjima ili ustanovljenom šećernom bolešću. Za vrijeme ključnog ispitivanja, razine HbA_{1c} značajno su se povisile i stabilizirale, ali se nisu vratile na početne vrijednosti (vidjeti dio 4.8). Prijavljeno je više slučajeva prekida primjene i više izvješća o teškim štetnim događajima uzrokovanim hiperglikemijom u bolesnika liječenih

dozom od 0,9 mg dvaput na dan.

Razvoj hiperglikemije je čini se povezan sa smanjenjima u izlučivanju inzulina (osobito u razdoblju nakon primanja doze) i inkretinskih hormona (tj. glukagonu sličnog peptida-1 [engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1] i inzulintropnog polipeptida ovisnog o glukozu ([engl. *glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP])).

Glikemijski status (omjer glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG) i hemoglobina A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) treba procijeniti prije početka liječenja pasireotidom. Praćenje FPG/HbA_{1c} tijekom liječenja treba se obavljati prema utvrđenim smjernicama. Bolesnici trebaju sami pratiti glukozu u krvi i/ili obavljati pretrage FPG-a tjedno tijekom prva dva ili tri mjeseca te periodički nakon toga, kako je klinički potrebno, kao i tijekom prva dva do četiri tjedna nakon svakog povećanja doze. Nadalje, treba obavljati praćenje FPG-a četiri tjedna, a HbA_{1c} 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Ako se razvije hiperglikemija kod bolesnika koji se liječi Signiforom, preporučuje se započeti ili prilagoditi antidijabetičko liječenje, slijedeći utvrđene terapijske smjernice za zbrinjavanje hiperglikemije. Ako nekontrolirana hiperglikemija ustraje usprkos odgovarajućem medicinskom zbrinjavanju, treba smanjiti dozu Signifora ili prekinuti liječenje Signiforom (vidjeti također dio 4.5).

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi ketoacidoze uz Signifor kod bolesnika sa i bez šećerne bolesti u anamnezi. Bolesnike sa znakovima i simptomima koji ukazuju na tešku metaboličku acidozu potrebno je testirati na ketoacidozu bez obzira na to imaju li šećernu bolest u anamnezi.

U bolesnika sa slabom glikemijskom kontrolom (definiranom vrijednostima HbA_{1c} > 8 % dok primaju antidijabetičku terapiju), zbrinjavanje i praćenje šećerne bolesti treba intenzivirati prije započinjanja terapije pasireotidom te za njenog trajanja.

Testovi funkcije jetre

U bolesnika liječenih pasireotidom često se opažaju blaga prolazna povišenja aminotransferaza. Bili su uočeni i rijetki slučajevi istodobnih povišenja ALT-a (alanin aminotransferaze) većih od 3 x gornje granice normale (GGN) te bilirubina većih od 2 x GGN (vidjeti dio 4.8). Praćenje jetrene funkcije preporučuje se prije liječenja pasireotidom te nakon jedan, dva, četiri, osam i dvanaest tjedana tijekom liječenja. Nakon toga jetrenu funkciju treba pratiti prema kliničkim indikacijama.

Bolesnike kod kojih se razviju povišene razine transaminaze treba pratiti s drugom procjenom jetrene funkcije kako bi se potvrdio nalaz. Ako se nalaz potvrdi, kod bolesnika treba učestalo pratiti funkciju jetre dok se vrijednosti ne vrate na razine od prije liječenja. Terapiju pasireotidom treba prekinuti ako bolesnik razvije žuticu ili druge znakove koji upućuju na klinički značajnu disfunkciju jetre, u slučaju održanog povišenja AST-a (aspartat aminotransferaze) ili ALT-a od 5 x GGN ili većeg, ili ako se povišenja ALT-a ili AST-a veća od 3 x GGN pojave istodobno s povišenjima bilirubina većima od 2 x GGN. Nakon prekida liječenja pasireotidom, bolesnike treba pratiti dok se simptomi ne riješe. Ne smije se ponovno započinjati liječenje.

Događaji povezani s kardiovaskularnim sustavom

Kod primjene pasireotida prijavljena je bradikardija (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se pažljivo praćenje kod bolesnika sa srčanom bolešću i/ili rizičnim čimbenicima za bradikardiju, kao što su klinički značajna bradikardija ili akutni infarkt miokarda u anamnezi, blok srca visokog stupnja, kongestivno zatajenje srca (NYHA klasa III ili IV), nestabilna angina, postojana ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija. U tim slučajevima može biti potrebno prilagođavanje doze lijekova kao što su beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala ili drugi lijekovi za kontroliranje ravnoteže elektrolita (vidjeti također dio 4.5).

Dokazano je da pasireotid produžuje QT interval na EKG-u u dva posebna ispitivanja na zdravim dobrovoljcima. Nije poznat klinički značaj tog produženja.

U kliničkim ispitivanjima s bolesnicima oboljelima od Cushingove bolesti bio je uočen QTcF od > 500 msec u dva od 201 bolesnika. Te su epizode bile sporadične i jednokratne bez uočenih kliničkih posljedica. Epizode *torsade de pointes* nisu bile uočene ni u jednom od tih ispitivanja ili kliničkih ispitivanja s drugim populacijama bolesnika.

Pasireotid treba oprezno koristiti te pažljivo odvagati omjer koristi i rizika u bolesnika kod kojih postoji značajan rizik od razvoja produženja QT intervala, kao što su bolesnici:

- s prirođenim sindromom dugog QT intervala.
- s nekontroliranom ili značajnom bolesti srca, kongestivnim zatajenjem srca, nestabilnom anginom ili klinički značajnom bradikardijom.
- koji uzimaju antiaritmike ili druge tvari za koje se zna da dovode do produženja QT intervala (vidjeti dio 4.5).
- s hipokalijemijom i/ili hipomagnezemijom.

Savjetuje se praćenje učinka na QTc interval te obavljanje EKG-a prije početka terapije Signiforom, tjedan dana nakon početka liječenja, te nakon toga u skladu s kliničkim indikacijama. Hipokalijemiju i/ili hipomagnezemiju treba korigirati prije primjene Signifora te periodički pratiti tijekom terapije.

Hipokortizolizam

Liječenje Signiforom vodi do brze supresije izlučivanja ACTH-a (adrenokortikotropnog hormona) u bolesnika s Cushingovom bolešću. Brza, potpuna ili gotovo potpuna supresija ACTH-a može dovesti do smanjenja u cirkulirajućim razinama kortizola i potencijalno do prolaznog hipokortizolizma/hipoadrenalizma.

Stoga je nužno pratiti bolesnike i uputiti ih u znakove i simptome povezane s hipokortizolizmom (npr. slabost, umor, anoreksija, mučnina, povraćanje, hipotenzija, hiperkalijemija, hiponatrijemija, hipoglikemija). U slučaju dokumentiranog hipokortizolizma možda će biti potrebna privremena egzogena nadomjesna terapija steroidima (glukokortikoidom) i/ili smanjenje ili prekid uzimanja terapije Signiforom.

Žučni mjehur i povezani događaji

Kolelitijaza (žučni kamenci) je poznata nuspojava povezana s dugoročnom uporabom analoga somatostatina i često se prijavljuje u kliničkim ispitivanjima s pasireotidom (vidjeti dio 4.8). Nakon stavljanja lijeka u promet pojavili su se slučajevi kolangitisa kod bolesnika koji su primjenjivali Signifor, što je u najvećem broju slučajeva bilo prijavljeno kao komplikacija povezana sa žučnim kamencima. Stoga se preporučuje pregled žučnog mjehura ultrazvukom prije te u intervalima od 6 do 12 mjeseci tijekom terapije Signiforom. Prisutnost žučnih kamenaca u bolesnika liječenih Signiforom uglavnom je asimptomatska; simptomatske kamence treba zbrinjavati u skladu s kliničkom praksom.

Hormoni hipofize

Budući da farmakološka aktivnost pasireotida oponaša aktivnost somatostatina, ne može se isključiti inhibicija i drugih hormona hipofize pored ACTH-a. Stoga treba razmotriti praćenje funkcije hipofize (npr. TSH/slobodni T₄, GH/IGF-1) prije i periodički tijekom terapije Signiforom, kako je klinički potrebno.

Učinak na plodnost u žena

Terapijske koristi smanjenja ili normalizacije razina kortizola u serumu u bolesnica s Cushingovom bolešću mogle bi potencijalno obnoviti plodnost. Bolesnicama reproduktivne dobi treba savjetovati da upotrebljavaju odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja Signiforom (vidjeti dio 4.6).

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog povećane izloženosti nevezanom lijeku, Signifor se treba oprezno primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bolesti bubrega (vidjeti dio 5.2).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Očekivane farmakokinetičke interakcije koje utječu na pasireotid

U ispitivanju interakcija među lijekovima u zdravih dobrovoljaca ispitivan je utjecaj P-gp inhibitora verapamila na farmakokinetiku supkutano primijenjenog pasireotida. Nije uočena promjena u farmakokinetici (brzini ili opsegu izloženosti) pasireotida.

Očekivane farmakokinetičke interakcije koje utječu na druge lijekove

Pasireotid bi mogao smanjiti relativnu bioraspoloživost ciklosporina. Istodobna primjena pasireotida i ciklosporina mogla bi zahtijevati prilagođavanje doze ciklosporina kako bi se održale terapijske razine.

Očekivane farmakodinamičke interakcije

Lijekovi koji produžuju QT interval

Pasireotid treba oprezno koristiti kod bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji produžuju QT interval, kao što su antiaritmici klase Ia (npr. kinidin, prokainamid, dizopiramid), antiaritmici klase III (npr. amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), određeni antibiotici (intravenski eritromicin, injekcija pentamidina, klaritromicin, moksifloksacin), određeni antipsihotici (npr. klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulpirid, sertindol, metadon), određeni antihistaminici (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin), antimalarici (npr. klorokin, halofantrin, lumefantrin), određeni antimikotici (ketokonazol, osim u šamponu) (vidjeti također dio 4.4).

Lijekovi protiv bradikardije

Kliničko praćenje srčane frekvencije, naročito na početku liječenja, preporučuje se u bolesnika koji primaju pasireotid istodobno s lijekovima protiv bradikardije, kao što su beta blokatori (npr. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), inhibitori acetilkolinesteraze (npr. rivastigmin, fizostigmin), određenim blokatorima kalcijevih kanala (npr. verapamil, diltiazem, bepridil), određenim antiaritmikima (vidjeti također dio 4.4).

Inzulini i antidijabetici

Prilagođavanja doze (smanjenje ili povećanje) inzulina i antidijabetika (npr. metformina, liraglutida, vildagliptina, nateglinida) može biti potrebno kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s pasireotidom (vidjeti također dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni pasireotida u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti pasireotid tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pasireotid u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni podaci u štakora pokazuju da

se pasireotid izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja Signiforom.

Plodnost

Ispitivanja na štakorima pokazala su učinke na ženske reproduktivne parametre (vidjeti dio 5.3). Klinički značaj tih učinaka u ljudi nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Signifor može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da budu oprezni kada upravljaju vozilima ili rade sa strojevima ako osjete umor, omaglicu ili glavobolju tijekom liječenja Signiforom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno 201 bolesnik s Cushingovom bolešću primao je Signifor u ispitivanjima faze II i III. Sigurnosni profil Signifora bio je dosljedan sa skupinom analoga somatostatina, osim kad je riječ o pojavi hipokortizolizma i stupnju hiperglikemije.

Podaci opisani u nastavku odnose se na izloženost lijeku Signifor u 162 bolesnika s Cushingovom bolešću u ispitivanju faze III. Kod uključivanja u ispitivanje bolesnici su bili randomizirani na primjenu Signifora u dozi od 0,6 mg ili 0,9 mg dvaput na dan. Srednja dob bolesnika bila je otprilike 40 godina, a većina bolesnika (77,8 %) bile su žene. Većina bolesnika (83,3 %) imala je perzistentnu ili rekurentnu Cushingovu bolest, a u nekoliko bolesnika (≤ 5 %) u svakoj od terapijskih skupina prethodno je primijenjeno zračenje hipofize. Medijan izloženosti liječenju do isključnog datuma za primarnu analizu djelotvornosti i sigurnosti bio je 10,37 mjeseci (0,03 – 37,8), pri čemu je 66,0 % bolesnika bilo izloženo terapiji najmanje šest mjeseci.

Nuspojave 1. i 2. stupnja bile su prijavljene kod 57,4 % bolesnika. Nuspojave 3. stupnja bile su uočene kod 35,8 % bolesnika, a nuspojave 4. stupnja kod 2,5 % bolesnika. Nuspojave 3. i 4. stupnja uglavnom su bile povezane s hiperglikemijom. Najčešće nuspojave (incidencija ≥ 10 %) bile su proljev, mučnina, bol u abdomenu, kolelitijaza, reakcije na mjestu primjene, hiperglikemija, šećerna bolest, umor i povišenje razine glikiranog hemoglobina.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene do isključnog datuma za analizu navedene su u Tablici 1. Nuspojave su navedene po primarnom organskom sustavu prema MedDRA-i. Unutar svake klasifikacije organskog sustava nuspojave su razvrstane prema učestalosti. Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 Nuspojave u ispitivanju faze III i iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s Cushingovom bolešću

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Anemija	
Endokrini poremećaji		Adrenalna insuficijencija		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperglikemija, šećerna bolest	Smanjeni apetit, šećerna bolest tipa 2, poremećena tolerancija glukoze		Dijabetička ketoacidoza
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja, omaglica		
Srčani poremećaji		Sinusna bradikardija, produženje QT intervala		
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija		
Poremećaji probavnog sustava	Proljevi, bol u abdomenu, mučnina	Povraćanje, bol u gornjem dijelu abdomena		Steatoreja, stolica promijenjene boje
Poremećaji jetre i žuči	Kolelitijaza	Kolecistitis*, kolestaza		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alopecija, pruritus		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mialgija, artralgija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu primjene, umor			
Pretrage	Povišenje glikiranog hemoglobina	Povišena gama glutamiltransferaza, povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišena lipaza, povišena glukoza u krvi, povišena amilaza u krvi, produženo protrombinsko vrijeme		

*Kolecistitis uključuje akutni kolecistitis

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji metabolizma glukoze

Povišena glukoza bila je najčešće prijavljena laboratorijska abnormalnost 3. stupnja (23,2 % bolesnika) u ispitivanju faze III na bolesnicima s Cushingovom bolešću. Srednja povećanja HbA_{1c} bila su manje izražena u bolesnika s normalnom glikemijom (n = 62 ukupno) kod uključenja u ispitivanje (tj. 5,29 % odnosno 5,22 % na početku te 6,50 % odnosno 6,75 % u 6. mjesecu za dozu od 0,6 odnosno 0,9 mg dvaput na dan) u odnosu na bolesnike u pred-dijabetičkom stanju (tj. n = 38 ukupno; 5,77 % odnosno 5,71 % na početku te 7,45 % odnosno 7,13 % u 6. mjesecu) ili bolesnike sa šećernom

bolešću (tj. n = 54 ukupno; 6,50 % odnosno 6,42 % na početku te 7,95 % odnosno 8,30 % u 6. mjesecu). Srednje razine glukoze u plazmi natašte obično su se povećavale unutar prvih mjeseca dana liječenja, pri čemu su u narednim mjesecima bila uočena smanjenja i stabilizacija. Vrijednosti glukoze u plazmi natašte i HbA_{1c} općenito su se smanjile tijekom 28 dana nakon prekida uzimanja pasireotida, ali ostala su iznad početnih vrijednosti. Podaci iz dugoročnog praćenja nisu dostupni. Bolesnici s početnim HbA_{1c} ≥ 7 % ili oni koji su uzimali antidijabetike prije randomizacije obično su imali više srednje promjene u glukozi u plazmi natašte i HbA_{1c} u usporedbi s ostalim bolesnicima. Nuspojave hiperglikemije i šećerne bolesti dovele su do prekida ispitivanja u 5 (3,1 %) odnosno 4 (2,5 %) bolesnika. Tijekom milosrdne uporabe Signifora bio je prijavljen jedan slučaj ketoze i jedan slučaj ketoacidoze.

Kod bolesnika liječenih Signiforom preporučuje se praćenje razina glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji probavnog sustava

Poremećaji probavnog sustava su često prijavljivani sa Signiforom. Te su reakcije obično bile niskog stupnja, nisu zahtijevale intervenciju i poboljšale su se s nastavkom liječenja.

Reakcije na mjestu primjene injekcije

Reakcije na mjestu primjene injekcije bile su prijavljene u 13,6 % bolesnika uključenih u ispitivanje faze III kod Cushingove bolesti. Reakcije na mjestu primjene injekcije bile su prijavljene i u kliničkim ispitivanjima na drugim populacijama. Reakcije su najčešće bile prijavljene kao lokalna bol, eritem, hematoma, krvarenje i pruritus. Te su se reakcije riješile spontano i nisu zahtijevale intervenciju.

Jetreni enzimi

Kod uporabe analoga somatostatina bila su prijavljena prolazna povišenja jetrenih enzima koja su također bila uočena u bolesnika koji su primali pasireotid u kliničkim ispitivanjima. Povišenja su uglavnom bila asimptomatska, niskog stupnja i reverzibilna uz nastavak liječenja. Bili su opaženi rijetki slučajevi istodobnih povišenja ALT-a većih od 3 x GGN i bilirubina većih od 2 x GGN. Svi slučajevi istodobnih povišenja bili su utvrđeni u roku od deset dana od početka liječenja Signiforom. Bolesnici su se oporavili bez kliničkih posljedica, a rezultati testova jetrene funkcije vratili su se na početne vrijednosti nakon prekida liječenja.

Preporučuje se praćenje jetrenih enzima prije i tijekom liječenja Signiforom (vidjeti dio 4.4), u skladu s kliničkim potrebama.

Enzimi gušterače

U bolesnika koji su primali pasireotid u kliničkim ispitivanjima bila su uočena asimptomatska povišenja lipaze i amilaze. Povišenja su bila uglavnom niskog stupnja i reverzibilna uz nastavak liječenja. Pankreatitis je potencijalna nuspojava povezana s uporabom analoga somatostatina zbog povezanosti između kolelitijaze i akutnog pankreatitisa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Kod zdravih dobrovoljaca korištene su doze jačine do 2,1 mg dvaput na dan, pri čemu je vrlo često uočen proljev kao nuspojava.

U slučaju predoziranja, preporučuje se započinjanje odgovarajućeg potpornog liječenja, u skladu s bolesnikovim kliničkim statusom, do povlačenja simptoma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: hipofizni i hipotalamički hormoni i analozi, somatostatin i analozi, ATK oznaka: H01CB05

Mehanizam djelovanja

Pasireotid je novi cikloheksapeptid, analog somatostatina za ubrizgavanje. Poput prirodnih peptidnih hormona somatostatina-14 i somatostatina-28 (poznatih i kao faktor koji inhibira otpuštanje somatotropina [engl. *somatotropin release inhibiting factor*, SRIF]) i drugih analoga somatostatina, pasireotid vrši svoju farmakološku aktivnost putem vezivanja za somatostatinske receptore. Poznato je pet podvrsta humanih somatostatinskih receptora: hsst1, 2, 3, 4, i 5. Te podvrste receptora izražene su u različitim tkivima u normalnim fiziološkim stanjima. Analogi somatostatina vežu se za hsst receptore različitim snagama (vidjeti Tablicu 2). Pasireotid se visokim afinitetom veže za četiri od pet hsst-a.

