

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Signifor 0,3 mg oldatos injekció
Signifor 0,6 mg oldatos injekció
Signifor 0,9 mg oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Signifor 0,3 mg oldatos injekció

0,3 mg pazireotidot tartalmaz 1 ml-es ampullánként (pazireotid-diaszpartát formájában).

Signifor 0,6 mg oldatos injekció

0,6 mg pazireotidot tartalmaz 1 ml-es ampullánként (pazireotid-diaszpartát formájában).

Signifor 0,9 mg oldatos injekció

0,9 mg pazireotidot tartalmaz 1 ml-es ampullánként (pazireotid-diaszpartát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Átlátszó, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az olyan Cushing-kóros felnőtt betegek kezelése, akiknél a műtét nem jön szóba, vagy akiknél a műtét sikertelen volt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A javasolt kezdő dózis 0,6 mg pazireotid subcutan injekcióban, naponta kétszer adva.

A Signifor-kezelés elkezdése után 2 hónappal a betegknél értékelni kell a kezelés klinikai előnyeit. Azoknak a betegeknek, akiknél a vizelet szabad kortizolszintjének (urinary free cortisol, UFC) jelentős csökkenése észlelhető, mindaddig kapniuk kell a Signifor-t, amíg abból előnyük származik. Amennyiben a 0,6 mg-os dózist a beteg jól tolerálja, akkor a kezelésre adott válaszreakció alapján mérlegelhető a dózis 0,9 mg-ra történő emelése. Azoknál a betegknél, akik két hónapig tartó kezelés után nem reagáltak a Signifor-ra, mérlegelni kell a kezelés abbahagyását.

A kezelés alatt bármikor kialakuló, feltételezett mellékhatások kezelése a Signifor dózisének átmeneti csökkentését teheti szükségessé. A dózisok naponta kétszer 0,3 mg-mal történő csökkentése javasolt.

Ha egy dózis Signifor kimarad, a következő injekciót annak tervezett időpontjában kell beadni. Az adagot nem szabad megkétszerezni a kihagyott dózis pótlására.

Intramuscularisról subcutan alkalmazásra szolgáló készítményre való áttérés

Az intramuscularisról subcutan pazireotid formulára való áttéréssel kapcsolatban nincsenek klinikai

adatok. Amennyiben ilyen váltásra van szükség, javasolt egy legalább 28 napos intervallum betartása az utolsó intramuscularis és az első subcutan injekció között, valamint a subcutan injekció napi kétszeri 0,6 mg-os dózisban történő kezdése. A betegnél monitorozni kell a kezelésre adott választ és a tolerabilitást, és további dózismódosításra lehet szükség.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A Signifor biztonságosságát és hatását 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek (≥ 65 év)

A Signifor 65 évnél idősebb betegeknél történő alkalmazására vonatkozó adatok korlátozottak, de nincs arra utaló bizonyíték, hogy ezeknél a betegeknél a dózis módosítása lenne szükséges (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Veseelégtelenség esetén nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

Enyhe fokú májelégtelenség esetén (Child–Pugh A stádium) nem szükséges a dózis módosítása. Közepesen súlyos fokú májelégtelenség esetén (Child–Pugh B stádium) a javasolt kezdő dózis naponta kétszer 0,3 mg (lásd 5.2 pont). Ezeknél a betegeknél a javasolt maximális dózis naponta kétszer 0,6 mg. A Signifor súlyos fokú májelégtelenség esetén (Child–Pugh C stádium) nem alkalmazható (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

A Signifor-t a beteg subcutan injekcióként adja be saját magának. A betegeket az orvosnak vagy egy egészségügyi szakembernek meg kell tanítania a Signifor injekció subcutan beadására.

Két, egymást követő injekciónak ugyanarra a helyre történő adása nem javasolt. Azokat a területeket, ahol gyulladás vagy irritáció jelei észlelhetők, kerülni kell. A subcutan injekciók preferált beadási helyei a combok felső része és a hasfal (kivéve a köldököt és a derékvonalat).

A gyógyszer kezelésével kapcsolatos további részleteket lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos fokú májelégtelenség (Child–Pugh C stádium).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Glükózmétabolizmus

Egészséges önkénteseknél és a pazireotiddal kezelt betegeknél gyakran számoltak be a vércukorszint változásairól. A pazireotiddal végzett klinikai vizsgálatokban résztvevő betegeknél hyperglykaemiát és kevésbé gyakran hypoglykaemiát észleltek (lásd 4.8 pont).