Tablica 2 Afinitet vezanja somatostatina (SRIF-14), pasireotida, oktreotida i lanreotida za pet podvrsta humanog somatostatin receptora (hsst1-5)

Spoj	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatin (SRIF-14)	$0,93 \pm 0,12$	$0,15 \pm 0,02$	$0,56 \pm 0,17$	$1,5 \pm 0,4$	$0,29 \pm 0,04$
Pasireotid	$9,3 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,3$	> 1000	$0,16 \pm 0,01$
Oktreotid	280 ± 80	$0,38 \pm 0,08$	$7,1 \pm 1,4$	> 1000	$6,3 \pm 1,0$
Lanreotid	180 ± 20	$0,54 \pm 0,08$	14 ± 9	230 ± 40	17 ± 5

Rezultati su srednja vrijednost $\pm$ standardna pogreška srednje vrijednosti (engl. *standard error of mean*, SEM) IC₅₀ izraženi kao nmol/l.

Farmakodinamički učinci

Somatostatinski receptori izraženi su u mnogim tkivima, osobito u neuroendokrinim tumorima u kojima se prekomjerno izlučuju hormoni, uključujući ACTH u Cushingovoj bolesti.

In vitro ispitivanja pokazala su da kortikotropne tumorske stanice bolesnika s Cushingovom bolešću imaju visoku ekspresiju hsst5, dok druge podvrste receptora ili nisu izražene ili su izražene u manjoj mjeri. Pasireotid veže i aktivira četiri od pet hsst-a, osobito hsst5, u kortikotropnim adenomima koji luče ACTH, što rezultira inhibicijom izlučivanja ACTH.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Multicentrično, randomizirano ispitivanje faze III bilo je provedeno da bi se procijenila sigurnost i djelotvornost različitih doza Signifora tijekom razdoblja liječenja od 12 mjeseci kod bolesnika s perzistentnom ili rekurentnom Cushingovom bolešću, ili kod *de novo* bolesnika u kojih kirurški zahvat nije bio indiciran ili koji su odbili kirurški zahvat.

Ispitivanje je uključivalo 162 bolesnika s početnim UFC-om $> 1,5 \times$ GGN koji su bili randomizirani u omjeru 1:1 na primjenu supkutane doze od 0,6 mg ili 0,9 mg Signifora dvaput na dan. Nakon tri mjeseca liječenja, bolesnici sa srednjim 24-satnim UFC-om $\leq 2 \times$ GGN i niže ili jednako početnoj vrijednosti nastavili su sa slijepim liječenjem uz randomiziranu dozu do 6. mjeseca. Za bolesnike koji nisu ispunili te kriterije liječenje je bilo razotkriveno, a doza je povećana za 0,3 mg dvaput na dan. Nakon početnih 6 mjeseci u ispitivanju, bolesnici su ušli u dodatno 6-mjesečno razdoblje otvorenog liječenja. Ako odgovor nije bio postignut u 6. mjesecu ili ako odgovor nije bio održan tijekom razdoblja otvorenog liječenja, doza se mogla povećati za 0,3 mg dvaput na dan. Doza se mogla smanjiti za po 0,3 mg dvaput na dan u bilo kojem trenutku tijekom ispitivanja zbog nepodnošljivosti.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je udio bolesnika u svakoj skupini koji su postigli normalizaciju srednjih 24-satnih razina UFC-a ($\text{UFC} \leq \text{GGN}$) nakon 6 mjeseci liječenja i kojima nije povećana doza (u odnosu na randomiziranu dozu) tijekom ovog razdoblja. Sekundarne mjere ishoda uključivale su, između ostaloga, promjene od početne vrijednosti u: 24-satnom UFC-u, ACTH-u u plazmi, razinama kortizola u serumu, te kliničkim znakovima i simptomima Cushingove bolesti. Sve su analize bile provedene na temelju skupina po randomiziranim dozama.

Demografske karakteristike na početku bile su dobro uravnotežene između dviju skupina randomiziranih po dozama i u skladu s epidemiologijom bolesti. Srednja dob bolesnika bila je otprilike 40 godina, a većina bolesnika (77,8 %) bile su žene. Većina bolesnika (83,3 %) imala je perzistentnu ili rekurentnu Cushingovu bolest, a u nekoliko je bolesnika ($\leq 5\%$), u obje terapijske skupine, prethodno primijenjeno zračenje hipofize.

Početne karakteristike bile su dobro uravnotežene između dviju skupina randomiziranih po dozama, osim kada je riječ o izraženim razlikama u srednjoj vrijednosti početnog 24-satnog UFC-a (1156 nmol/24 h za skupinu koja je primala 0,6 mg dvaput na dan i 782 nmol/24 h za skupinu koja je primala 0,9 mg dvaput na dan; normalni raspon 30 – 145 nmol/24 h).

Rezultati

U 6. mjesecu normalizacija srednjih razina UFC-a bila je uočena u 14,6 % (95 %-tni CI 7,0 – 22,3) odnosno 26,3 % (95 %-tni CI 16,6 – 35,9) bolesnika randomiziranih na primanje pasireotida u dozi od 0,6 mg odnosno 0,9 mg dvaput na dan. Ispitivanje je ispunilo primarni cilj djelotvornosti za skupinu koja je primala 0,9 mg dvaput na dan budući da je donja granica 95 %-tnog CI veća od unaprijed određene granice od 15 %. Odgovor u kraku koji je primao dozu od 0,9 mg bio je viši za bolesnike s nižim srednjim UFC-om na početku. Stopa odgovora u 12. mjesecu bila je usporediva s onom u 6. mjesecu, s 13,4 % odnosno 25,0 % u skupini koja je primala 0,6 mg odnosno 0,9 mg dvaput na dan.

Provedena je potporna analiza djelotvornosti u kojoj su bolesnici dalje bili razvrstani u 3 kategorije odgovora bez obzira na povećanje titracije u 3. mjesecu: potpuno kontrolirani ($\text{UFC} \leq 1,0 \times \text{GGN}$), djelomično kontrolirani ($\text{UFC} > 1,0 \times \text{GGN}$, ali sa smanjenjem UFC-a $\geq 50\%$ u usporedbi s početnom vrijednošću) ili nekontrolirani (smanjenje UFC-a $< 50\%$). Ukupni udio bolesnika s potpunom ili djelomičnom kontrolom srednjeg UFC-a u 6. mjesecu bio je 34 % odnosno 41 % bolesnika randomiziranih na primanje doze od 0,6 mg odnosno 0,9 mg. Za bolesnike koji nisu bili kontrolirani u 1. i 2. mjesecu vjerojatno je (90 %) da će ostati nekontrolirani u 6. i 12. mjesecu.

U obje dozne skupine Signifor je rezultirao smanjenjem u srednjem UFC-u nakon jednog mjeseca liječenja koje se održalo tijekom vremena.

Smanjenja su bila dokazana i ukupnim postotkom promjene u srednjoj vrijednosti i medijanu razina UFC-a u 6. i 12. mjesecu u usporedbi s početnim vrijednostima (vidjeti Tablicu 3). Smanjenja u razinama ACTH-a u plazmi bila su uočena i u svakoj vremenskoj točki za svaku doznu skupinu.

Tablica 3 Postotak promjene srednjih razina i medijana razina UFC-a po skupinama randomiziranim po dozama u 6. i 12. mjesecu u usporedbi s početnim vrijednostima

		Pasireotid 0,6 mg dvaput na dan	Pasireotid 0,9 mg dvaput na dan
		% promjene (n)	% promjene (n)
Srednja vrijednost promjene UFC-a (% od početne vrijednosti)	6. mjesec	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	12. mjesec	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Medijan promjene UFC-a (% od početne vrijednosti)	6. mjesec	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	12. mjesec	-67,6 (37)	-62,4 (35)

* Uključuje jednog bolesnika sa značajnim izraženim rezultatima koji je imao postotak promjene

od početne vrijednosti od +542,2 %.

Smanjenja u sistoličkom i dijastoličkom krvnom tlaku u sjedećem položaju, indeksu tjelesne težine (engl. *body mass index*, BMI) i ukupnom kolesterolu bila su uočena u obje dozne skupine u 6. mjesecu. Ukupna smanjenja u tim parametrima bila su uočena u bolesnika s potpunom i djelomičnom kontrolom srednjeg UFC-a, ali obično su bila veća u bolesnika s normaliziranim UFC-om. Slični su trendovi bili uočeni u 12. mjesecu.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Signifor u svim podskupinama pedijatrijske populacije u Cushingovoj bolesti ovisnoj o hipofizi, prekomjernoj proizvodnji ACTH-a u hipofizi i hiperadrenokorticismu ovisnom o hipofizi (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U zdravih dobrovoljaca pasireotid se brzo apsorbira, a vršna koncentracija u plazmi postiže se u roku 0,25 – 0,5 h. C_{max} i AUC približno su proporcionalni dozi nakon primjene jednostruke i višestrukih doza.

Nisu provedena ispitivanja za procjenu bioraspoloživosti pasireotida kod ljudi.

Distribucija

U zdravih dobrovoljaca pasireotid ima opsežnu distribuciju uz veliki volumen distribucije ($V_z/F > 100$ litara). Distribucija između krvnih stanica i plazme ovisi o koncentraciji i pokazuje da je pasireotid u prvom redu smješten u plazmi (91 %). Vezanje na proteine plazme je umjereno (88 %) i ne ovisi o koncentraciji.

Na temelju *in vitro* podataka, čini se da je pasireotid supstrat P-gp (P-glikoprotein) transportera za izbacivanje. Na temelju *in vitro* podataka pasireotid nije supstrat BCRP transportera za izbacivanje (engl. *breast cancer resistance protein* – protein rezistencije raka dojke) ni transportera za ubacivanje OCT1 (engl. *organic cation transporter 1* – transporter organskih kationa 1), OATP (engl. *organic anion-transporting polypeptide* – polipeptid koji transportira organske anione) 1B1, 1B3 ili 2B1. Pri terapijskim dozama pasireotid također ne inhibira UGT1A1, OATP, 1B1 ili 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 i BSEP.

Biotransformacija

Pasireotid je metabolički visoko stabilan, a *in vitro* podaci pokazuju da pasireotid nije supstrat, inhibitor ili induktor bilo kojeg od glavnih enzima CYP450. U zdravih dobrovoljaca pasireotid se uglavnom nalazi u nepromijenjenom obliku u plazmi, mokraći i stolici.

Eliminacija

Pasireotid se eliminira putem hepatičkog klirensa (izlučivanje u žuči), pri čemu se mali dio izlučuje putem bubrega. U ADME (apsorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija) ispitivanju u ljudi $55,9 \pm 6,63$ % radioaktivne doze bilo je detektirano tijekom prvih 10 dana nakon primjene, uključujući $48,3 \pm 8,16$ % radioaktivnosti u stolici i $7,63 \pm 2,03$ % u mokraći.

Pasireotid pokazuje niski klirens ($CL/F \sim 7,6$ litara/h za zdrave dobrovoljce i $\sim 3,8$ litara/h za bolesnike s Cushingovom bolešću). Na temelju kumulativnih omjera AUC-a, izračunato efektivno poluvrijeme života ($t_{1/2,eff}$) u zdravih dobrovoljaca bio je približno 12 sati.

Linearnost i ovisnost o vremenu

U bolesnika s Cushingovom bolešću, pasireotid pokazuje linearnu farmakokinetiku ovisnu o vremenu u rasponu doza od 0,3 mg do 1,2 mg dvaput na dan. Farmakokinetička analiza populacije upućuje da se na temelju $C_{\max}$ i AUC-a kod 90 % bolesnika s Cushingovom bolešću stanje dinamičke ravnoteže postiže nakon otprilike 1,5 odnosno 15 dana.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja na pedijatrijskim bolesnicima.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Bubrežni klirens malo doprinosi eliminaciji pasireotida u ljudi. U kliničkom ispitivanju s jednokratnom primjenom supkutane doze 900 µg pasireotida u ispitanika s oštećenom bubrežnom funkcijom, blago, umjereno ili teško oštećenje funkcije bubrega ili završni stadij bolesti bubrega (engl. *end stage renal disease*, ESRD) nisu imali značajan utjecaj na ukupnu izloženost pasireotidu u plazmi. Izloženost nevezanom pasireotidu u plazmi ($AUC_{inf,u}$) bila je povećana u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega (blago: 33 %, umjereno: 25 %, teško: 99 %, ESRD: 143 %) u odnosu na kontrolne ispitanike.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U kliničkom ispitivanju u ispitanika s oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh A, B i C) pronađene su statistički značajne razlike u ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B i C). U ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre, AUC_{inf} se povećao 60 % odnosno 79 %, $C_{\max}$ se povećao 67 % odnosno 69 %, a CL/F se smanjio 37 % odnosno 44 %.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Pokazalo se da je dob kovarijabla u farmakokinetičkoj analizi populacije bolesnika s Cushingovom bolešću. Kod starije dobi uočeni su smanjeni ukupni tjelesni klirens i povećana farmakokinetička izloženost. U ispitivanom dobnom rasponu od 18 do 73 godina, predviđa se da će površina ispod krivulje u stanju dinamičke ravnoteže za jedan interval doziranja od 12 sati (AUC_{ss}) biti od 86 % do 111 % površine tipičnog bolesnika starog 41 godinu. To je odstupanje umjereno i smatra se da je od manje važnosti s obzirom na široki raspon godina u kojem je taj učinak bio uočen.

Podaci o bolesnicima s Cushingovom bolešću starijima od 65 godina ograničeni su, ali ne upućuju na bilo kakve značajne razlike u sigurnosti i djelotvornosti u odnosu na mlađe bolesnike.

Demografske značajke

Farmakokinetičke analize populacije za Signifor upućuju da rasa i spol ne utječu na farmakokinetičke parametre.

Otkriveno je da je tjelesna težina kovarijabla u farmakokinetičkoj analizi populacije bolesnika s Cushingovom bolešću. Predviđa se da je za raspon od 60 do 100 kg smanjenje u AUC_{ss} s većom težinom približno 27 %, što se smatra umjerenim i od malog kliničkog značaja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o sigurnosti primjene ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Većina nalaza uočenih u ponovljenim ispitivanjima toksičnosti bila je reverzibilna i mogla se pripisati farmakologiji pasireotida. U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Pasireotid nije bio genotoksičan u *in vitro* i *in vivo* testovima.

Ispitivanja kancerogenosti povedena na štakorima i transgeničnim miševima nisu utvrdila nikakav kancerogeni potencijal.

Pasireotid nije utjecao na plodnost u mužjaka štakora, ali, kako se i očekuje iz farmakologije pasireotida, ženke su imale abnormalne cikluse ili ih nisu imale te su imale smanjene broja žutih tijela i mjesta implantacije. Toksičnost za embrije bila je uočena u štakora i zečeva pri dozama koje su uzrokovale maternalnu toksičnost, ali nije bio uočen teratogeni potencijal. U pred- i postnatalnom ispitivanju u štakora, pasireotid nije imao utjecaj na trudove i porođaj, ali je uzrokovao blagu retardaciju u razvoju odvajanja ušne školjke i smanjio tjelesnu težinu potomstva.

Dostupni toksikološki podaci u životinja pokazali su izlučivanje pasireotida u mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
tartaratna kiselina
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna staklena ampula (staklo tipa I) sa zarezom na mjestu loma koja sadrži 1 ml otopine.

Svaka ampula pakirana je u kartonsku posudicu koja se nalazi u vanjskoj kutiji.

Pakiranja koja sadrže 6 ampula ili višestruka pakiranja koja sadrže 18 (3 x 6), 30 (5 x 6) ili 60 (10 x 6) ampula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Signifor otopina za injekciju treba biti bez vidljivih čestica, bistra i bezbojna. Ne primjenjujte Signifor ako otopina nije bistra ili ako sadrži čestice.

Za informacije o uputama za uporabu, molimo vidjeti kraj upute o lijeku „Kako ubrizgati Signifor”.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Signifor 0,3 mg otopina za injekciju
EU/1/12/753/001-004

Signifor 0,6 mg otopina za injekciju
EU/1/12/753/005-008

Signifor 0,9 mg otopina za injekciju
EU/1/12/753/009-0012

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. travnja 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. studenog 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>

1. NAZIV LIJEKA

Signifor 10 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
Signifor 20 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
Signifor 30 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
Signifor 40 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
Signifor 60 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Signifor 10 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
Jedna bočica sadrži 10 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).

Signifor 20 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
Jedna bočica sadrži 20 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).

Signifor 30 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
Jedna bočica sadrži 30 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).

Signifor 40 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
Jedna bočica sadrži 40 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).

Signifor 60 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
Jedna bočica sadrži 60 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju (prašak za injekciju).

Prašak: blago žućkasti do žućkasti prašak.

Otapalo: bistra, bezbojna do blago žuta ili blago smeđa otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje odraslih bolesnika s akromegalijom kod kojih kirurški zahvat nije moguć ili nije postigao izlječenje te koji nisu odgovarajuće kontrolirani terapijom s drugim analogom somatostatina.

Liječenje odraslih bolesnika s Cushingovom bolešću kod kojih kirurški zahvat nije moguć ili kod kojih kirurški zahvat nije uspio.

Jačina od 60 mg koristi se samo u liječenju akromegalije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Akromegalija

Preporučena početna doza za liječenje akromegalije je 40 mg pasireotida svaka 4 tjedna.

Doza se može povisiti na najviše 60 mg za bolesnike čije razine hormona rasta (engl. *growth hormone*, GH) i/ili inzulinu sličnog faktora rasta-1 (engl. *insulin like growth factor 1*, IGF-1) nisu u potpunosti pod kontrolom nakon 3 mjeseca liječenja Signiforom u dozi od 40 mg.

Zbrinjavanje u slučaju sumnje na nuspojave ili prekomjernog odgovora na liječenje (IGF-1 < donje granice normale) moglo bi zahtijevati privremeno smanjenje doze Signifora. Doza se može smanjiti privremeno ili trajno.

Cushingova bolest

Preporučena početna doza za liječenje Cushingove bolesti je 10 mg pasireotida dubokom intramuskularnom injekcijom svaka 4 tjedna.

Potrebno je procijeniti kliničku korist za bolesnika nakon prvog mjeseca liječenja te periodički nakon toga. Doza se može titrirati svakih 2 do 4 mjeseca na temelju odgovora i podnošljivosti. Maksimalna doza Signifora kod Cushingove bolesti je 40 mg svaka 4 tjedna. Ukoliko nije opažena klinička korist u bolesnika, potrebno je razmotriti obustavu primjene.

Za zbrinjavanje sumnji na nuspojave ili prekomjernog odgovora na liječenje (razine kortizola < donja granica normale) moglo bi biti potrebno smanjenje doze, privremeni prekid ili trajna obustava primjene Signifora.

Prelazak sa supkutane na intramuskularnu formulaciju u Cushingovoj bolesti

Ne postoje dostupni klinički podaci o prelasku sa supkutane na intramuskularnu formulaciju pasireotida. Ako je takav prelazak potreban, preporučena početna doza u liječenju Cushingove bolesti je 10 mg pasireotida dubokom intramuskularnom injekcijom svakih 4 tjedna. Potrebno je pratiti odgovor i podnošljivost u bolesnika te mogu biti potrebne daljnje prilagodbe doze.

Propuštena doza

Ako se propusti doza Signifora, propuštenu injekciju potrebno je što prije primijeniti. Sljedeću dozu zatim treba planirati za 4 tjedna od primijenjene injekcije kako bi se nastavilo s uobičajenim rasporedom primjene jedne doze svaka 4 tjedna.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Podaci o primjeni Signifora u bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni, ali nema dokaza koji bi upućivali na to da je za te bolesnike potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blago oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh A).

Akromegalija: preporučena početna doza za bolesnike s akromegalijom i s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) iznosi 20 mg svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.2), a najveća preporučena doza za te bolesnike je 40 mg svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.2).

Cushingova bolest: preporučena početna doza za bolesnike s Cushingovom bolešću i s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) iznosi 10 mg svaka 4 tjedna, a najveća preporučena doza za te bolesnike je 20 mg svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.2).

Signifor se ne smije koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Signifora u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Signifor mora primjenjivati educirani zdravstveni radnik dubokom intramuskularnom injekcijom. Suspenzija Signifora mora se pripremiti tek neposredno prije primjene.

Mjesto uboda svake sljedeće intramuskularne injekcije treba izmjenjivati između lijevog i desnog glutealnog mišića.

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh C).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Metabolizam glukoze

Bilo je učestalih izvješća o promjenama u razinama glukoze u krvi kod zdravih dobrovoljaca i bolesnika liječenih pasireotidom. U ispitanika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima s pasireotidom bile su opažene hiperglikemija i, manje učestalo, hipoglikemija (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika u kojih se razvila hiperglikemija, čini se da je stanje općenito odgovaralo na antidijabetičku terapiju. Smanjenja doze ili prekidi terapije pasireotidom zbog hiperglikemije nisu bili učestali u kliničkim ispitivanjima s pasireotidom.

Razvoj hiperglikemije je čini se povezan sa smanjenjima u izlučivanju inzulina i inkretinskih hormona (tj. glukagonu sličnog peptida-1 [engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1] i inzulिनotropnog polipeptida ovisnog o glukozu ([engl. *glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP])).

Glikemijski status (omjer glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG) i hemoglobina A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) treba procijeniti prije početka liječenja pasireotidom. Praćenje FPG/HbA_{1c} tijekom liječenja treba se obavljati prema utvrđenim smjernicama. Bolesnici trebaju sami pratiti glukozu u krvi i/ili obavljati pretrage FPG-a tjedno tijekom prva tri mjeseca te periodički nakon toga, kako je klinički potrebno, kao i tijekom prvih četiri do šest tjedana nakon svakog povećanja doze. Nadalje, treba obavljati praćenje FPG-a četiri tjedna, a HbA_{1c} 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Ako se razvije hiperglikemija kod bolesnika koji se liječi Signiforom, preporučuje se započeti ili prilagoditi antidijabetičko liječenje, slijedeći utvrđene terapijske smjernice za zbrinjavanje hiperglikemije. Ako nekontrolirana hiperglikemija ustraje usprkos odgovarajućem medicinskom zbrinjavanju, treba smanjiti dozu Signifora ili prekinuti liječenje Signiforom (vidjeti također dio 4.5).

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi ketoacidoze uz Signifor kod bolesnika sa i bez šećerne bolesti u anamnezi. Bolesnike sa znakovima i simptomima koji ukazuju na tešku metaboličku acidozu potrebno je testirati na ketoacidozu bez obzira na to imaju li šećernu bolest u anamnezi.

U bolesnika sa slabom glikemijskom kontrolom (definiranom vrijednostima HbA_{1c} > 8 % dok primaju antidijabetičku terapiju), zbrinjavanje i praćenje šećerne bolesti treba intenzivirati prije započinjanja terapije pasireotidom te za njenog trajanja.

Testovi funkcije jetre

U bolesnika liječenih pasireotidom često se opažaju blaga prolazna povišenja aminotransferaza. Bili su uočeni i rijetki slučajevi istodobnih povišenja ALT-a (alanin aminotransferaze) većih od 3 x gornje granice normale (GGN) te bilirubina većih od 2 x GGN (vidjeti dio 4.8). Praćenje jetrene funkcije preporučuje se prije liječenja pasireotidom primijenjenim intramuskularno te nakon prva dva do tri tjedna liječenja, a zatim svaki mjesec tijekom tri mjeseca za vrijeme liječenja. Nakon toga jetrenu funkciju treba pratiti prema kliničkim indikacijama.

Bolesnike kod kojih se razviju povišene razine transaminaze treba pratiti učestalo dok se vrijednosti ne vrate na razine od prije liječenja. Terapiju pasireotidom treba prekinuti ako bolesnik razvije žuticu ili druge znakove koji upućuju na klinički značajnu disfunkciju jetre, u slučaju održanog povišenja AST-a (aspartat aminotransferaze) ili ALT-a od 5 x GGN ili većeg, ili ako se povišenja ALT-a ili AST-a veća od 3 x GGN pojave istodobno s povišenjima bilirubina većima od 2 x GGN. Nakon prekida liječenja pasireotidom, bolesnike treba pratiti dok se simptomi ne riješe. Ne smije se ponovno započinjati liječenje ako se sumnja da su abnormalnosti u funkciji jetre povezane s pasireotidom.

Događaji povezani s kardiovaskularnim sustavom

Kod primjene pasireotida prijavljivana je bradikardija (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se pažljivo praćenje kod bolesnika sa srčanom bolešću i/ili rizičnim čimbenicima za bradikardiju, kao što su klinički značajna bradikardija ili akutni infarkt miokarda u anamnezi, blok srca visokog stupnja, kongestivno zatajenje srca (NYHA klasa III ili IV), nestabilna angina, postojana ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija. U tim slučajevima može biti potrebno prilagođavanje doze lijekova kao što su beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala ili drugi lijekovi za kontroliranje ravnoteže elektrolita (vidjeti također dio 4.5).

Dokazano je da pasireotid produžuje QT interval na EKG-u u dva posebna ispitivanja na zdravim dobrovoljcima koja su provedena sa supkutanom formulacijom. Nije poznat klinički značaj tog produženja. U kliničkim ispitivanjima faze III u bolesnika s akromegalijom nisu utvrđene nikakve klinički značajne razlike u događajima produženja QT intervala između pasireotida primijenjenog intramuskularno i analoga somatostatina koji su bili ispitivani kao aktivni komparator. Svi događaji povezani s QT-om bili su prolazni i riješili se bez terapijske intervencije.

Epizode *torsade de pointes* nisu bile uočene ni u jednom kliničkom ispitivanju pasireotida.

Pasireotid treba oprezno koristiti te pažljivo odvagati omjer koristi i rizika u bolesnika kod kojih postoji značajan rizik od razvoja produženja QT intervala, kao što su bolesnici:

- s prirođenim sindromom dugog QT intervala.
- s nekontroliranom ili značajnom bolesti srca, kongestivnim zatajenjem srca, nestabilnom anginom ili klinički značajnom bradikardijom.
- koji uzimaju antiaritmike ili druge tvari za koje se zna da dovode do produženja QT intervala (vidjeti dio 4.5).
- s hipokalijemijom i/ili hipomagnezemijom.

Preporučuje se napraviti početni EKG prije početka terapije Signiforom. Savjetuje se praćenje učinka na QTc interval 21 dan nakon početka terapije te nakon toga u skladu s kliničkim indikacijama.

Hipokalijemiju i/ili hipomagnezemiju treba korigirati prije primjene Signifora te periodički pratiti tijekom terapije.

Hipokortizolizam

Supresija izlučivanja ACTH-a (adrenokortikotropnog hormona) može za posljedicu imati hipokortizolizam u bolesnika liječenih Signiforom. Stoga je nužno pratiti bolesnike i uputiti ih u znakove i simptome povezane s hipokortizolizmom (npr. slabost, umor, anoreksija, mučnina, povraćanje, hipotenzija, hiperkalijemija, hiponatrijemija, hipoglikemija). U slučaju dokumentiranog hipokortizolizma možda će biti potrebna privremena egzogena nadomjesna terapija steroidima

(glukokortikoidom) i/ili smanjenje ili prekid uzimanja terapije Signiforom. Brza smanjenja razina kortizola mogu biti povezana sa smanjenjem broja bijelih krvnih stanica.

Žučni mjehur i povezani događaji

Kolelitijaza (žučni kamenci) je poznata nuspojava povezana s analogima somatostatina i često se prijavljuje u kliničkim ispitivanjima s pasireotidom (vidjeti dio 4.8). Nakon stavljanja lijeka u promet pojavili su se slučajevi kolangitisa kod bolesnika koji su primjenjivali Signifor, što je u najvećem broju slučajeva bilo prijavljeno kao komplikacija povezana sa žučnim kamencima. Stoga se preporučuje pregled žučnog mjehura ultrazvukom prije te u intervalima od 6 do 12 mjeseci tijekom terapije Signiforom. Prisutnost žučnih kamenaca u bolesnika liječenih Signiforom uglavnom je asimptomatska; simptomatske kamence treba zbrinjavati u skladu s kliničkom praksom.

Hormoni hipofize

Budući da farmakološka aktivnost pasireotida oponaša aktivnost somatostatina, ne može se isključiti inhibicija drugih hormona hipofize pored GH-a i/ili IGF-1 u bolesnika s akromegalijom, odnosno ACTH-a/kortizola u bolesnika s Cushingovom bolešću. Stoga treba razmotriti praćenje funkcije hipofize (npr. TSH/slobodni T₄) prije i periodički tijekom terapije Signiforom, kako je klinički potrebno.

Učinak na plodnost u žena

U bolesnica s akromegalijom terapijske koristi sniženja razine hormona rasta (GH) i normalizacije koncentracije inzulina sličnog faktora rasta-1 (IGF-1) te smanjenja ili normalizacije razina kortizola u serumu u bolesnica s Cushingovom bolešću mogu se očitovati ponovnom uspostavom plodnosti. Bolesnice reproduktivne dobi potrebno je upozoriti da tijekom liječenja Signiforom, ako je potrebno, koriste djelotvornu kontracepciju (vidjeti dio 4.6).

Abnormalnosti u koagulaciji

Bolesnici sa značajno povećanim vrijednostima protrombinskog vremena (PT) i djelomičnog tromboplastinskog vremena (PTT) ili bolesnici koji su primali antikoagulanse koji su derivati kumarina ili heparina bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja s pasireotidom zato što sigurnost kombinacije s takvim antikoagulansima nije utvrđena. Ako se ne može izbjeći istodobna primjena antikoagulansa koji su derivati kumarina ili heparina sa Signiforom koji se primjenjuje intramuskularno, bolesnike treba redovito pratiti da bi se uočile eventualne promjene u parametrima koagulacije (PT i PTT) te sukladno tome prilagoditi dozu antikoagulansa.

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog povećane izloženosti nevezanom lijeku, Signifor se treba oprezno primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bolesti bubrega (vidjeti dio 5.2).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Očekivane farmakokinetičke interakcije koje utječu na pasireotid

U ispitivanju interakcija među lijekovima u zdravih dobrovoljaca ispitivan je utjecaj P-gp inhibitora verapamila na farmakokinetiku supkutano primijenjenog pasireotida. Nije uočena promjena u farmakokinetici (brzini ili opsegu izloženosti) pasireotida.

Očekivane farmakokinetičke interakcije koje utječu na druge lijekove

Pasireotid bi mogao smanjiti relativnu bioraspoloživost ciklosporina. Istodobna primjena pasireotida i ciklosporina mogla bi zahtijevati prilagođavanje doze ciklosporina kako bi se održale terapijske razine.

Očekivane farmakodinamičke interakcije

Lijekovi koji produžuju QT interval

Pasireotid treba oprezno koristiti kod bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji produžuju QT interval, kao što su antiaritmici klase Ia (npr. kinidin, prokainamid, dizopiramid), antiaritmici klase III (npr. amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), određeni antibiotici (intravenski eritromicin, injekcija pentamidina, klaritromicin, moksifloksacin), određeni antipsihotici (npr. klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulpirid, sertindol, metadon), određeni antihistaminici (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin), antimalarici (npr. klorokin, halofantrin, lumefantrin), određeni antimikotici (ketokonazol, osim u šamponu) (vidjeti također dio 4.4).

Lijekovi protiv bradikardije

Kliničko praćenje srčane frekvencije, naročito na početku liječenja, preporučuje se u bolesnika koji primaju pasireotid istodobno s lijekovima protiv bradikardije, kao što su beta blokatori (npr. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), inhibitori acetilkolinesteraze (npr. rivastigmin, fizostigmin), određenim blokatorima kalcijevih kanala (npr. verapamil, diltiazem, bepridil), određenim antiaritmikima (vidjeti također dio 4.4).

Inzulin i antidijabetici

Prilagođavanja doze (smanjenje ili povećanje) inzulina i antidijabetika (npr. metformina, liraglutida, vildagliptina, nateglinida) može biti potrebno kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s pasireotidom (vidjeti također dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni pasireotida u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama u kojima se pasireotid primjenjivao supkutano pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti pasireotid tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pasireotid u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni podaci u štakora u kojih se pasireotid primjenjivao supkutano pokazuju da se pasireotid izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja Signiforom.

Plodnost

Ispitivanja na štakorima u kojih se pasireotid primjenjivao supkutano pokazala su učinke na ženske reproduktivne parametre (vidjeti dio 5.3). Klinički značaj tih učinaka u ljudi nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Signifor može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da budu oprezni kada upravljaju vozilima ili rade sa strojevima ako osjete umor, omaglicu ili glavobolju tijekom liječenja Signiforom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil pasireotida koji se primjenjuje intramuskularno bio je dosljedan sa skupinom analoga somatostatina, osim što je uočen veći stupanj i učestalost hiperglikemije uz pasireotid primijenjen intramuskularno. Sigurnosni profil pasireotida koji se primjenjuje intramuskularno uvelike je bio sličan između indikacija akromegalije i Cushingove bolesti.

Akromegalija

Kod akromegalije je sigurnost procijenjena na temelju 491 bolesnika koji su primali pasireotid (419 bolesnika primalo je pasireotid intramuskularno, a 72 je primalo pasireotid supkutano) u ispitivanjima faze I, II i III. Najčešće nuspojave (incidencija $\geq 1/10$) iz objedinjenih sigurnosnih podataka iz ispitivanja faze III, C2305 i C2402, bile su (počevši od najčešćih): proljev (najčešći u ispitivanju C2305), kolelitijaza, hiperglikemija (najčešća u ispitivanju C2402) i šećerna bolest. Nuspojave stupnja 3 i 4 prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti (engl. *Common Toxicity Criteria*, CTC) bile su uglavnom povezane s hiperglikemijom.

Cushingova bolest

Kod Cushingove bolesti je sigurnost intramuskularne formulacije procijenjena na temelju 150 bolesnika koji su primali pasireotid u ispitivanju G2304 faze III (medijan trajanja izloženosti: 57 tjedana). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 na primanje početnih doza pasireotida od 10 mg ili 30 mg, uz mogućnost postupnog povećanja do maksimalne doze od 40 mg svakih 28 dana. Najčešće nuspojave (incidencija $\geq 1/10$) u ispitivanju G2304 faze III bile su hiperglikemija, proljev, kolelitijaza i šećerna bolest. Učestalost i težina nuspojava obično su bile veće uz višu početnu dozu od 30 mg, ali to nije bio slučaj sa svim nuspojavama.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u Tablici 1 uključuju događaje prijavljene u ključnim ispitivanjima s intramuskularnom formulacijom u bolesnika s akromegalijom i s Cushingovom bolešću. Nuspojave su navedene po primarnom organskom sustavu prema MedDRA-i. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su razvrstane po učestalosti. Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 Nuspojave za pasireotid koji se primjenjuje intramuskularno prema preporučenom pojmu

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Anemija		
Endokrini poremećaji		Adrenalna insuficijencija*		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperglikemija, šećerna bolest	Šećerna bolest tipa 2, poremećena tolerancija glukoze, smanjeni apetit		Dijabetička ketoacidoza
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja, omaglica		
Srčani poremećaji		Sinusna bradikardija*, produženje QT intervala		
Poremećaji probavnog sustava	Proljev, mučnina, bol u abdomenu*	Abdominalna distenzija, povraćanje		Steatoreja, stolica promijenjene boje
Poremećaji jetre i žuči	Kolelitijaza	Kolecistitis*, kolestaza		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alopecija, pruritus		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor*	Reakcija na mjestu primjene*		
Pretrage		Povišenje glikiranog hemoglobina, povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišena gama-glutamilttransferaza, povišena glukoza u krvi, povišena kreatin fosfokinaza u krvi, povišena lipaza	Povišenje amilaze, produljeno protrombinsko vrijeme	
* Objedinjeni izrazi: adrenalna insuficijencija uključuje adrenalnu insuficijenciju i sniženje kortizola u krvi. Sinusna bradikardija uključuje bradikardiju i sinusnu bradikardiju. Bol u abdomenu uključuje bol u abdomenu i bol u gornjem dijelu abdomena. Reakcija na mjestu primjene injekcije uključuje bol na mjestu primjene, kvržicu na mjestu primjene, nelagodu na mjestu primjene, stvaranje modrica na mjestu primjene, pruritus na mjestu primjene, reakciju na mjestu primjene, preosjetljivost na mjestu primjene i oticanje na mjestu primjene injekcije. Kolecistitis uključuje akutni kolecistitis i kronični kolecistitis. Umor uključuje umor i asteniju.				

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji metabolizma glukoze Akromegalija

U bolesnika s akromegalijom povišena razina glukoze natašte bila je najčešće prijavljena laboratorijska abnormalnost stupnja 3/4 u dva ispitivanja faze III. U ispitivanju C2305, povišene razine glukoze natašte stupnja 3 bile su prijavljene u 9,7 % odnosno 0,6 % te stupnja 4 u 0,6 % odnosno 0 % bolesnika s akromegalijom liječenih pasireotidom primijenjenim intramuskularno odnosno oktreotidom primijenjenim intramuskularno. U ispitivanju C2402, povišene razine glukoze natašte stupnja 3 bile su prijavljene u 14,3 % odnosno 17,7 % bolesnika s akromegalijom liječenih s 40 mg odnosno 60 mg pasireotida primijenjenog intramuskularno te ni u jednog bolesnika u skupini s

aktivnom kontrolom. Dva slučaja hitnih stanja povezanih s hiperglikemijom (dijabetička ketoacidoza i dijabetička hiperglikemijska koma) prijavljena su nakon povećanja doze pasireotida na 60 mg u bolesnika bez prethodne terapije lijekovima; jedan u bolesnika s neliječenom hiperglikemijom i $HbA_{1c} > 8 \%$ prije uvođenja pasireotida, a drugi u bolesnika s neliječenom hiperglikemijom i glukozom u plazmi natašte od 359 mg/dl. U oba ispitivanja, srednje razine FPG-a i HbA_{1c} dosegle su vršne vrijednosti unutar prva tri mjeseca liječenja pasireotidom primijenjenim intramuskularno. U bolesnika bez prethodne terapije lijekovima (ispitivanje C2305), srednje apsolutno povećanje FPG-a i HbA_{1c} bilo je slično u većini vremenskih točaka za sve bolesnike liječene pasireotidom primijenjenim intramuskularno bez obzira na početne vrijednosti.