A hyperglykaemia mértéke nagyobbak tűnik a pre-diabetikus állapotokban vagy az igazolt diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. A kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálat alatt a HbA_{1c}-szint jelentősen emelkedett és stabilizálódott, de a kiindulási értékre nem tért vissza (lásd 4.8 pont). A naponta kétszer 0,9 mg-os dózissal kezelt betegeknél a hyperglykaemia miatt több esetben számoltak be a kezelés abbahagyásáról, és a súlyos nemkívánatos események magasabb bejelentési arányáról is

beszámoltak.

Úgy tűnik, a hyperglykaemia kialakulása az inzulin (különösen az adagolást követő időszakban) és az inkretin hormonok (vagyis a glukagonszerű peptid-1 [GLP-1] és a glükóz-dependens inzulinotróp polipeptid [GIP]) szekréciójának csökkenésével függ össze.

A pazireotid-kezelés előtt a glykaemiás státuszt (éhomi plazmaglükóz/haemoglobin A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) fel kell mérni. A FPG/HbA_{1c} kezelés alatti monitorozása során az elfogadott ajánlásokat kell követni. A vércukorszint és/vagy az éhomi plazmaglükózsztint beteg saját maga által történő ellenőrzését az első 2–3 hónapban hetente, majd azt követően a klinikumnak megfelelő gyakorisággal kell elvégezni, valamint a bármely dózisznövelést követő első 2–4 hét során. Emellett az éhomi vércukorszintnek a kezelés abbahagyása után 4 héttel és a HbA_{1c}-szintnek a kezelés abbahagyása után 3 hónappal történő ellenőrzését is el kell végezni.

Ha egy Signifor-ral kezelt betegnél hyperglykaemia alakul ki, akkor a hyperglykaemia kezelésére vonatkozó, elfogadott terápiás ajánlásoknak megfelelő antidiabetikus kezelés kezdése vagy annak módosítása javasolt. Ha a megfelelő gyógyszeres kezelés ellenére a nem kontrollált hyperglykaemia továbbra is fennáll, a Signifor dózisát csökkenteni kell vagy a Signifor-kezelést abba kell hagyni (lásd még 4.5 pont).

A Signifor forgalomba hozatalát követően ketoacidosis eseteiről számoltak be diabeteses és nem diabeteses kórelőzményű betegeknél egyaránt. A súlyos metabolikus acidózisra utaló jeleket és tüneteket mutató betegeket attól függetlenül ki kell vizsgálni ketoacidosis tekintetében, hogy szerepel-e diabetes a kórelőzményükben.

A nem megfelelő glikémiás kontrollú betegeknél (meghatározása szerint az antidiabetikus kezelés ideje alatt a HbA_{1c}-érték > 8%) a diabetes kezelését és ellenőrzését a pazireotid-kezelés elkezdése előtt és az alatt intenzifikálni kell.

Májfunkciós vizsgálatok

Az aminoszterferázok szintjének enyhe, átmeneti emelkedése gyakran észlelhető a pazireotiddal kezelt betegeknél. Ritka esetekben a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT, ALAT) szintjének a normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó, valamint a bilirubinnak a normálérték felső határának 2-szeresét meghaladó egyidejű emelkedését is megfigyelték (lásd 4.8 pont). A májműködés monitorozása javasolt a pazireotid-kezelés előtt, és a kezelés alatt egy, két, négy, nyolc és tizenkét hét után. Ezt követően a májfunkciót akkor kell ellenőrizni, amikor az klinikailag javallott.

Azokat a betegeket, akiknél a transzaminázok szintjének emelkedése alakul ki, az eredmény megerősítése érdekében egy második májfunkciós vizsgálatot kell ellenőrizni. Ha az eredmény megerősítésre kerül, a beteget a májfunkciós vizsgálatok gyakori végzésével addig kell ellenőrizni, amíg az eredmények visszatérnek a kezelés előtti szintekre. A pazireotid-kezelést fel kell függeszteni, ha a betegnél sárgaság vagy klinikailag jelentős májműködési zavarra utaló egyéb tünetek jelentkeznek; a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT, ASAT) vagy a GPT (ALAT) szintjének a normálérték felső határának 5-szörösét elérő vagy azt meghaladó tartós emelkedése esetén; vagy ha a GPT-nek vagy GOT-nak a normálérték felső határának 3-szorosánál magasabb emelkedése alakul ki, a bilirubinszintnek a normálérték felső határának 2-szeresét meghaladó egyidejű emelkedése mellett. A pazireotid-kezelés abbahagyását követően a betegeket az állapot rendeződéséig ellenőrizni kell. A kezelést nem szabad újratekdeni.

Cardiovascularis jellegű események

A pazireotid alkalmazásával kapcsolatban bradycardiáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Olyan betegeknél, akik szívbetegségben szenvednek és/vagy akiknél a bradycardia kockázati tényezői – mint amilyen az anamnesisben szereplő, klinikailag jelentős bradycardia vagy akut myocardialis infarctus, magas fokú szívblokk, pangásos szívelégtelenség (NYHA III–IV. stádium), instabil angina, tartós ventricularis tachycardia, kamrafibrilláció – fennállnak, gondos monitorozás javasolt. Szükség lehet az

olyan gyógyszerek, mint például a béta-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók vagy az elektrolit-egyensúlyt szabályozó gyógyszerek dózisének módosítására (lásd még 4.5 pont).

Két, kizárólag egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban kimutatták, hogy a pazireotid megnyújtja az EKG-n a QT-távolságot. Ennek a megnyúlásnak a klinikai jelentősége nem ismert.

A Cushing-kóros betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban 201 beteg közül kettőnél > 500 ms-os QTcF-et észleltek. Ezek az epizódok sporadikusan, egyszer fordultak elő, és egyik eset sem járt klinikai következménnyel. *Torsades de pointes*-epizódokat sem ezekben a vizsgálatokban, sem a más betegcsoportokkal végzett klinikai vizsgálatokban sem észleltek.

A pazireotidot óvatosan kell alkalmazni, és a haszon-kockázat arányt gondosan mérlegelni kell az olyan betegeknél, akiknél jelentős a QT-megnyúlás kialakulásának kockázata, mint például az alábbi esetekben:

- kongenitális hosszú QT-szindróma.
- nem kontrollált vagy jelentős szívbetegség, beleértve a nemrégiben lezajlott myocardialis infarctust, a pangásos szívelégtelenséget, az instabil anginát vagy a klinikailag jelentős bradycardiát.
- olyan antiarrhythmias gyógyszerek vagy más hatóanyagok szedése, amelyekről ismert, hogy a QT-távolság megnyúlásához vezetnek (lásd 4.5 pont).
- hypokalaemia és/vagy hypomagnesaemia.

A QTc-távolságra gyakorolt hatás monitorozása tanácsolt, és a Signifor-kezelés elkezdése előtt, egy héttel a kezelés elkezdése után, majd azt követően, ahogy az klinikailag javallott, EKG-vizsgálat végzése szükséges. A Signifor alkalmazása előtt a hypokalaemiát és/vagy a hypomagnesaemiát korrigálni kell, és a kezelés alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

Hypocortisolismus

A Signifor-kezelés a Cushing-kóros betegeknél az ACTH- (adrenocorticotrop hormon-) szekréció gyors szuppressziójához vezet. Az ACTH gyors, teljes vagy majdnem teljes szuppressziója a keringő kortizol szintjének csökkenéséhez és potenciálisan átmeneti hypocortisolismushoz/hypadreniához vezethet.

Ezért fontos a betegeknél monitorozni, és ismertetni velük a hypocortisolismus okozta jeleket és tüneteket (pl. gyengeség, fáradtság, étvágytalanság, hányinger, hányás, hypotonia, hyperkalaemia, hypernatraemia, hypoglykaemia). Igazolt hypocortisolismus esetén átmeneti exogén szteroid- (glükokortikoid-) pótló kezelés és/vagy a dózis csökkentése vagy a Signifor-kezelés megszakítása lehet szükséges.