Stupanj i učestalost hiperglikemije uočeni u dva ključna ispitivanja na bolesnicima s akromegalijom bili su viši uz Signifor primijenjen intramuskularno nego uz aktivnu kontrolu (oktreotid primijenjen intramuskularno ili duboka supkutana injekcija lanreotida). U objedinjenoj analizi tih dvaju ključnih ispitivanja, ukupna incidencija nuspojava povezanih s hiperglikemijom bila je 58,6 % (svi stupnjevi) i 9,9 % (stupanj 3 i 4 prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti (CTC)) za Signifor primijenjen intramuskularno u odnosu na 18,0 % (svi stupnjevi) i 1,1 % (CTC stupanj 3 i 4) za aktivnu kontrolu. U ključnom ispitivanju s bolesnicima čije je stanje bilo neodgovarajuće kontrolirano drugim analogom somatostatina, udio bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antidijabeticima i u kojih je bilo potrebno započeti terapiju antidijabetikom tijekom ispitivanja bio je 17,5 %, odnosno 16,1 %, u skupinama koje su primale Signifor 40 mg, odnosno 60 mg, u usporedbi s 1,5 % u skupini s aktivnom kontrolom. U ključnom ispitivanju s bolesnicima koji prethodno nisu primali terapiju lijekovima, udio bolesnika u kojih je bilo potrebno započeti terapiju antidijabetikom tijekom ispitivanja bio je 36 % u skupini koja je primala Signifor u usporedbi s 4,4 % u skupini s aktivnom kontrolom.

Cushingova bolest

U bolesnika s Cushingovom bolešću povišene razine FPG-a bile su najčešće prijavljene laboratorijske abnormalnosti CTC stupnja 3 (14,7 % bolesnika) u ispitivanju G2304 faze III; nije bilo prijavljenih slučajeva stupnja 4. Srednja povećanja HbA_{1c} bila su manje izražena u bolesnika s normalnom glikemijom kod uključenja u ispitivanje u usporedbi s pred-dijabetičkim ili dijabetičkim bolesnicima. Srednje razine FPG-a obično su se povisile unutar prvih mjesec dana liječenja, a smanjenja i stabilizacija opaženi su u narednim mjesecima. Povećanja FPG-a i HbA_{1c} bila su ovisna o dozi, a vrijednosti su se općenito smanjile nakon obustave primjene intramuskularnog pasireotida, ali su ostale iznad početnih vrijednosti. Ukupna incidencija nuspojava povezanih s hiperglikemijom bila je 75,3 % (svi stupnjevi), odnosno 22,7 % (CTC stupanj 3). Hiperglikemija kao nuspojava dovela je do prekida ispitivanja u 3 (2,0 %) bolesnika, a šećerna bolest u 4 (2,7 %) bolesnika.

Povišenja glukoze u plazmi natašte i HbA_{1c} uočena uz liječenje pasireotidom primijenjenim intramuskularno reverzibilna su nakon prekida liječenja.

Kod bolesnika liječenih Signiforom preporučuje se praćenje razina glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji probavnog sustava

Poremećaji probavnog sustava su često prijavljivani sa Signiforom. Te su reakcije obično bile niskog stupnja, nisu zahtijevale intervenciju i poboljšale su se s nastavkom liječenja. U bolesnika s akromegalijom poremećaji probavnog sustava bili su manje učestali u neodgovarajuće kontroliranih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu ranije primali terapiju lijekovima.

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U ispitivanjima faze III, reakcije na mjestu primjene injekcije (npr. bol na mjestu primjene injekcije, nelagoda na mjestu primjene injekcije) bile su po težini uglavnom stupnja 1 ili 2. Incidencija takvih događaja bila je najviša u prva 3 mjeseca liječenja. U ispitivanjima u bolesnika s akromegalijom događaji su bili usporedivi između bolesnika liječenih pasireotidom primijenjenim intramuskularno i onih liječenih oktreotidom primijenjenim intramuskularno te su bili manje učestali u neodgovarajuće kontroliranih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu ranije primali terapiju lijekovima.

Produženje QT intervala

U ispitivanju u bolesnika s akromegalijom C2305 udio bolesnika s novonastalim zamjetnim QT/QTc

intervalima bio je usporediv između skupina koje su primale pasireotid primijenjen intramuskularno i onih koje su primale oktreotid primijenjen intramuskularno sve do ukrižene zamjene ispitivanog lijeka, uz vrlo malo zamjetnih stršćih vrijednosti. QTcF > 480 ms bio je prijavljen za 3 bolesnika u skupini koja je primala pasireotid intramuskularno, odnosno za 2 bolesnika u skupini koja je primala oktreotid intramuskularno, te je QTcF > 60 ms produžen u odnosu na početnu vrijednost bio prijavljen za 2, odnosno 1 bolesnika u dotičnim skupinama. U ispitivanju C2402, jedina zamjetna stršća vrijednost bila je vrijednost QTcF-a > 480 ms u 1 bolesnika u skupini koja je primala 40 mg pasireotida intramuskularno. U ispitivanju u bolesnika s Cushingovom bolešću G2304, vrijednost QTcF-a > 480 ms bila je prijavljena za 2 bolesnika. Ni u jednom od ključnih ispitivanja nije bila opažena vrijednost QTcF-a > 500 ms.

Jetreni enzimi

Kod uporabe analoga somatostatina bila su prijavljena prolazna povišenja jetrenih enzima koja su također bila uočena u zdravih ispitanika i bolesnika koji su primali pasireotid u kliničkim ispitivanjima. Povišenja su uglavnom bila asimptomatska, niskog stupnja i reverzibilna uz nastavak liječenja. Bilo je opaženo nekoliko slučajeva istodobnih povišenja ALT-a većih od 3 x GGN i bilirubina većih od 2 x GGN uz supkutanu formulaciju, ali ne u bolesnika liječenih pasireotidom intramuskularno. Svi uočeni slučajevi istodobnih povišenja bili su utvrđeni u roku od deset dana od početka liječenja. Bolesnici su se oporavili bez kliničkih posljedica, a rezultati testova jetrene funkcije vratili su se na početne vrijednosti nakon prekida liječenja.

Preporučuje se praćenje jetrenih enzima prije i tijekom liječenja Signiforom (vidjeti dio 4.4), u skladu s kliničkim potrebama.

Enzimi gušterače

U bolesnika koji su primali pasireotid u kliničkim ispitivanjima bila su uočena asimptomatska povišenja lipaze i amilaze. Povišenja su bila uglavnom niskog stupnja i reverzibilna uz nastavak liječenja. Pankreatitis je potencijalna nuspojava povezana s uporabom analoga somatostatina zbog povezanosti između kolelitijaze i akutnog pankreatitisa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, preporučuje se započinjanje odgovarajućeg potpornog liječenja, u skladu s bolesnikovim kliničkim statusom, do povlačenja simptoma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: hipofizni i hipotalamički hormoni i analozi, somatostatin i analozi, ATK oznaka: H01CB05

Mehanizam djelovanja

Pasireotid je cikloheksapeptid, analog somatostatina za ubrizgavanje. Poput prirodnih peptidnih hormona somatostatina-14 i somatostatina-28 (poznatih i kao faktor koji inhibira otpuštanje somatotropina [engl. *somatotropin release inhibiting factor*, SRIF]) i drugih analoga somatostatina, pasireotid vrši svoju farmakološku aktivnost putem vezivanja za somatostatinske receptore. Poznato je pet podvrsta humanih somatostatinskih receptora: hsst1, 2, 3, 4, i 5. Te podvrste receptora izražene su

u različitim tkivima u normalnim fiziološkim stanjima. Analizi somatostatina vežu se za hsst receptore različitim snagama (vidjeti Tablicu 2). Pasireotid se visokim afinitetom veže za četiri od pet hsst-a.

Tablica 2 Afinitet vezanja somatostatina (SRIF-14), pasireotida, oktreotida i lanreotida za pet podvrsta humanog somatostatin receptora (hsst1-5)

Spoj	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatin (SRIF-14)	$0,93 \pm 0,12$	$0,15 \pm 0,02$	$0,56 \pm 0,17$	$1,5 \pm 0,4$	$0,29 \pm 0,04$
Pasireotid	$9,3 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,3$	> 1000	$0,16 \pm 0,01$
Oktreotid	280 ± 80	$0,38 \pm 0,08$	$7,1 \pm 1,4$	> 1000	$6,3 \pm 1,0$
Lanreotid	180 ± 20	$0,54 \pm 0,08$	14 ± 9	230 ± 40	17 ± 5

Rezultati su srednja vrijednost $\pm$ standardna pogreška srednje vrijednosti (engl. *standard error of mean*, SEM) IC₅₀ izraženi kao nmol/l.

Farmakodinamički učinci

Somatostatinski receptori izraženi su u mnogim tkivima, osobito u neuroendokrinim tumorima u kojima se prekomjerno izlučuju hormoni, uključujući GH kod akromegalije i ACTH kod Cushingove bolesti.

In vitro ispitivanja pokazala su da kortikotropne tumorske stanice bolesnika s Cushingovom bolešću imaju visoku ekspresiju hsst5, dok druge podvrste receptora ili nisu izražene ili su izražene u manjoj mjeri. Pasireotid veže i aktivira četiri od pet hsst-a, osobito hsst5, u kortikotropnim adenomima koji luče ACTH, što rezultira inhibicijom izlučivanja ACTH.

Zbog svog širokog profila vezanja za somatostatinske receptore, pasireotid ima potencijal stimuliranja hsst2 i hsst5 podvrsta receptora koji su važni za inhibiciju izlučivanja GH-a i IGF-1 te bi stoga mogao biti djelotvoran za liječenje akromegalije.

Metabolizam glukoze

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju mehanizma djelovanja provedenom na zdravim dobrovoljcima, razvoj hiperglikemije s pasireotidom primijenjenim supkutano u dozama od 0,6 i 0,9 mg dvaput na dan bio je povezan sa značajnim smanjenjima u izlučivanju inzulina kao i inkretinskih hormona (tj. glukagonu nalik peptida-1 [GLP-1] i inzulinotropnog polipeptida ovisnog o glukozi [GIP]). Pasireotid nije utjecao na osjetljivost na inzulin.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost pasireotida primijenjenog intramuskularno dokazana je u dva multicentrična ispitivanja faze III u bolesnika s akromegalijom te u jednom multicentričnom ispitivanju faze III u bolesnika s Cushingovom bolešću.

Ispitivanje u bolesnika s akromegalijom C2402, neodgovarajuće kontrolirani bolesnici

Ispitivanje C2402 bilo je multicentrično, randomizirano ispitivanje faze III s tri paralelne skupine u kojem se ispitivao dvostruko slijepi pasireotid 40 mg i 60 mg primijenjen intramuskularno u usporedbi s otvorenim ispitivanjem u kojem se primjenjivao oktreotid 30 mg intramuskularno ili lanreotid 120 mg dubokom supkutanoj injekcijom u bolesnika s neodgovarajuće kontroliranom akromegalijom. Ukupno je 198 bolesnika bilo randomizirano na primanje pasireotida 40 mg intramuskularno (n = 65), pasireotida 60 mg intramuskularno (n = 65) ili aktivne kontrole (n = 68). Liječeno je 192 bolesnika. Ukupno je 181 bolesnik dovršio osnovnu fazu (24 tjedna) ispitivanja.

Neodgovarajuće kontrolirani bolesnici u ispitivanju C2402 definirani su kao bolesnici sa srednjom koncentracijom GH-a na profilu od 5 točaka tijekom razdoblja od 2 sata $> 2,5 \mu\text{g/l}$ i IGF-1 prilagođenim za spol i dob od $> 1,3 \times \text{GGN}$. Bolesnici su se morali liječiti najvišim indiciranim

dozama oktreotida primijenjenog intramuskularno (30 mg) ili lanreotida primijenjenog dubokom supkutanom injekcijom (120 mg) najmanje 6 mjeseci prije randomizacije. Tri četvrtine bolesnika prethodno je bilo liječeno oktreotidom primijenjenim intramuskularno, a četvrtina lanreotidom putem duboke supkutane injekcije. Gotovo polovica bolesnika prethodno je primala terapiju lijekovima za akromegaliju koja nije uključivala analoge somatostatina. Dvije trećine svih bolesnika prethodno je bilo podvrgnuto kirurškom zahvatu. Početni srednji GH bio je redom 17,6 µg/l, 12,1 µg/l i 9,5 µg/l u skupinama koje su primale 40 mg, 60 mg, odnosno aktivnu kontrolu. Srednje vrijednosti IGF-1 na početku bile su 2,6, 2,8 odnosno 2,9 x GGN.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je usporediti udio bolesnika koji postignu biokemijsku kontrolu (definiranu kao srednje razine GH-a < 2,5 µg/l i normalizacija IGF-1 prilagođenog za spol i dob) u 24. tjednu uz pasireotid 40 mg ili 60 mg primijenjen intramuskularno naspram kontinuiranog liječenja aktivnom kontrolom (oktreotid 30 mg primijenjen intramuskularno ili duboka supkutana injekcija 120 mg lanreotida), odvojeno. Ispitivanje je ispunilo svoju mjeru primarnog ishoda djelotvornosti za obje doze pasireotida primijenjenog intramuskularno. Udio bolesnika koji su postigli biokemijsku kontrolu bio je 15,4 % (p-vrijednost = 0,0006) odnosno 20,0 % (p-vrijednost < 0,0001) za pasireotid 40 mg odnosno 60 mg intramuskularno u 24. tjednu, u usporedbi s nula u skupini s aktivnom kontrolom (Tablica 3).

Tablica 3 Ključni rezultati u 24. tjednu (ispitivanje C2402)

	Signifor primijenjen intramuskularno 40 mg N = 65 n (%), p vrijednost	Signifor primijenjen intramuskularno 60 mg N = 65 n (%), p vrijednost	Aktivna kontrola N = 68 n (%)
GH < 2,5 µg/l i normalizirani IGF-1*	10 (15,4 %), p = 0,0006	13 (20,0 %), p < 0,0001	0 (0 %)
Normalizacija IGF-1	16 (24,6 %), p < 0,0001	17 (26,2 %), p < 0,0001	0 (0 %)
GH < 2,5 µg/l	23 (35,4 %)	28 (43,1 %)	9 (13,2 %)

* Mjera primarnog ishoda (bolesnici s IGF-1 ispod donje granice normale (DGN) nisu se smatrali bolesnicima s odgovorom).

U bolesnika liječenih pasireotidom primijenjenim intramuskularno u kojih su uočena smanjenja razina GH-a i IGF-1, te su se promjene javile tijekom prva 3 mjeseca liječenja i održale su se do 24. tjedna.

Udio bolesnika sa smanjenjem ili bez promjene volumena tumora hipofize u 24. tjednu bio je 81,0 % odnosno 70,3 % uz pasireotid 40 odnosno 60 mg primijenjen intramuskularno, te 50,0 % uz aktivnu kontrolu. Nadalje, veći udio bolesnika na pasireotidu primijenjenom intramuskularno (18,5% za 40 mg i 10,8 % za 60 mg) nego na aktivnom komparatoru (1,5 %) postigao je smanjenje volumena tumora od najmanje 25 %.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem mjerena upitnikom AcroQol ukazala je na statistička značajna poboljšanja od početne vrijednosti do 24. tjedna u rezultatima za fizičku komponentu, psihološku komponentu-izgled te u globalnom rezultatu za skupinu koja je primala 60 mg, te u podrezultatu za fizičku komponentu u skupini koja je primala 40 mg. Promjene za skupinu koja je primala oktreotid intramuskularno ili onu koja je primala lanreotid dubokom supkutanom injekcijom nisu bile statistički značajne. Poboljšanja uočena do 24. tjedna između terapijskih skupina također nisu bila statistički značajna.

Ispitivanje u bolesnika s akromegalijom C2305, bolesnici bez prethodne terapije lijekovima

Multicentrično, randomizirano, slijepo ispitivanje faze III bilo je provedeno da bi se ocijenila sigurnost i djelotvornost pasireotida primijenjenog intramuskularno u usporedbi s oktreotidom primijenjenim

intramuskularno u bolesnika s aktivnom akromegalijom koji ranije nisu primali terapiju. Ukupno je 358 bolesnika bilo randomizirano i liječeno. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 u jednu od dvije terapijske skupine u svakoj od sljedeće dvije kategorije: 1) bolesnici koji su imali jednu ili više operacija hipofize, ali nisu primali terapiju lijekovima ili 2) *de novo* bolesnici s vidljivim adenomom hipofize na MRI-ju koji su odbili operaciju hipofize ili za koje je operacija hipofize bila kontraindicirana.

Dvije terapijske skupine bile su dobro uravnotežene u smislu početnih demografskih podataka i karakteristika bolesti. 59,7 % bolesnika u skupini koja je primala pasireotid intramuskularno te 56 % u skupini koja je primala oktreotid intramuskularno bili su bolesnici bez prethodne operacije hipofize (*de novo*).

Početna je doza bila 40 mg za pasireotid primijenjen intramuskularno i 20 mg za oktreotid primijenjen intramuskularno. Povećanje doze za djelotvornost bilo je dopušteno prema odluci ispitivača nakon tri i šest mjeseci liječenja ako su biokemijski parametri pokazali srednji $\text{GH} \geq 2,5 \mu\text{g/l}$ i/ili $\text{IGF-1} > \text{GGN}$ (povezano s dobi i spolom). Najveća dopuštena doza bila je 60 mg za pasireotid primijenjen intramuskularno i 30 mg za oktreotid primijenjen intramuskularno.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je udio bolesnika sa smanjenjem srednje razine GH-a na $< 2,5 \mu\text{g/l}$ te normalizacijom IGF-1 do unutar normalnih granica (povezano s dobi i spolom) u 12. mjesecu. Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je ispunjena; postotak bolesnika koji su postigli biokemijsku kontrolu bio je 31,3 % za pasireotid primijenjen intramuskularno te 19,2 % za oktreotid primijenjen intramuskularno, što je pokazalo statistički značajan superioran rezultat u korist pasireotida primijenjenog intramuskularno (p -vrijednost = 0,007) (Tablica 4).

Tablica 4 Ključni rezultati u 12. mjesecu – ispitivanje faze III u bolesnika s akromegalijom

	Pasireotid primijenjen intramuskularno n (%) N = 176	Oktreotid primijenjen intramuskularno n (%) N = 182	p-vrijednost
GH $< 2,5 \mu\text{g/l}$ i normalizirani IGF-1*	31,3 %	19,2 %	$p = 0,007$
GH $< 2,5 \mu\text{g/l}$ i IGF-1 $\leq \text{GGN}$	35,8 %	20,9 %	-
Normalizirani IGF-1	38,6 %	23,6 %	$p = 0,002$
GH $< 2,5 \mu\text{g/l}$	48,3 %	51,6 %	$p = 0,536$

* Mjera primarnog ishoda (bolesnici s IGF-1 ispod donje granice normale (DGN) nisu se smatrali bolesnicima s odgovorom).

GGN = gornja granica normale

Biokemijsku kontrolu postigao je rano u ispitivanju (tj. 3. mjesec) veći udio bolesnika u skupini s pasireotidom primijenjenim intramuskularno nego u skupini s oktreotidom primijenjenim intramuskularno (30,1 % i 21,4 %), a održala se u svim naknadnim ocjenjivanjima tijekom osnovne faze.

U 12. mjesecu smanjenje u volumenu tumora bilo je usporedivo između terapijskih skupina i u bolesnika s prethodnom operacijom hipofize ili bez nje. Udio bolesnika sa smanjenjem volumena tumora većim od 20 % u 12. mjesecu bio je 80,8 % za pasireotid primijenjen intramuskularno te 77,4 % za oktreotid primijenjen intramuskularno.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem mjerena upitnikom AcroQol ukazala je na statistički značajna poboljšanja u rezultatima za fizičku komponentu, psihološku komponentu-izgled te u globalnom rezultatu u obje terapijske skupine u 12. mjesecu. Srednja poboljšanja od početne vrijednosti bila su veća za pasireotid primijenjen intramuskularno nego za oktreotid primijenjen intramuskularno bez statističke značajnosti.

Faza produžetka

Na kraju osnovne faze, bolesnici koji su postigli biokemijsku kontrolu ili imali koristi od liječenja prema procjeni ispitivača mogli su se nastaviti liječiti u fazi produžetka ispitivanom terapijom na koju su inicijalno bili randomizirani.

Tijekom faze produžetka, 74 bolesnika nastavilo je primati pasireotid intramuskularno, a 46 bolesnika nastavilo je liječenje oktreotidom intramuskularno. U 25. mjesecu, 48,6% bolesnika (36/74) u skupini koja je primala pasireotid intramuskularno i 45,7 % (21/46) u skupini koja je primala oktreotid intramuskularno postiglo je biokemijsku kontrolu. Postotak bolesnika koji su imali srednje vrijednosti GH-a $< 2,5 \mu\text{g/l}$ i normalizaciju IGF-1 u istoj vremenskoj točki također je bio usporediv između dviju terapijskih skupina.

Tijekom faze produžetka volumen tumora nastavio se smanjivati.

Faza ukrižene zamjene ispitivanog lijeka

Na kraju osnovne faze bolesnici koji nisu odgovarajuće odgovorili na početnu terapiju smjeli su promijeniti terapiju. 81 bolesnik je prešao s oktreotida primijenjenog intramuskularno na pasireotid primijenjen intramuskularno, a 38 bolesnika je prešlo s pasireotida primijenjenog intramuskularno na oktreotid primijenjen intramuskularno.

Dvanaest mjeseci nakon ukrižene zamjene, postotak bolesnika koji su postigli biokemijsku kontrolu bio je 17,3 % (14/81) za pasireotid primijenjen intramuskularno te 0 % (0/38) za oktreotid primijenjen intramuskularno. Postotak bolesnika koji su postigli biokemijsku kontrolu, uključujući one bolesnike s IGF-1 $< \text{DGN}$ bio je 25,9 % u skupini koja je primala pasireotid intramuskularno i 0 % u skupini koja je primala oktreotid intramuskularno.

Daljnje smanjenje volumena tumora bilo je uočeno u 12. mjesecu nakon ukrižene zamjene za obje terapijske skupine te je bilo više u bolesnika koji su prešli na pasireotid primijenjen intramuskularno (-24,7 %) nego u bolesnika koji su prešli na oktreotid primijenjen intramuskularno (-17,9 %).

Ispitivanje u bolesnika s Cushingovom bolešću G2304

Djelotvornost i sigurnost pasireotida primijenjenog intramuskularno ocjenjivala se u multicentričnom ispitivanju faze III tijekom 12-mjesečnog razdoblja liječenja u bolesnika s Cushingovom bolešću koji su imali perzistentnu ili rekurentnu bolest ili u *de novo* bolesnika za koje kirurški zahvat nije bio indiciran ili koji su ga odbili. Kriteriji podobnosti uključivali su srednju vrijednost slobodnog kortizola u urinu (mUFC) između 1,5 i 5 puta gornje granice normale (GGN) na probiru. U ispitivanje je bilo uključeno 150 bolesnika. Srednja dob bila je 35,8 godina, a većina bolesnika bila je ženskog spola (78,8 %). Većina bolesnika (82,0 %) prethodno je imala operaciju hipofize, a srednja početna vrijednost mUFC-a bila je 470 nmol/24h (GGN: 166,5 nmol/24h).

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 na primanje početne doze od 10 mg ili 30 mg pasireotida primijenjenog intramuskularno svaka 4 tjedna. Nakon četiri mjeseca liječenja, bolesnici koji su imali $\text{mUFC} \leq 1,5 \times \text{GGN}$ nastavili su primati slijepu dozu na koju su bili randomizirani, a bolesnicima koji su imali $\text{mUFC} > 1,5 \times \text{GGN}$ doze su povećane na zaslijepljeni način s 10 mg na 30 mg, ili s 30 mg na 40 mg, pod uvjetom da nije bilo problema s podnošljivošću. Dodatne prilagodbe doze (do najviše 40 mg) bile su dopuštene u 7. i 9. mjesecu osnovne faze. Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je udio bolesnika u svakoj skupini koji su postigli srednje 24-satne razine UFC-a $\leq \text{GGN}$ nakon 7 mjeseci liječenja, bez obzira na prethodno povećanje doze. Mjere sekundarnog ishoda uključivale su promjene u odnosu na početnu vrijednost: 24-satnog UFC-a, ACTH-a u plazmi, razina kortizola u serumu i kliničkih znakova i simptoma Cushingove bolesti. Sve su analize bile provedene na temelju randomiziranih doznih skupina.

Rezultati

Ispitivanje je ispunilo svoj primarni cilj djelotvornosti za obje dozne skupine (donja granica 95 %-tnog CI za stopu odgovora svake terapijske skupine $> 15 \%$). U 7. mjesecu odgovor mUFC postiglo je 41,9% bolesnika randomiziranih na početnu dozu od 10 mg, te 40,8 % bolesnika randomiziranih na početnu dozu od 30 mg. Udio bolesnika koji su ili postigli $\text{mUFC} \leq \text{GGN}$ ili smanjenje mUFC-a u

odnosu na početnu vrijednost od najmanje 50 % bio je 50,0 % u skupini koja je primala 10 mg, te 56,6 % u skupini koja je primala 30 mg (Tablica 5).

U obje dozne skupine Signifor je rezultirao smanjenjem srednjeg UFC-a nakon 1 mjeseca liječenja i to se održalo tijekom vremena. Smanjenja su bila dokazana i ukupnim postotkom promjene od početnih vrijednosti u srednjim vrijednostima i medijanima mUFC-a u 7. i 12. mjesecu. Smanjenja razina kortizola u serumu i ACTH-a u plazmi također su opažena u 7. i 12. mjesecu za svaku od doznih skupina.

Tablica 5 Ključni rezultati – ispitivanje faze III u bolesnika s Cushingovom bolešću (intramuskularna formulacija)

	Pasireotid 10 mg N = 74	Pasireotid 30 mg N = 76
Postotak bolesnika s:		
mUFC ≤ GGN u 7. mjesecu (95 % CI) *	41,9 (30,5; 53,9)	40,8 (29,7; 52,7)
mUFC ≤ GGN i bez prethodnog povećanja doze u 7. mjesecu (95 % CI)	28,4 (18,5; 40,1)	31,6 (21,4; 43,3)
mUFC ≤ GGN ili smanjenje ≥ 50 % u odnosu na početnu vrijednost u 7. mjesecu (95 % CI)	50,0 (38,1; 61,9)	56,6 (44,7; 67,9)
Medijan (min, maks) % promjene mUFC-a u odnosu na početnu vrijednost u 7. mjesecu	-47,9 (-94,2; 651,1)	-48,5 (-99,7; 181,7)
Medijan (min, maks) % promjene mUFC-a u odnosu na početnu vrijednost u 12. mjesecu	-52,5 (-96,9; 332,8)	-51,9 (-98,7; 422,3)

* Mjera primarnog ishoda koristeći LOCF (eng. *last observation carried forward*)

mUFC: srednji slobodni kortizol u urinu; GGN: gornja granica normale; CI: interval pouzdanosti

Smanjenja u sistoličkom i dijastoličkom krvnom tlaku i tjelesnoj težini bila su uočena u 7. mjesecu u obje dozne skupine. Ukupna smanjenja tih parametara obično su bila veća u bolesnika koji su imali odgovor mUFC-a. Slični su trendovi bili uočeni u 12. mjesecu.

U 7. mjesecu u većine je bolesnika bilo prisutno ili poboljšanje ili stabilizacija znakova Cushingove bolesti kao što su hirsutizam, strije, podljevi i mišićna snaga. Crvenilo lica poboljšalo se u 43,5 % (47/108) bolesnika, a više od trećine bolesnika imalo je poboljšanje u masnom tkivu iznad ključne kosti (34,3 %) i dorzalnom masnom tkivu (34,6 %). Slični rezultati bili su uočeni i u 12. mjesecu.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem bila je procijenjena pomoću upitnika za bolesnike za procjenu kvalitete života specifičnog za bolest (Cushing QoL) te općeg upitnika za procjenu kvalitete života (SF-12v2 General Health Survey). Uočena su poboljšanja u obje dozne skupine prema Cushing QoL i MCS u SF-12v2 (eng. *Mental Component Summary*), ali ne i prema PCS u SF-12v2 (eng. *Physical Component Summary*).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Signifor u svim podskupinama pedijatrijske populacije u akromegaliji i hipofiznom gigantizmu te u Cushingovoj bolesti ovisnoj o hipofizi, prekomjernoj proizvodnji ACTH-a u hipofizi i hiperadrenokorticismu ovisnom o hipofizi (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Pasireotid za intramuskularnu primjenu formuliran je u obliku mikrosfera za dugotrajno oslobađanje. Nakon jednokratne injekcije, koncentracija pasireotida u plazmi pokazuje početno naglo oslobađanje na dan injekcije, nakon čega slijedi pad od 2. do 7. dana, a zatim sporo povećanje do maksimalne koncentracije oko 21. dana te spora faza opadanja tijekom narednih tjedana, istodobno s fazom terminalne degradacije polimernog matriksa farmaceutskog oblika.

Apsorpcija

Relativna bioraspoloživost pasireotida primijenjenog intramuskularno u odnosu na pasireotid primijenjen supkutano je potpuna. Nisu provedena ispitivanja za procjenu apsolutne bioraspoloživosti pasireotida kod ljudi.

Distribucija

U zdravih dobrovoljaca pasireotid primijenjen intramuskularno ima opsežnu distribuciju uz veliki volumen distribucije ($V_z/F > 100$ litara). Distribucija između krvnih stanica i plazme ovisi o koncentraciji i pokazuje da je pasireotid u prvom redu smješten u plazmi (91 %). Vezanje na proteine plazme je umjereno (88 %) i ne ovisi o koncentraciji.

Na temelju *in vitro* podataka, čini se da je pasireotid supstrat P-gp (P-glikoprotein) transportera za izbacivanje. Na temelju *in vitro* podataka pasireotid nije supstrat BCRP transportera za izbacivanje (engl. *breast cancer resistance protein* – protein rezistencije raka dojke) niti transportera za ubacivanje OCT1 (engl. *organic cation transporter 1* – transporter organskih kationa 1), OATP (engl. *organic anion-transporting polypeptide* – polipeptid koji transportira organske anione) 1B1, 1B3 ili 2B1. Pri terapijskim dozama pasireotid također ne inhibira UGT1A1, OATP1B1 ili 1B3, OAT1 ili OAT3, OCT1 ili OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 i BSEP.

Biotransformacija

Pasireotid je metabolički visoko stabilan, a *in vitro* podaci pokazuju da pasireotid nije supstrat, inhibitor ili induktor CYP450. U zdravih dobrovoljaca pasireotid se uglavnom nalazi u nepromijenjenom obliku u plazmi, mokraći i stolici.

Eliminacija

Pasireotid se eliminira putem hepatičkog klirensa (izlučivanje u žuči), pri čemu se mali dio izlučuje putem bubrega. U ADME (apsorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija) ispitivanju u ljudi $55,9 \pm 6,63$ % radioaktivne doze supkutanog pasireotida bilo je detektirano tijekom prvih 10 dana nakon primjene, uključujući $48,3 \pm 8,16$ % radioaktivnosti u stolici i $7,63 \pm 2,03$ % u mokraći.

Prividni klirens (CL/F) pasireotida primijenjenog intramuskularno u zdravih dobrovoljaca u prosjeku je 4,5 – 8,5 litara/h. Na temelju farmakokinetičkih (PK) analiza populacije, procijenjeni CL/F bio je približno 4,8 do 6,5 litara/h za tipične bolesnike s Cushingovom bolešću, te približno 5,6 do 8,2 litara/h za tipične bolesnike s akromegalijom.

Linearnost i ovisnost o vremenu

Farmakokinetičko stanje ravnoteže za pasireotid primijenjen intramuskularno postiže se nakon tri mjeseca. Nakon višestrukih mjesečnih doza, pasireotid primijenjen intramuskularno pokazuje otprilike dozi proporcionalne farmakokinetičke izloženosti u rasponu doze od 10 mg do 60 mg svaka 4 tjedna.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja na pedijatrijskim bolesnicima.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Bubrežni klirens malo doprinosi eliminaciji pasireotida u ljudi. U kliničkom ispitivanju s jednokratnom primjenom supkutane doze 900 µg pasireotida u ispitanika s oštećenom bubrežnom funkcijom, blago, umjereno ili teško oštećenje funkcije bubrega ili završni stadij bolesti bubrega (engl. *end stage renal disease*, ESRD) nisu imali značajan utjecaj na ukupnu izloženost pasireotidu u plazmi. Izloženost nevezanom pasireotidu u plazmi ($AUC_{inf,u}$) bila je povećana u ispitanika s

oštećenjem funkcije bubrega (blago: 33 %, umjereno: 25 %, teško: 99 %, ESRD: 143 %) u odnosu na kontrolne ispitanike.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nisu provedena klinička ispitivanja s pasireotidom primijenjenim intramuskularno u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre. U kliničkom ispitivanju s jednokratnom supkutanim dozom pasireotida u ispitanika s oštećenom funkcijom jetre pronađene su statistički značajne razlike u ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B i C). U ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre, AUC_{inf} se povećao 60 % odnosno 79 %, C_{max} se povećao 67 % odnosno 69 %, a CL/F se smanjio 37 % odnosno 44 %.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Dob nije značajna kovarijabla u farmakokinetičkoj analizi populacije bolesnika.

Demografske značajke

PK analize populacije za pasireotid primijenjen intramuskularno upućuju da rasa ne utječe na PK parametre. PK izloženosti imale su malu korelaciju s tjelesnom težinom u ispitivanju s bolesnicima koji nisu ranije primali terapiju lijekovima, ali ne u ispitivanju s neodgovarajuće kontroliranim bolesnicima. Bolesnice s akromegalijom imale su višu izloženost od 32 % odnosno 51 % u usporedbi s muškim bolesnicima u ispitivanjima s bolesnicima koji nisu ranije primali terapiju lijekovima odnosno s neodgovarajuće kontroliranim bolesnicima; te razlike u izloženosti nisu bile klinički relevantne na temelju podataka o djelotvornosti i sigurnosti.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o sigurnosti primjene iz ispitivanja provedenih s pasireotidom primijenjenim supkutano ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Uz to, ispitivanja podnošljivosti i toksičnosti ponovljenih doza provedena su s pasireotidom primijenjenim intramuskularno. Većina nalaza uočenih u ponovljenim ispitivanjima toksičnosti bila je reverzibilna i mogla se pripisati farmakologiji pasireotida. U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Pasireotid primijenjen supkutano nije utjecao na plodnost u mužjaka štakora, ali, kako se i očekuje iz farmakologije pasireotida, ženke su imale abnormalne cikluse ili ih nisu imale te su imale smanjene broja žutih tijela i mjesta implantacije. Toksičnost za embrije bila je uočena u štakora i zečeva pri dozama koje su uzrokovale maternalnu toksičnost, ali nije bio uočen teratogeni potencijal. U pred- i postnatalnom ispitivanju u štakora, pasireotid nije imao utjecaj na trudove i porođaj, ali je uzrokovao blagu retardaciju u razvoju odvajanja ušne školjke i smanjio tjelesnu težinu potomstva.

Dostupni toksikološki podaci u životinja pokazali su izlučivanje pasireotida u mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

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

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

Otapalo

karmelozanatrij
manitol
poloksamer 188
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak: smečkasta bočica (staklo) s gumenim čepom (klorobutil guma), sadrži djelatnu tvar (pasireotid).

Otapalo: bezbojna napunjena štrcaljka (staklo) s prednjim čepom i čepom klipa (klorobutil guma), sadrži 2 ml otapala.

Jedinična pakiranja (sve jačine): svako jedinično pakiranje sadrži podložak s jednim setom za primjenu injekcije (jedna bočica te, u odvojenom zatvorenom dijelu, jedna napunjena štrcaljka, jedan nastavak za bočicu i jedna igla za injekciju sa zaštitnim mehanizmom).

Višestruka pakiranja (samo jačine od 40 mg i 60 mg): svako višestruko pakiranje sadrži 3 međupakiranja, od kojih svako sadrži podložak s jednim setom za primjenu injekcije (jedna bočica te, u odvojenom zatvorenom dijelu, jedna napunjena štrcaljka, jedan nastavak za bočicu i jedna igla za injekciju sa zaštitnim mehanizmom).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve jačine ili veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Dva su ključna koraka u rekonstituciji Signifora. **Ako ih se ne pridržavate, moguće je da nećete moći pravilno primijeniti injekciju.**

- **Set za primjenu injekcije mora dosegnuti sobnu temperaturu.** Izvadite set za primjenu injekcije iz hladnjaka i ostavite ga na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta prije rekonstitucije, ali ne dulje od 24 sata.
- Nakon što dodate otapalo, **umjereno tresite bočicu** najmanje 30 sekundi **dok ne dobijete jednoličnu suspenziju.**

Uključeno u set za primjenu injekcije:

- a Jedna bočica koja sadrži prašak
- b Jedna napunjena štrcaljka koja sadrži otapalo
- c Jedan nastavak za bočicu za rekonstituciju lijeka
- d Jedna igla (20G x 1,5") za injekciju, sa zaštitnim mehanizmom

Pažljivo slijedite upute u nastavku kako biste osigurali pravilnu rekonstituciju Signifor praška i otapala za suspenziju za injekciju prije duboke intramuskularne injekcije.

Suspenzija Signifora smije se pripremiti tek neposredno prije primjene.

Signifor smije primjenjivati samo educirani zdravstveni radnik.