Az epehólyag és az azzal kapcsolatos események

A szomatosztatin-analógok hosszú távú alkalmazásával járó egyik felismert mellékhatás a cholelithiasis (epekö), és erről a pazireotiddal végzett klinikai vizsgálatokban gyakran számoltak be (lásd 4.8 pont). A forgalomba hozatalt követően beszámoltak cholangitis eseteiről Signifor-t alkalmazó betegeknél, amelyeket az esetek többségében epekő szövődményeként jelentettek. Ezért a Signifor-kezelés előtt és a kezelés alatt 6–12 havonta az epehólyag ultrahangvizsgálata javasolt. Az epekövek jelenléte a Signifor-ral kezelt betegeknél jórészt tünetmentes. A tüneteket okozó epeköveket a klinikai gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

Hypophysis-hormonok

Mivel a pazireotid farmakológiai aktivitása a szomatosztatinét utánozza, ezért az ACTH-n kívüli, egyéb hypophysis-hormonok gátlása nem zárható ki. Ezért a Signifor-kezelés előtt és a kezelés alatt rendszeres időközönként a hypophysis-funkció (pl. TSH/szabad T₄, GH/IGF-1) klinikumnak megfelelő monitorozása mérlegelendő.

Női termékenységre kifejtett hatás

A kezelés kedvező hatásaként a szérumkortizolszint csökkenése vagy normalizálódása a Cushing-kóros nőbetegeknél potenciálisan helyreállíthatja a fertilitást. A fogamzóképes nőbetegek számára a Signifor-kezelés ideje alatt megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazását kell javasolni (lásd 4.6 pont).

Vesekárosodás

A szabad gyógyszer expozíciójának növekedése miatt a Signifor-t óvatosan kell alkalmazni súlyos fokú vesekárosodás vagy végstádiumú vesebetegség esetén (lásd 5.2 pont).

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Várható farmakokinetikai kölcsönhatások, amelyek a pazireotidra gyakorolt hatásokat eredményeznek

A P-gp-inhibitor verapamilnak a szubkután beadott pazireotid farmakokinetikájára gyakorolt hatását egy gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatban egészséges önkéntesekkel vizsgálták. Nem észleltek a pazireotid farmakokinetikájára (az expozíció kialakulásának sebessége vagy mértéke) gyakorolt hatást.

Várható farmakokinetikai kölcsönhatások, amelyek más gyógyszerekre gyakorolt hatásokat eredményeznek

A pazireotid csökkentheti a ciklosporin relatív biohasznosulását. A terápiás szint fenntartása érdekében a pazireotid és a ciklosporin egyidejű alkalmazása a ciklosporin dózisének módosítását teheti szükségessé.

Várható farmakodinámiás kölcsönhatások

A QT-távolságot megnyújtó gyógyszerek

A pazireotidot óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket kapnak, amelyek megnyújtják a QT-távolságot, mint például az I/a osztályba tartozó antiarrhythmiaszerek (pl. kinidin, prokainamid, dizopiramid), a III. osztályba tartozó antiarrhythmiaszerek (pl. amiodaron, dronedaron, szotalol, dofetilid, ibutilid), bizonyos antibiotikumok (az intravénás eritromicin, a pentamidin-injekció, klaritromicin, moxifloxacin), bizonyos antipszichotikumok (pl. klórpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amiszulprid, szertindol, metadon), bizonyos antihisztaminok (pl. terfenidin, asztemizol, mizolasztin), malária-ellenes szerek (pl. klorokin, halofantrin, lumefantrin), bizonyos gombaellenes szerek (ketokonazol, kivéve azt, ami samponban van) (lásd még 4.4 pont).

Bradycardiát okozó gyógyszerek

A pazireotidot és bradycardiát okozó gyógyszereket, például béta-blokkolókat (pl. metoprolol, karteolol, propranolol, szotalol), acetilkolin-észteráz-inhibitorokat (pl. rivasztigmint, fizosztigmint), bizonyos kalciumcsatorna-blokkolókat (pl. verapamil, diltiazemet, bepridil), bizonyos antiarrhythmiaszereket egyidejűleg kapó betegeknél a pulzusszám klinikai ellenőrzése javasolt, különösképpen a kezelés kezdetén (lásd még 4.4 pont).