Da biste pripremili Signifor za duboku intramuskularnu injekciju slijedite upute u nastavku:

1. Izvadite Signifor set za primjenu injekcije iz hladnjaka. **OPREZ: Nužno je da započnete proces rekonstitucije tek nakon što je set za primjenu injekcije dosegnuo sobnu temperaturu. Ostavite set na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta prije rekonstitucije, ali ne duže od 24 sata.** Ako se ne upotrijebi u roku od 24 sata, set za primjenu injekcije može se vratiti u hladnjak.
2. Uklonite plastični zatvarač s bočice i očistite gumeni čep bočice alkoholnom maramicom.
3. Uklonite film kojim je pokriveno pakiranje nastavka za bočicu, ali **NEMOJTE** vaditi nastavak za bočicu iz njegovog pakiranja.
4. Držeći pakiranje nastavka za bočicu, postavite nastavak za bočicu na vrh bočice i gurnite ga do kraja prema dolje tako da sjedne na svoje mjesto, što ćete znati kad čujete “klik”.
5. Uklonite pakiranje s nastavka za bočicu podizanjem prema gore.
6. Uklonite zatvarač sa štrcaljke napunjene otapalom i **zavrtanjem pričvrstite** štrcaljku na nastavak za bočicu.
7. Polako gurnite klip do kraja kako biste prenijeli cjelokupno otapalo u bočicu.
8. **OPREZ: Držite klip pritisnut i tresite bočicu umjereno najmanje 30 sekundi** kako bi se prašak u potpunosti suspendirao. **Ponovno umjereno tresite još 30 sekundi ako se prašak nije u potpunosti suspendirao.**
9. Preokrenite naopako štrcaljku i bočicu, **polako** povucite klip unatrag i izvucite cjelokupni sadržaj iz bočice u štrcaljku.
10. Odvrnite štrcaljku s nastavka za bočicu.
11. Zavrtanjem pričvrstite iglu za injekciju sa zaštitnim mehanizmom na štrcaljku.
12. Uklonite zaštitni poklopac ravno s igle. Da biste izbjegli sedimentaciju možete lagano protresti štrcaljku kako bi suspenzija ostala jednolična. Lagano kucnite po štrcaljki da uklonite vidljive mjehuriće ako ih ima i izbacite ih iz štrcaljke. Rekonstituirani Signifor sada je spreman da se **odmah** primijeni.
13. Signifor se smije primijeniti samo dubokom intramuskularnom injekcijom. Pripremite mjesto primjene injekcije alkoholnom maramicom. Ubodite iglu do kraja u lijevi ili desni gluteus pod kutem od 90° u odnosu na kožu. Polako povucite klip kako biste provjerili da niste probili krvnu žilu (ubodite u drugo mjesto ako ste probili krvnu žilu). Polako pritišćite klip dok se štrcaljka ne isprazni. Izvucite iglu s mjesta primjene i aktivirajte štitnik.
14. Aktivirajte štitnik preko igle, na jedan od dva prikazana načina:
 - ili pritisnite pregibni dio štitnika o tvrdi površinu
 - ili prstom gurnite pregibni dio prema naprijedČut ćete “klik” kao potvrdu pravilne aktivacije. Štrcaljku odmah odložite u spremnik za oštre predmete.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Signifor 10 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
EU/1/12/753/016-017

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. travnja 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. studenog 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Signifor 0,3 mg otopina za injekciju
pasireotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine za injekciju sadrži 0,3 mg pasireotida (u obliku pasireotiddiaspartata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: manitol, tartaratnu kiselinu, natrijev hidroksid, vodu za injekcije. Pogledajte uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

6 ampula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/753/001 6 ampula

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Signifor 0,3 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Signifor 0,3 mg otopina za injekciju
pasireotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine za injekciju sadrži 0,3 mg pasireotida (u obliku pasireotiddiaspartata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: manitol, tartaratnu kiselinu, natrijev hidroksid, vodu za injekcije. Pogledajte uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

6 ampula. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Signifor 0,3 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Signifor 0,3 mg otopina za injekciju
pasireotid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine za injekciju sadrži 0,3 mg pasireotida (u obliku pasireotiddiaspartata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: manitol, tartaratnu kiselinu, natrijev hidroksid, vodu za injekcije. Pogledajte uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

višestruko pakiranje: 18 (3 pakiranja po 6) ampula.
višestruko pakiranje: 30 (5 pakiranja po 6) ampula.
višestruko pakiranje: 60 (10 pakiranja po 6) ampula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Signifor 0,3 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA AMPULU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Signifor 0,3 mg injekcija
pasireotid
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Signifor 0,6 mg otopina za injekciju
pasireotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine za injekciju sadrži 0,6 mg pasireotida (u obliku pasireotiddiaspartata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: manitol, tartaratnu kiselinu, natrijev hidroksid, vodu za injekcije. Pogledajte uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

6 ampula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/753/005 6 ampula

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Signifor 0,6 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**MEĐUPAKIRANJE U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Signifor 0,6 mg otopina za injekciju
pasireotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine za injekciju sadrži 0,6 mg pasireotida (u obliku pasireotiddiaspartata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: manitol, tartaratnu kiselinu, natrijev hidroksid, vodu za injekcije. Pogledajte uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

6 ampula. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Signifor 0,6 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Signifor 0,6 mg otopina za injekciju
pasireotid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine za injekciju sadrži 0,6 mg pasireotida (u obliku pasireotiddiaspartata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: manitol, tartaratnu kiselinu, natrijev hidroksid, vodu za injekcije. Pogledajte uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

višestruko pakiranje: 18 (3 pakiranja po 6) ampula.
višestruko pakiranje: 30 (5 pakiranja po 6) ampula.
višestruko pakiranje: 60 (10 pakiranja po 6) ampula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Signifor 0,6 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA AMPULU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Signifor 0,6 mg injekcija
pasireotid
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Signifor 0,9 mg otopina za injekciju
pasireotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine za injekciju sadrži 0,9 mg pasireotida (u obliku pasireotiddiaspartata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: manitol, tartaratnu kiselinu, natrijev hidroksid, vodu za injekcije. Pogledajte uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

6 ampula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/753/009

6 ampula

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Signifor 0,9 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**MEĐUPAKIRANJE U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Signifor 0,9 mg otopina za injekciju
pasireotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine za injekciju sadrži 0,9 mg pasireotida (u obliku pasireotiddiaspartata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: manitol, tartaratnu kiselinu, natrijev hidroksid, vodu za injekcije. Pogledajte uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

6 ampula. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Signifor 0,9 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Signifor 0,9 mg otopina za injekciju
pasireotid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine za injekciju sadrži 0,9 mg pasireotida (u obliku pasireotiddiaspartata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: manitol, tartaratnu kiselinu, natrijev hidroksid, vodu za injekcije. Pogledajte uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

višestruko pakiranje: 18 (3 pakiranja po 6) ampula.
višestruko pakiranje: 30 (5 pakiranja po 6) ampula.
višestruko pakiranje: 60 (10 pakiranja po 6) ampula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Signifor 0,9 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA AMPULU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Signifor 0,9 mg injekcija
pasireotid
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA****1. NAZIV LIJEKA**

Signifor 10 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
pasireotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 10 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži:

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

Otapalo: karmelozanatrij, manitol, poloksamer 188, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju

1 bočica praška

1 napunjena štrcaljka s 2 ml otapala

1 igla sa zaštitnim mehanizmom

1 nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intramuskularnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/753/018

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Signifor 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Signifor 10 mg prašak za injekciju
pasireotid
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

10 mg

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Signifor

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA****1. NAZIV LIJEKA**

Signifor 20 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
pasireotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 20 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži:

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

Otapalo: karmelozanatrij, manitol, poloksamer 188, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju

1 bočica praška

1 napunjena štrcaljka s 2 ml otapala

1 igla sa zaštitnim mehanizmom

1 nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intramuskularnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/753/013

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Signifor 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Signifor 20 mg prašak za injekciju
pasireotid
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

20 mg

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Signifor

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA****1. NAZIV LIJEKA**

Signifor 30 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
pasireotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 30 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži:

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

Otapalo: karmelozanatrij, manitol, poloksamer 188, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju

1 bočica praška

1 napunjena štrcaljka s 2 ml otapala

1 igla sa zaštitnim mehanizmom

1 nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intramuskularnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/753/019

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Signifor 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Signifor 30 mg prašak za injekciju
pasireotid
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

30 mg

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Signifor

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA****1. NAZIV LIJEKA**

Signifor 40 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
pasireotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 40 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži:

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

Otapalo: karmelozanatrij, manitol, poloksamer 188, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju

1 bočica praška

1 napunjena štrcaljka s 2 ml otapala

1 igla sa zaštitnim mehanizmom

1 nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intramuskularnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/753/014

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Signifor 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**MEĐUPAKIRANJE U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Signifor 40 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
pasireotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 40 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži:

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

Otapalo: karmelozanatrij, manitol, poloksamer 188, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju

1 bočica praška + 1 napunjena štrcaljka s 2 ml otapala + 1 igla sa zaštitnim mehanizmom + 1 nastavak za bočicu.

Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intramuskularnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/753/015

Višestruko pakiranje koje sadrži 3 međupakiranja

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Signifor 40 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KARTONSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)****1. NAZIV LIJEKA**

Signifor 40 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
pasireotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 40 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži:

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

Otapalo: karmelozanatrij, manitol, poloksamer 188, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju

Višestruko pakiranje: 3 pakiranja s po 1 setom za primjenu injekcije

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intramuskularnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/753/015

Višestruko pakiranje koje sadrži 3 međupakiranja

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Signifor 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Signifor 40 mg prašak za injekciju
pasireotid
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

40 mg

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Signifor

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA****1. NAZIV LIJEKA**

Signifor 60 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
pasireotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 60 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži:

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

Otapalo: karmelozanatrij, manitol, poloksamer 188, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju

1 bočica praška

1 napunjena štrcaljka s 2 ml otapala

1 igla sa zaštitnim mehanizmom

1 nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intramuskularnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/753/016

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Signifor 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**MEĐUPAKIRANJE U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Signifor 60 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
pasireotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 60 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži:

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

Otapalo: karmelozanatrij, manitol, poloksamer 188, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju

1 bočica praška + 1 napunjena štrcaljka s 2 ml otapala + 1 igla sa zaštitnim mehanizmom + 1 nastavak za bočicu.

Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intramuskularnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/753/017

Višestruko pakiranje koje sadrži 3 međupakiranja

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Signifor 60 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KARTONSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)****1. NAZIV LIJEKA**

Signifor 60 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
pasireotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 60 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži:

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

Otapalo: karmelozanatrij, manitol, poloksamer 188, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju

Višestruko pakiranje: 3 pakiranja s po 1 setom za primjenu injekcije

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intramuskularnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/753/017

Višestruko pakiranje koje sadrži 3 međupakiranja

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Signifor 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Signifor 60 mg prašak za injekciju
pasireotid
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

60 mg

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Signifor

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Signifor 0,3 mg otopina za injekciju
Signifor 0,6 mg otopina za injekciju
Signifor 0,9 mg otopina za injekciju
pasireotid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Signifor i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Signifor
3. Kako primjenjivati Signifor
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Signifor
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Signifor i za što se koristi

Signifor je lijek koji sadrži djelatnu tvar pasireotid. Primjenjuje se za liječenje Cushingove bolesti u odraslih bolesnika kod kojih kirurški zahvat nije moguć ili kod kojih kirurški zahvat nije uspio.

Cushingova bolest uzrokovana je povećanjem u hipofizi (žlijezdi koja se nalazi na donjoj strani mozga) koje se zove adenom hipofize. Zbog toga tijelo proizvodi previše hormona koji se naziva adrenokortikotropni hormon (ACTH), što pak rezultira pretjeranom proizvodnjom drugog hormona koji se zove kortizol.

Ljudsko tijelo prirodno proizvodi tvar koja se zove somatostatin, koja blokira proizvodnju određenih hormona, uključujući ACTH. Pasireotid funkcionira vrlo slično somatostatinu. Signifor tako može blokirati proizvodnju ACTH-a, pomažući time u kontroli pretjerane proizvodnje kortizola, te poboljšati simptome Cushingove bolesti.

Obratite se svom liječniku ako imate ikakvih pitanja o tome kako Signifor djeluje ili zašto Vam je taj lijek propisan.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Signifor

Nemojte primjenjivati Signifor

- ako ste alergični na pasireotid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate teške probleme s jetrom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Signifor ako trenutno imate ili ste nekad imali:

- probleme s razinama šećera u krvi, bilo previsokim (kao kod hiperglikemije / šećerne bolesti) ili preniskim (hipoglikemija),
- srčane probleme kao što su nedavni srčani udar, kongestivno zatajenje srca (vrsta srčane bolesti

- kod koje srce ne može pumpati dovoljno krvi po tijelu) ili iznenadna i teška bol u prsnoj koži (obično se osjeća kao pritisak, težina, stezanje, stiskanje ili bol u prsnoj koži),
- poremećaj srčanog ritma, kao što su nepravilni otkucaji srca ili abnormalni električni signal koji se zove „produženje QT intervala” ili „QT produženje”,
- niske razine kalija ili magnezija u krvi,
- žučne kamence.

Tijekom liječenja Signiforom

- Signifor kontrolira prekomjerno stvaranje kortizola. Ta bi kontrola mogla biti presnažna i mogli biste osjetiti znakove ili simptome povezane s nedostatkom kortizola, kao što su izražena slabost, umor, gubitak težine, mučnina, povraćanje ili niski tlak. Ako se to dogodi, odmah se obratite svom liječniku.
- Signifor bi mogao uzrokovati povećanje šećera u krvi. Liječnik će možda htjeti pratiti razinu šećera u Vašoj krvi te započeti liječenje antidijabetikom ili prilagoditi antidijabetik koji uzimate.
- Signifor bi Vam mogao sniziti brzinu rada srca. Liječnik će možda htjeti pratiti Vašu brzinu otkucaja srca korištenjem uređaja koji mjeri električnu aktivnost srca („EKG” ili elektrokardiogram). Ako uzimate lijek za liječenje srca, liječnik će možda trebati prilagoditi njegovu dozu.
- Liječnik će možda periodički htjeti provjeriti i Vaš žučni mjehur, jetrene enzime i hormone hipofize, budući da bi ovaj lijek mogao utjecati na sve njih.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađima od 18 godina budući da nema dostupnih podataka za tu dobnu skupinu.

Drugi lijekovi i Signifor

Signifor bi mogao utjecati na način na koji djeluju neki lijekovi. Ako primjenjujete druge lijekove istodobno kad i Signifor (uključujući lijekove koje ste dobili bez recepta), liječnik će Vam možda morati pažljivije pratiti rad srca ili promijeniti dozu Signifora ili drugih lijekova. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Svakako recite liječniku ako uzimate:

- lijekove koji liječe nepravilne otkucaje srca, kao što su lijekovi koji sadrže dizopiramid, prokainamid, kinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid, amiodaron ili dronedaron;
- lijekove koji liječe bakterijske infekcije (kroz usta: klaritromicin, moksifloksacin; putem injekcije: eritromicin, pentamidin);
- lijekove koji liječe gljivične infekcije (ketokonazol, osim u šamponu);
- lijekove koji liječe određene psihijatrijske poremećaje (klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimoqid, haloperidol, tiaprid, amisulpirid, sertindol, metadon);
- lijekove koji liječe peludnu groznicu i druge alergije (terfenadin, astemizol, mizolastin);
- lijekove koji se koriste u sprečavanju ili liječenju malarije (klorokin, halofantrin, lumefantrin);
- lijekove za kontroliranje krvnog tlaka, kao što su:
 - beta blokatori (metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol),
 - blokatori kalcijevih kanala (bepridil, verapamil, diltiazem),
 - inhibitori kolinesteraze (rivastigmin, fizostigmin),
- lijekove za kontroliranje ravnoteže elektrolita (kalija, magnezija) u Vašem tijelu.

Osobito je važno da spomenete ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- ciklosporin (koristi se kod presađivanja organa da bi se smanjila aktivnost imunološkog sustava);
- lijekove za liječenje razina šećera u krvi koje su previsoke (kao kod šećerne bolesti) ili preniske (hipoglikemija), kao što su:
 - inzulin;
 - metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid (antidijabetici).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

- Ne smijete koristiti Signifor tijekom trudnoće osim ako to nije nužno. Ako ste trudni ili mislite

da biste mogli biti trudni, važno je da se obratite svom liječniku koji će raspraviti s Vama možete li primjenjivati Signifor tijekom trudnoće.

- Ne smijete dobiti dok primjenjujete Signifor. Nije poznato prelazi li Signifor u majčino mlijeko.
- Ako ste spolno aktivna žena, trebate upotrebljavati učinkovitu metodu kontracepcije za vrijeme liječenja. Upitajte svog liječnika o potrebi kontracepcije prije nego primijenite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Signifor može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zato što neke od nuspojava koje možete osjetiti dok primjenjujete Signifor, kao što su omaglica, glavobolja i umor, mogu smanjiti Vašu sposobnost da sigurno upravljate vozilima i strojevima.

Važne informacije o nekim sastojcima Signifora

Signifor sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Signifor

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Ovaj lijek isporučuje se u ampuli, tj. malom staklenom spremniku.

Koliko Signifora primijeniti

Preporučena doza je jedna ampula Signifora 0,6 mg dvaput na dan. Primjenjivanje Signifora u isto vrijeme svakoga dana pomoći će Vam da zapamtite kada trebate primijeniti lijek. Nakon što ste započeli liječenje, liječnik bi mogao odlučiti da Vam poveća dozu na jednu ampulu Signifora od 0,9 mg dvaput na dan.

Ako dođe do nuspojava, liječnik Vam može privremeno smanjiti dozu za 0,3 mg po injekciji.

Ako imate bolest jetre prije nego što započnete liječenje Signiforom, liječnik će možda htjeti da započnete liječenje dozom od jedne ampule Signifora 0,3 mg dvaput na dan.

Dostupne su ampule Signifora različitih jačina (0,3 mg, 0,6 mg i 0,9 mg) kako bi odgovarale specifičnoj dozi koju Vam je propisao liječnik.

Vaš liječnik će redovito provjeravati kako reagirate na liječenje Signiforom i odrediti koja je doza najbolja za Vas.

Kako primjenjivati Signifor

Vaš liječnik ili medicinska sestra uputit će Vas kako da si sami ubrizgate Signifor. Trebate pročitati i naputke na kraju ove upute. Ako imate ikakvih pitanja, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

Signifor je namijenjen za potkožnu primjenu. To znači da se ubrizgava kroz kratku iglu u masno tkivo odmah ispod kože. Bedra i trbuh su dobra područja za potkožnu injekciju. Bol i nadražaj kože možete izbjeći tako što ćete za svaku injekciju odabrati drugo mjesto. Također trebate izbjegavati injekcije na mjestima koja su bolna ili na kojim je koža nadražena.

Nemojte primjenjivati Signifor ako primijetite da otopina nije bistra ili da sadrži čestice. Otopina mora biti bez vidljivih čestica, bistra i bezbojna.

Koliko dugo primjenjivati Signifor

Signifor trebate nastaviti primjenjivati dokle god Vam liječnik to kaže.

Ako primijenite više Signifora nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite više Signifora nego što Vam je liječnik propisao, odmah se obratite liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Signifor

Nemojte ubrizgati dvostruku dozu Signifora kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako ste zaboravili ubrizgati dozu Signifora, jednostavno ubrizgajte sljedeću dozu u predviđeno vrijeme.

Ako prestanete primjenjivati Signifor

Ako prekinete liječenje Signiforom, razina kortizola mogla bi Vam se ponovo povisiti i simptomi bi se mogli vratiti. Stoga nemojte prestati primjenjivati Signifor osim ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite nešto od sljedećeg:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- promjene u razini šećera u krvi. Možete osjetiti pretjeranu žeđ, povećano mokrenje, povećani apetit uz gubitak težine, umor, mučninu, povraćanje, bol u trbuhu.
- žučni kamenci ili s njima povezane komplikacije. Možete osjetiti vrućicu, zimicu, žutilo kože/očiju, iznenadnu bol u leđima ili bol na desnoj strani trbuha.
- izraženi umor.

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- niske razine kortizola. Možete osjetiti izraženu slabost, umor, gubitak težine, mučninu, povraćanje i niski krvni tlak.
- usporeni otkucaji srca.
- niski krvni tlak. Možete osjetiti omaglicu, ošamućenost i omaglicu ili nesvjesticu kada ustajete.
- problemi s protokom žuči (kolestaza). Možete primijetiti žutilo kože, tamnu mokraću, blijede stolice i svrbež.
- upala žučnog mjehura (kolecistitis).

Ostale nuspojave Signifora mogu uključivati:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev
- mučnina
- bol u trbuhu
- bol na mjestu primjene injekcije

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- produženi QT interval (poremećen električni signal u Vašem srcu koji se može vidjeti na pretragama)
- gubitak apetita
- povraćanje
- glavobolja
- omaglica
- gubitak kose
- svrbež (pruritus)
- bolovi u mišićima (mialgija)
- bolovi u zglobovima (artralgija)
- poremećeni rezultati testova jetrene funkcije
- poremećeni rezultati testova funkcije gušterače
- poremećeno zgrušavanje krvi

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- niska razina crvenih krvnih stanica (anemija)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- povišene razine ketonskih tijela (tvari koje nastaju u jetri) u Vašoj mokraći ili krvi (dijabetička ketoacidoza), nastale kao komplikacija povišene razine šećera u krvi. Možete osjetiti dah voćnog mirisa, otežano disanje i smetenost.
- uljasta ili masna stolica
- stolica promijenjene boje

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Signifor

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici ampule i kutiji iza oznake „EXP“ / „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Signifor sadrži

- Djelatna tvar je pasireotid.
Signifor 0,3 mg: Jedna ampula s 1 ml otopine sadrži 0,3 mg pasireotida (u obliku pasireotiddiaspartata).
Signifor 0,6 mg: Jedna ampula s 1 ml otopine sadrži 0,6 mg pasireotida (u obliku pasireotiddiaspartata).
Signifor 0,9 mg: Jedna ampula s 1 ml otopine sadrži 0,9 mg pasireotida (u obliku pasireotiddiaspartata).
- Drugi sastojci su manitol, tartaratna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako Signifor izgleda i sadržaj pakiranja

Signifor otopina za injekciju je bistra, bezbojna otopina u ampuli. Jedna ampula sadrži 1 ml otopine za injekciju.

Signifor je dostupan u pakiranjima koja sadrže 6 ampula ili u višestrukim pakiranjima koja sadrže 18 (3 pakiranja po 6), 30 (5 pakiranja po 6) ili 60 (10 pakiranja po 6) ampula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

Francuska

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

France

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

Hrvatska

Recordati Rare Diseases
Tel: +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

Polska

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

Portugal

Recordati Rare Diseases SARL
Tel: +351 21 432 95 00

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

UPUTE ZA PRIMJENU SIGNIFOR OTOPINE ZA INJEKCIJU

Ovaj lijek isporučuje se u ampuli, tj. malom staklenom spremniku. Signifor treba primjenjivati koristeći sterilne štrcaljke i igle za injekcije za jednokratnu uporabu.

Vaš liječnik ili medicinska sestra dati će Vam upute kako primjenjivati ampule Signifora. Međutim, prije nego što primijenite ampulu, pažljivo pročitajte informacije u nastavku. Ako niste sigurni oko toga da sami sebi dajete injekciju ili ako imate ikakvih pitanja, zamolite svog liječnika ili medicinsku sestru za pomoć.

Injekcija se može pripremiti ili korištenjem dviju različitih igala za izvlačenje i ubrizgavanje otopine ili korištenjem jedne kratke tanke injekcijske igle za oba koraka. Ovisno o lokalnoj kliničkoj praksi, Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vam reći koju metodu koristiti. Molimo da slijedite njihove upute.

Ampule Signifora čuvajte u skladu s uvjetima čuvanja koji su navedeni na kutiji.

Važne sigurnosne informacije

Oprez: Ampule čuvajte izvan dohvata djece.

Što mi treba

Da biste si dali injekciju treba Vam:

1. Jedna ampula Signifora
2. Vatice s alkoholom ili slično
3. Jedna sterilna štrcaljka
4. Jedna dugačka debela tupa sterilna igla za izvlačenje otopine (Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vam reći je li ona potrebna)
5. Jedna kratka tanka sterilna igla
6. Spremnik za oštre predmete ili neki drugi čvrsti, zatvoreni spremnik za otpad

Mjesto primjene injekcije

Mjesto primjene injekcije je mjesto na Vašem tijelu na kojem si dajete injekciju. Signifor je namijenjen za potkožnu primjenu. To znači da se ubrizgava kroz kratku iglu u masno tkivo ispod površine kože. Bedra i trbuh su dobra područja za potkožnu injekciju. Bol i nadražaj kože možete izbjeći tako što ćete za svaku injekciju odabrati drugo mjesto. Također trebate izbjegavati injekcije na mjestima koja su bolna ili na kojima je koža nadražena.

Kako započeti

Kada ste spremni dati si injekciju, pažljivo slijedite korake navedene u nastavku:

- Temeljito operite ruke sapunom i vodom.
- Upotrijebite nove štrcaljke i igle za jednokratnu uporabu svaki put kad si dajete injekciju. Upotrijebite štrcaljke i igle samo jednom. **Nikad** nemojte dijeliti igle i štrcaljke.
- Izvadite ampulu iz kutije.
- Pregledajte ampulu. **NE KORISTITE** ju ako je razbijena ili ako tekućina izgleda замуćeno ili sadrži čestice. U takvim slučajevima vratite cijelo pakiranje u ljekarnu.

Da bi se smanjila lokalna nelagoda preporučuje se da otopina bude na sobnoj temperaturi prije primjene.

Ampule treba otvoriti netom prije primjene, a neiskorišteni dio lijeka potrebno je baciti.

Provjerite rok valjanosti i dozu

Provjerite rok valjanosti koji je naveden na naljepnici na ampuli (iza "EXP") i provjerite da ampula sadrži dozu koju Vam je propisao liječnik.

Lijek NE KORISTITE ako mu je istekao rok valjanosti ili ako doza nije odgovarajuća. U oba slučaja, vratite cijelo pakiranje u ljekarnu.

Kako ubrizgati Signifor



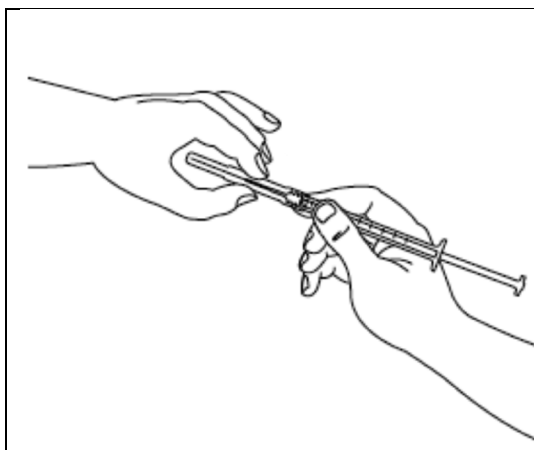
Korak 1:

Signifor otopina za injekciju nalazi se u ampuli čiji se vrh može odlomiti. Obojana točka na gornjem dijelu označava mjesto loma na vratu ampule. Lagano kucnite ampulu prstom kako biste osigurali da nema tekućine u gornjem dijelu ampule kada ju otvarate.



Korak 2:

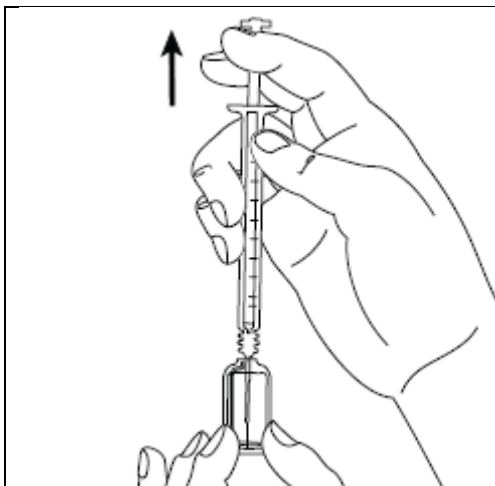
Preporučeni postupak: držite ampulu uspravno tako da je obojana točka okrenuta od Vas. Primite tijelo ampule jednom rukom. Držeći jedan palac iznad a drugi ispod vrata ampule, otkinite vrh ampule na mjestu loma. Jednom kad je ampula otvorena, stavite ju uspravno na čistu, ravnu površinu.



Korak 3:

Uzmite sterilnu štrcaljku i na nju pričvrstite iglu. Ako Vam je rečeno da koristite dvije igle, za ovaj korak koristite dugačku debelu tupu iglu.

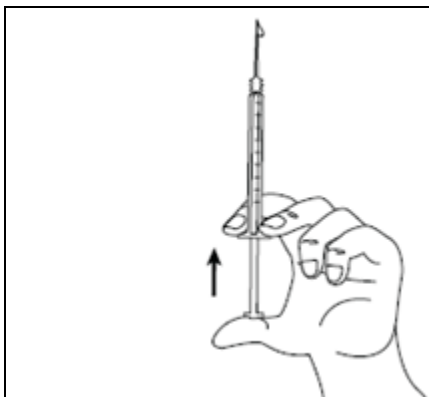
Prije nego što prijedete na korak 4, očistite mjesto primjene injekcije tupferom natopljenim alkoholom.



Korak 4:

Skinite zaštitni poklopac s igle. Stavite iglu u ampulu i povucite klip kako biste izvukli cjelokupni sadržaj ampule u štrcaljku.

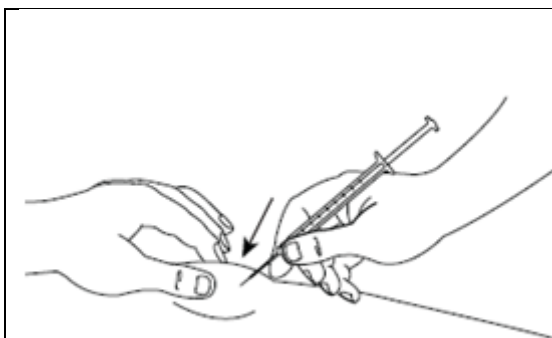
Ako Vam je rečeno da koristite dvije igle, sada trebate zamijeniti dugačku iglu s kratkom.



Korak 5:

Držite štrcaljku u jednoj ruci između dva prsta, s palcem na dnu klipa. Lagano kucnite štrcaljku prstima kako biste izbacili mjehuriće zraka. Provjerite da nema mjehurića zraka u štrcaljki tako što ćete pritisnuti klip dok se na vrhu igle ne pojavi prva kapljica.

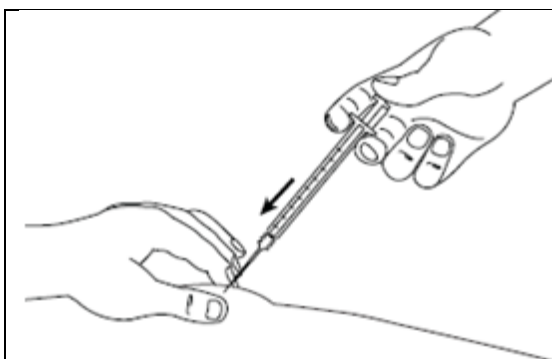
Pazite da igla ništa ne dodiruje. Sada ste spremni za ubrizgavanje.



Korak 6:

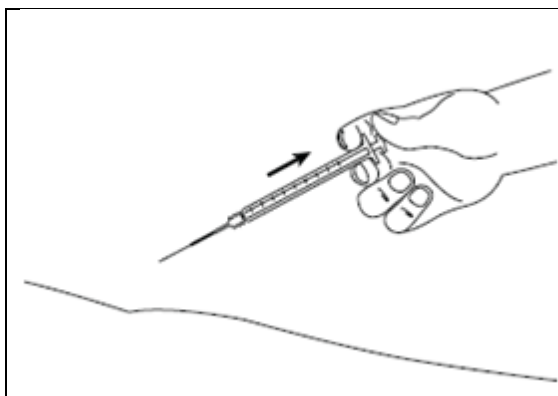
Nježno uštipnite kožu na mjestu primjene injekcije i držeći iglu pod kutem od otprilike 45 stupnjeva (kako je prikazano na slici) ubodite ju u kožu.

Lagano povucite klip kako biste provjerili da nije probodena krvna žila. Ako vidite krv u štrcaljki, prvo izvucite iglu iz kože, zatim zamijenite kratku iglu novom i ubodite je u drugo mjesto primjene.



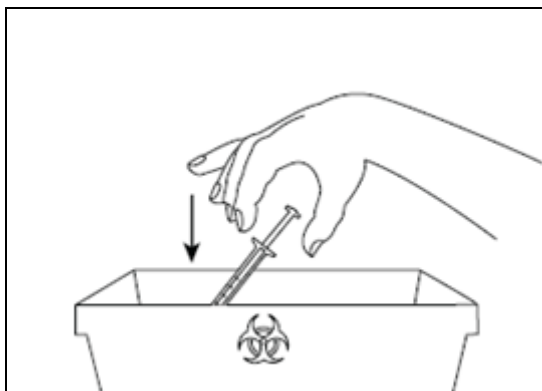
Korak 7:

Držeći kožu cijelo vrijeme, polako pritisnite klip do kraja dok cjelokupna otopina nije ubrizgana. Držite klip pritisnut i štrcaljku na mjestu 5 sekundi.



Korak 8:

Polako otpustite kožu i lagano izvucite iglu. Vratite poklopac na iglu.



Korak 9:

Odmah odložite upotrijebljenu štrcaljku i iglu u spremnik za oštre predmete ili neki drugi čvrsti, zatvoreni spremnik za otpad. Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu s lokalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Signifor 10 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
Signifor 20 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
Signifor 30 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
Signifor 40 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
Signifor 60 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
pasireotid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Signifor i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Signifor
3. Kako primjenjivati Signifor
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Signifor
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Signifor i za što se koristi

Signifor je lijek koji sadrži djelatnu tvar pasireotid. Primjenjuje se za liječenje akromegalije u odraslih bolesnika. Primjenjuje se i za liječenje Cushingove bolesti u odraslih bolesnika kod kojih kirurški zahvat nije moguć ili kod kojih kirurški zahvat nije uspio.

Akromegalija

Akromegalija je uzrokovana vrstom tumora koji se naziva adenom hipofize koji se razvija u hipofizi (žlijezdi koja se nalazi na donjoj strani mozga). Zbog adenoma tijelo proizvodi previše hormona koji kontroliraju rast tkiva, organa i kostiju, što rezultira povećanjem veličine kostiju i tkiva, osobito u šakama i stopalima.

Signifor smanjuje proizvodnju tih hormona, a moguće i veličinu adenoma. Kao rezultat toga smanjuje simptome akromegalije, koji uključuju glavobolju, pojačano znojenje, utrnulost šaka i stopala, umor i bol u zglobovima.

Cushingova bolest

Cushingova bolest uzrokovana je povećanjem u hipofizi (žlijezdi koja se nalazi na donjoj strani mozga) koje se zove adenom hipofize. Zbog toga tijelo proizvodi previše hormona koji se naziva adrenokortikotropni hormon (ACTH), što pak rezultira pretjeranom proizvodnjom drugog hormona koji se zove kortizol.

Ljudsko tijelo prirodno proizvodi tvar koja se zove somatostatin, koja blokira proizvodnju određenih hormona, uključujući ACTH. Pasireotid funkcionira vrlo slično somatostatinu. Signifor tako može blokirati proizvodnju ACTH-a, pomažući time u kontroli pretjerane proizvodnje kortizola, te poboljšati simptome Cushingove bolesti.

Obratite se svom liječniku ako imate ikakvih pitanja o tome kako Signifor djeluje ili zašto Vam je taj lijek propisan.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Signifor

Nemojte primjenjivati Signifor

- ako ste alergični na pasireotid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate teške probleme s jetrom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Signifor ako trenutno imate ili ste nekad imali:

- probleme s razinama šećera u krvi, bilo previsokim (kao kod hiperglikemije/šećerne bolesti) ili preniskim (hipoglikemija),
- srčane probleme kao što su nedavni srčani udar, kongestivno zatajenje srca (vrsta srčane bolesti kod koje srce ne može pumpati dovoljno krvi po tijelu) ili iznenadna i teška bol u prsnom košu (obično se osjeća kao pritisak, težina, stezanje, stiskanje ili bol u prsnom košu),
- poremećaj srčanog ritma, kao što su nepravilni otkucaji srca ili abnormalni električni signal koji se zove „produženje QT intervala” ili „QT produženje”,
- niske razine kalija ili magnezija u krvi,
- žučne kamence,
- ili ako uzimate antikoagulanse (lijekove koji se koriste za smanjivanje sposobnosti zgrušavanja krvi), liječnik će Vam pratiti parametre koagulacije i možda prilagoditi dozu antikoagulansa.

Tijekom liječenja Signiforom

- Signifor bi mogao uzrokovati povećanje šećera u krvi. Liječnik će možda htjeti pratiti razinu šećera u Vašoj krvi te započeti liječenje antidijabetikom ili prilagoditi antidijabetik koji uzimate.
- Signifor kontrolira prekomjerno stvaranje kortizola. Ta bi kontrola mogla biti presnažna i mogli biste osjetiti znakove ili simptome povezane s nedostatkom kortizola, kao što su izražena slabost, umor, gubitak težine, mučnina, povraćanje ili niski tlak. Ako se to dogodi, odmah se obratite svom liječniku.
- Signifor bi Vam mogao sniziti brzinu rada srca. Liječnik će možda htjeti pratiti Vašu brzinu otkucaja srca korištenjem uređaja koji mjeri električnu aktivnost srca („EKG”, ili elektrokardiogram). Ako uzimate lijek za liječenje srca, liječnik će možda trebati prilagoditi njegovu dozu.
- Liječnik će možda periodički htjeti provjeriti i Vaš žučni mjehur, jetrene enzime i hormone hipofize, budući da bi ovaj lijek mogao utjecati na sve njih.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađima od 18 godina budući da nema dostupnih podataka za tu dobnu skupinu.

Drugi lijekovi i Signifor

Signifor bi mogao utjecati na način na koji djeluju neki lijekovi. Ako primjenjujete druge lijekove istodobno kad i Signifor (uključujući lijekove koje ste dobili bez recepta), liječnik će Vam možda morati pažljivije pratiti rad srca ili promijeniti dozu Signifora ili drugih lijekova. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Svakako recite liječniku ako uzimate:

- lijekove koji se koriste kod presađivanja organa za smanjivanje aktivnosti imunološkog sustava (ciklosporin),
- lijekove koji se koriste za liječenje razina šećera u krvi koje su previsoke (kao kod šećerne bolesti) ili preniske (hipoglikemija), kao što su:
 - inzulin
 - metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid (antidijabetici),
- lijekove koji liječe nepravilne otkucaje srca, kao što su lijekovi koji sadrže dizopiramid, prokainamid, kinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid, amiodaron ili dronedaron;
- lijekove koji liječe bakterijske infekcije (kroz usta: klaritromicin, moksifloksacin; putem

- injekcije: eritromicin, pentamidin);
- lijekove koji liječe gljivične infekcije (ketokonazol, osim u šamponu);
- lijekove koji liječe određene psihijatrijske poremećaje (klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimizid, haloperidol, tiaprid, amisulpirid, sertindol, metadon);
- lijekove koji liječe peludnu groznicu i druge alergije (terfenadin, astemizol, mizolastin);
- lijekove koji se koriste u sprečavanju ili liječenju malarije (klorokin, halofantrin, lumefantrin);
- lijekove za kontroliranje krvnog tlaka, kao što su:
 - beta blokatori (metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol),
 - blokatori kalcijevih kanala (bepridil, verapamil, diltiazem),
 - inhibitori kolinesteraze (rivastigmin, fizostigmin),
- lijekove za kontroliranje ravnoteže elektrolita (kalija, magnezija) u Vašem tijelu.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

- Ne smijete koristiti Signifor tijekom trudnoće osim ako to nije nužno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.
- Ako dojite, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek, jer nije poznato prelazi li Signifor u majčino mlijeko.
- Ako ste spolno aktivna žena, trebate upotrebljavati učinkovitu metodu kontracepcije za vrijeme liječenja. Upitajte svog liječnika o potrebi kontracepcije prije nego primijenite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Signifor može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zato što neke od nuspojava koje možete osjetiti dok primjenjujete Signifor, kao što su glavobolja, omaglica i umor, mogu smanjiti Vašu sposobnost da sigurno upravljate vozilima i strojevima.

Važne informacije o nekim sastojcima Signifora

Signifor sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Signifor

Ovaj lijek će Vam primijeniti educirani zdravstveni radnik.

Koliko Signifora primijeniti

Akromegalija

Preporučena početna doza Signifora kod akromegalije je 40 mg svaka 4 tjedna. Nakon što ste započeli liječenje, liječnik bi mogao ponovno procijeniti Vašu dozu. To bi moglo uključivati mjerenje razina hormona rasta ili drugih hormona u Vašoj krvi. Ovisno o rezultatima i tome kako se osjećate, možda će biti potrebno smanjiti ili povećati dozu Signifora koja se daje u svakoj injekciji. Doza ne smije premašiti 60 mg. Ako imate bolest jetre prije nego što započnete liječenje Signiforom za akromegaliju, liječnik će možda htjeti da započnete liječenje dozom od 20 mg.

Cushingova bolest

Uobičajena početna doza Signifora kod Cushingove bolesti je 10 mg svaka 4 tjedna. Nakon što ste započeli liječenje, liječnik bi mogao ponovno procijeniti Vašu dozu. To bi moglo uključivati mjerenje razina kortizola u Vašoj krvi ili mokraći. Ovisno o rezultatima i tome kako se osjećate, možda će biti potrebno smanjiti ili povećati dozu Signifora koja se daje u svakoj injekciji. Doza ne smije premašiti 40 mg.

Vaš liječnik će redovito provjeravati kako reagirate na liječenje Signiforom i odrediti koja je doza najbolja za Vas.

Kako primjenjivati Signifor

Vaš liječnik ili medicinska sestra dat će Vam injekciju Signifora. Ako imate ikakvih pitanja, obratite

se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

Signifor je namijenjen za intramuskularnu primjenu (u mišić). To znači da se ubrizgava kroz iglu u mišić na Vašoj stražnjici.

Koliko dugo primjenjivati Signifor

Ovo je dugotrajna terapija, koja može trajati godinama. Liječnik će redovito pratiti Vaše stanje da bi provjerio ima li terapija željeni učinak. Vaša terapija Signiforom treba se nastaviti dokle god Vam liječnik kaže da je to potrebno.

Ako prestanete primjenjivati Signifor

Ako prekinete liječenje Signiforom, simptomi bi Vam se mogli vratiti. Stoga nemojte prestati primjenjivati Signifor osim ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite nešto od sljedećeg:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- visoka razina šećera u krvi. Možete osjetiti pretjeranu žeđ, povećano mokrenje, povećani apetit uz gubitak težine, umor, mučninu, povraćanje, bol u trbuhu.
- žučni kamenci ili s njima povezane komplikacije. Možete osjetiti vrućicu, zimicu, žutilo kože/očiju, iznenadnu bol u leđima ili bol na desnoj strani trbuha.

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- niske razine kortizola. Možete osjetiti izraženu slabost, umor, gubitak težine, mučninu, povraćanje i niski krvni tlak.
- usporeni otkucaji srca.
- produženi QT interval (poremećeni električni signal u Vašem srcu koji se može vidjeti na pretragama).
- problemi s protokom žuči (kolestaza). Možete primijetiti žutilo kože, tamnu mokraću, blijede stolice i svrbež.
- upala žučnog mjehura (kolecistitis).

Ostale nuspojave Signifora mogu uključivati:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev
- mučnina
- bol u trbuhu
- umor

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- zamor, umor, blijeda koža (znakovi niske razine crvenih krvnih stanica)
- gubitak apetita
- glavobolja
- nadutost
- povraćanje
- omaglica
- bol, nelagoda, svrbež i oticanje na mjestu primjene injekcije

- promjena u rezultatima testova funkcije jetre
- poremećeni rezultati krvnih pretraga (znak visoke razine kreatin fosfokinaze, glikiranog hemoglobina, lipaze u krvi)
- gubitak kose

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- promjena u rezultatima pretraga krvi za funkciju gušterače (amilaza)
- poremećena svojstva zgrušavanja krvi

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- povišene razine ketonskih tijela (tvari koje nastaju u jetri) u Vašoj mokraći ili krvi (dijabetička ketoacidoza), nastale kao komplikacija povišene razine šećera u krvi. Možete osjetiti dah voćnog mirisa, otežano disanje i smetenost.
- uljasta ili masna stolica
- stolica promijenjene boje

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Signifor

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, bočici i napunjenoj štrcaljki iza oznake „Rok valjanosti” / „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Signifor sadrži

- Djelatna tvar je pasireotid.
Signifor 10 mg: jedna bočica sadrži 10 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).
Signifor 20 mg: jedna bočica sadrži 20 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).
Signifor 30 mg: jedna bočica sadrži 30 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).
Signifor 40 mg: jedna bočica sadrži 40 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).
Signifor 60 mg: jedna bočica sadrži 60 mg pasireotida (u obliku pasireotidpamoata).
- Drugi sastojci su:
 - U prašku: poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50-60:40-50), poli(D,L-laktid-ko-glikolid) (50:50).
 - U otapalu: karmelozanatrij, manitol, poloksamer 188, voda za injekcije.

Kako Signifor izgleda i sadržaj pakiranja

Signifor prašak je blago žućkasti do žućkasti prašak u bočici. Otapalo je bistra, bezbojna do blago žuta ili blago smeđa otopina u napunjenoj štrcaljki.

Signifor 10 mg dostupan je u jediničnim pakiranjima koja sadrže jednu bočicu praška s 10 mg pasireotida i jednu napunjenu štrcaljku s 2 ml otapala.

Signifor 20 mg dostupan je u jediničnim pakiranjima koja sadrže jednu bočicu praška s 20 mg pasireotida i jednu napunjenu štrcaljku s 2 ml otapala.

Signifor 30 mg dostupan je u jediničnim pakiranjima koja sadrže jednu bočicu praška s 30 mg

pasireotida i jednu napunjenu štrcaljku s 2 ml otapala.

Signifor 40 mg je dostupan u jediničnim pakiranjima koja sadrže jednu bočicu praška s 40 mg pasireotida i jednu napunjenu štrcaljku s 2 ml otapala.

Signifor 60 mg dostupan je u jediničnim pakiranjima koja sadrže jednu bočicu praška s 60 mg pasireotida i jednu napunjenu štrcaljku s 2 ml otapala.

Svako jedinično pakiranje sadrži bočicu i napunjenu štrcaljku u zatvorenom podlošku s jednim nastavkom za bočicu i jednom iglom za injekciju sa zaštitnim mehanizmom.

Signifor 40 mg i Signifor 60 mg su također dostupni u višestrukim pakiranjima koja sadrže 3 međupakiranja.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

Francuska

Proizvođač

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

Francuska

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30 rue des Peupliers

92000 Nanterre

Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Švedija

България

Recordati Rare Diseases

Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58

Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Belgique/Belgien

Česká republika

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francie

Magyarország

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Franciaország

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Recordati Rare Diseases SARL
Tel: +351 21 432 95 00

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Latvija

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

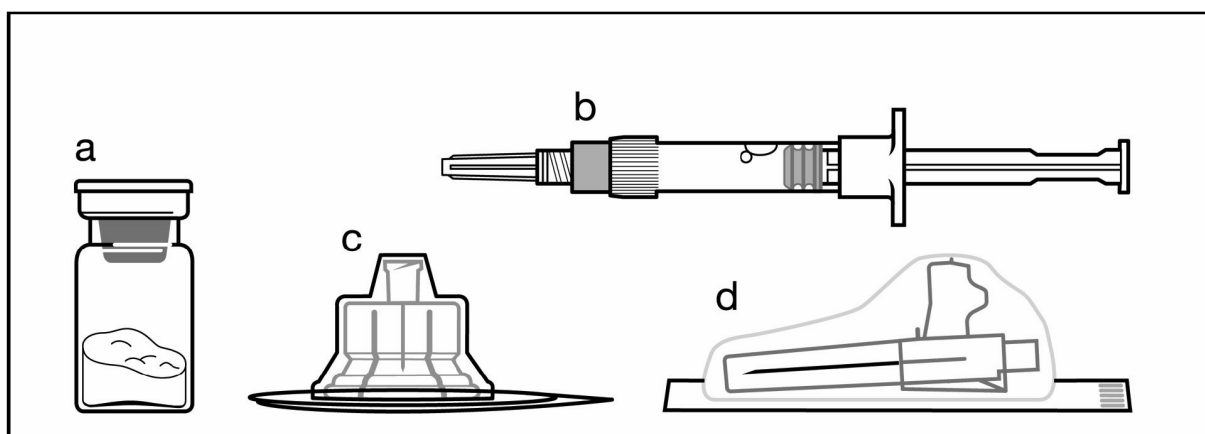
**UPUTE ZA PRIMJENU SIGNIFOR PRAŠKA I OTAPALA ZA SUSPENZIJU ZA INJEKCIJU
SAMO ZA DUBOKU INTRAMUSKULARNU INJEKCIJU.**

OPREZ:

Dva su ključna koraka u rekonstituciji Signifora. **Ako ih se ne pridržavate, moguće je da nećete moći pravilno primijeniti injekciju.**

- **Set za primjenu injekcije mora dosegnuti sobnu temperaturu.** Izvadite set za primjenu injekcije iz hladnjaka i ostavite ga na sobnoj temperature najmanje 30 minuta prije rekonstitucije, ali ne dulje od 24 sata.
- Nakon što dodate otapalo, **umjereno tresite bočicu** najmanje 30 sekundi **dok ne dobijete jednoličnu suspenziju.**

Uključeno u set za primjenu injekcije:



- a Jedna bočica koja sadrži prašak
- b Jedna napunjena štrcaljka koja sadrži otapalo
- c Jedan nastavak za bočicu za rekonstituciju lijeka
- d Jedna igla (20G x 1,5") za injekciju, sa zaštitnim mehanizmom

Pažljivo slijedite upute u nastavku kako biste osigurali pravilnu rekonstituciju Signifor praška i otapala za suspenziju za injekciju prije duboke intramuskularne injekcije.

Suspenzija Signifora smije se pripremiti tek neposredno prije primjene.

Signifor smije primjenjivati samo educirani zdravstveni radnik.

1. korak

Izvadite Signifor set za primjenu injekcije iz hladnjaka.

OPREZ: Nužno je da započnete proces rekonstitucije tek nakon što je set za primjenu injekcije dosegnuo sobnu temperaturu.

Ostavite set na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta prije rekonstitucije, ali ne duže od 24 sata.

Napomena: Ako se ne upotrijebi u roku od 24 sata, set za primjenu injekcije može se vratiti u hladnjak.

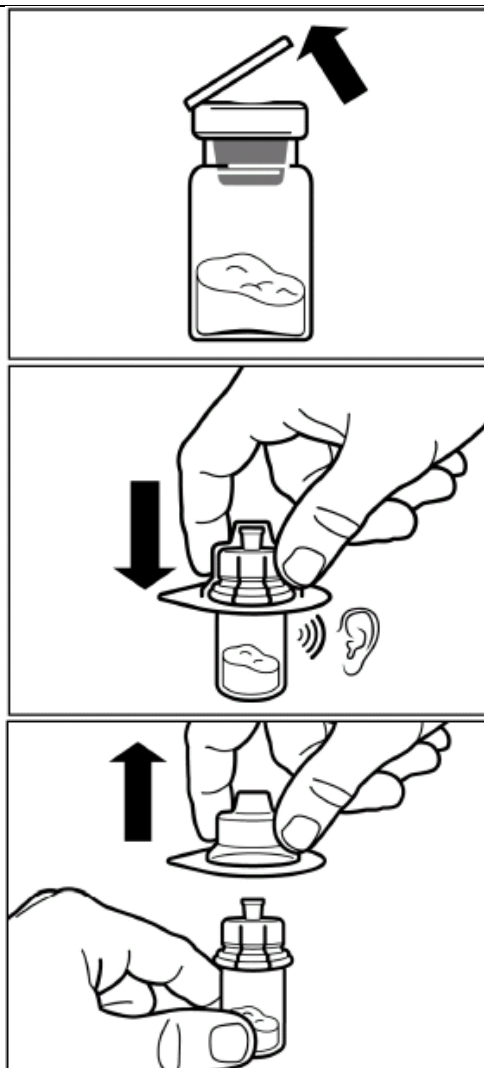
**2. korak**

Uklonite plastični zatvarač s bočice i očistite gumeni čep bočice alkoholnom maramicom.

Uklonite film kojim je pokriveno pakiranje nastavka za bočicu, ali **NEMOJTE** vaditi nastavak za bočicu iz njegovog pakiranja.

Držeći pakiranje nastavka za bočicu, postavite nastavak za bočicu na vrh bočice i gurnite ga do kraja prema dolje dok ne sjedne na svoje mjesto, što ćete znati kad čujete “klik”.

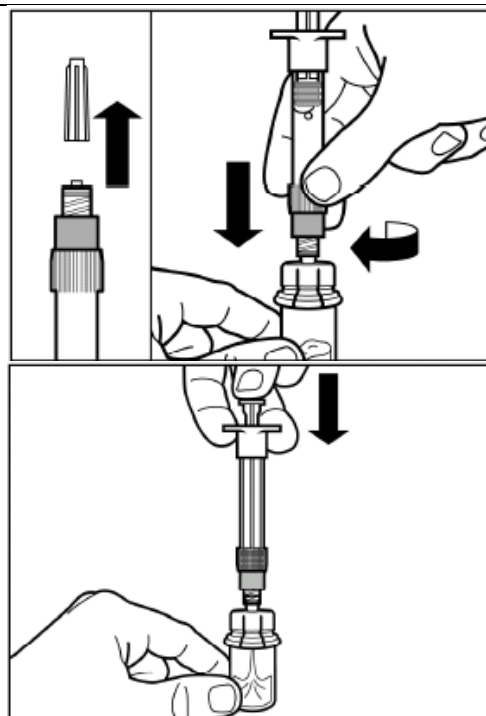
Uklonite pakiranje s nastavka za bočicu podizanjem prema gore kako je prikazano.



3. korak

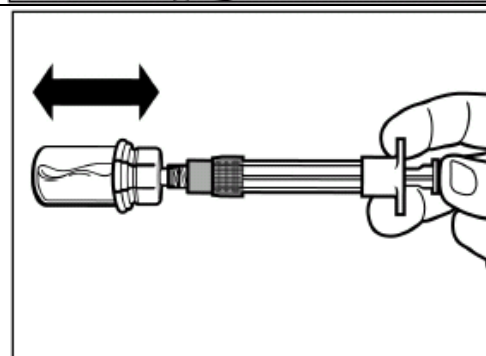
Uklonite zatvarač sa štrcaljke napunjene otapalom i **zavrtanjem pričvrstite** štrcaljku na nastavak za bočicu.

Polako gurnite klip do kraja kako biste prenijeli cjelokupno otapalo u bočicu.



4. korak

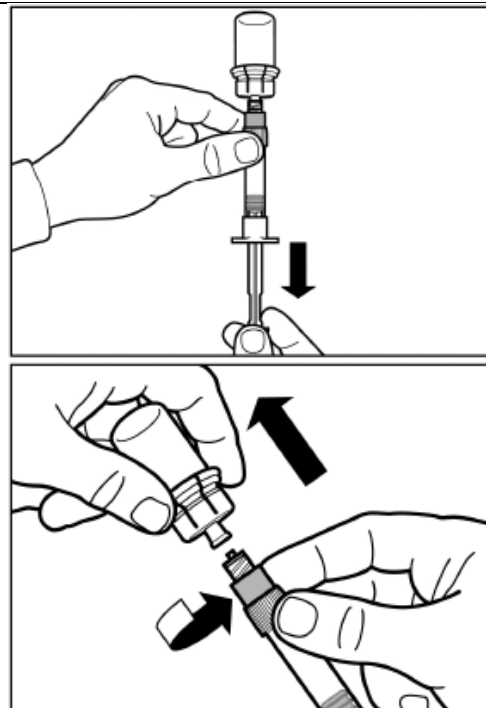
OPREZ: Držite klip pritisnut i tresite bočicu **umjereno najmanje 30 sekundi** kako bi se prašak u potpunosti suspendirao. **Ponovno umjereno tresite još 30 sekundi ako se prašak nije u potpunosti suspendirao.**



5. korak

Preokrenite naopako štrcaljku i bočicu, **polako** povucite klip unatrag i izvučite cjelokupni sadržaj iz bočice u štrcaljku.

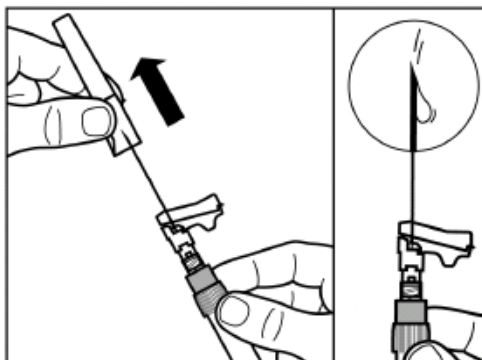
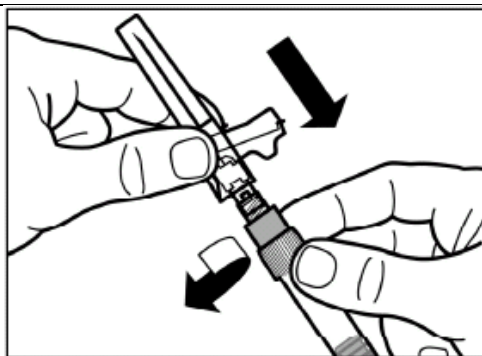
Odvrnite štrcaljku s nastavka za bočicu.



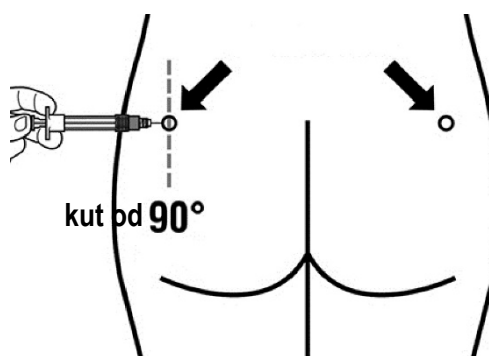
6. korak

Zavrtnjem pričvrstite iglu za injekciju sa zaštitnim mehanizmom na štrcaljku.

Uklonite zaštitni poklopac ravno s igle. Da biste izbjegli sedimentaciju možete lagano protresti štrcaljku kako bi suspenzija ostala jednolična. Lagano kucnite po štrcaljki da uklonite vidljive mjehuriće ako ih ima i izbacite ih iz štrcaljke. Rekonstituirani Signifor sada je spreman da se **odmah** primijeni.

**7. korak**

Signifor se smije primijeniti samo dubokom intramuskularnom injekcijom. Pripremite mjesto primjene injekcije alkoholnom maramicom. Ubodite iglu do kraja u lijevi ili desni gluteus pod kutem od 90° u odnosu na kožu. Polako povucite klip kako biste provjerili da niste probili krvnu žilu (ubodite u drugo mjesto ako ste probili krvnu žilu). Polako pritišćite klip dok se štrcaljka ne isprazni. Izvucite iglu s mjesta primjene i aktivirajte štitnik (kako je prikazano u 8. koraku).



Mjesta primjene

8. korak

Aktivirajte štitnik preko igle, na jedan od dva prikazana načina:

- ili pritisnite pregibni dio štitnika o tvrdu površinu (slika A),
- ili prstom gurnite pregibni dio prema naprijed (slika B).

Čut ćete “klik” kao potvrdu pravilne aktivacije.

Štrcaljku odmah odložite u spremnik za oštre predmete.