Inzulin és antidiabetikumok

Az inzulin és az antidiabetikumok (pl. metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid) dózisének módosítása (csökkentése vagy emelése) lehet szükséges, ha azokat pazireotiddal adják egyidejűleg (lásd még 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A pazireotid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A pazireotid alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pazireotid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A patkányokkal végzett kísérletekből rendelkezésre álló adatok a pazireotid anyatejbe történő kiválasztódását igazolták (lásd 5.3 pont). A Signifor alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A patkányokon végzett kísérletek a női reprodukciós paraméterekre gyakorolt hatásokat mutattak (lásd 5.3 pont). Ezeknek a hatásoknak a klinikai jelentősége embereknél nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Signifor kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeknek azt kell javasolni, hogy ha a Signifor-kezelés alatt fáradtságot, szédülést vagy fejfájást érzékelnek, legyenek óvatosak, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A II. és III. fázisú vizsgálatokban összesen 201 Cushing-kóros beteg kapott Signifor-t. A Signifor biztonságossági profilja – a hypocortisolismus kialakulását és a hyperglykaemia súlyosságát kivéve – a szomatostatint-analógok osztályáéval azonos volt.

Az alább ismertetett adatok a III. fázisú vizsgálatban 162 Cushing-kóros beteg Signifor-expozícióját tükrözik vissza. A vizsgálatba való belépéskor a betegeket naponta kétszer 0,6 mg vagy 0,9 mg Signifor-ral végzett kezelésre randomizálták. A betegek átlagos életkora megközelítőleg 40 év volt, és a betegek többsége (77,8%) nő volt. A betegek többségének (83,3%) állandó vagy visszatérő Cushing-kórja volt, és mindegyik kezelési csoportban csak kevés ($\leq 5\%$) beteg kapott korábban hypophysis-irradiációt. Az elsődleges hatásossági és biztonságossági analízis lezárásának időpontjáig a terápiás expozíció medián időtartama 10,37 hónap (0,03–37,8) volt, és a betegek 66,0%-ánál volt az expozíció legalább 6 hónap.

1. és 2. fokozatú mellékhatásokat a betegek 57,4%-ánál jelentettek. 3. fokozatú mellékhatásokat a betegek 35,8%-ánál és 4. fokozatú mellékhatásokat a betegek 2,5%-ánál észleltek. A 3. és 4. fokozatú mellékhatások főként a hyperglykaemiával voltak összefüggésben. A leggyakoribb mellékhatás (előfordulási gyakoriság $\geq 10\%$) a hasmenés, hányinger, hasi fájdalom, cholelithiasis, az injekció beadási helyén jelentkező reakciók, hyperglykaemia, diabetes mellitus, fáradtság és a glikált haemoglobin szintjének emelkedése volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az analízis lezárásának időpontjáig jelentett mellékhatásokat az 1. táblázat mutatja be. A mellékhatások MedDRA elsődleges szervrendszeri kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben kerülnek

megadásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő volt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat A Cushing-kóros betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatban és a forgalomba hozatal követően észlelt mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Anaemia	
Endokrin betegségek és tünetek		Mellékvese-elégtelenség		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hyperglykaemia, diabetes mellitus	Csökkent étvágy, 2-es típusú diabetes mellitus, csökkent glükóztolerancia		Diabetikus ketoacidosis
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás, szédülés		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Sinus bradycardia, QT-megnyúlás		
Érbetegségek és tünetek		Hypotensio		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés, hasi fájdalom, hányinger	Hányás, gyomortáji fájdalom		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Cholelithiasis	Cholecystitis*, cholestasis		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Alopecia, pruritus		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia, arthralgia		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Reakció az injekció beadási helyén, fáradtság			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett glikált-haemoglobinszint	Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint, emelkedett lipázsint, emelkedett vércukorszint, emelkedett amilázsint a vérben, megnyúlt prothrombin-idő		

* Cholecystitis, az akut cholecystitist is beleértve

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A glükózmétabolizmus zavarai

A Cushing-kórban szenvedő betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatban az emelkedett glükózsztint volt a leggyakrabban (a betegek 23,2%-ánál) jelentett 3. fokozatú laboratóriumi eltérés. A HbA_{1c} átlagos emelkedése kevésbé volt kifejezett azoknál a betegeknél, akiknek a vizsgálatba való belépéskor normális volt a szénhidrát-anyagcsere (összesen n = 62) (vagyis sorrendben 5,29% és 5,22% a vizsgálat megkezdésekor és 6,50% és 6,75% a 6. hónapban a naponta kétszer 0,6 és 0,9 mg-os dózisu csoportokban), a pre-diabetikus betegekhez (vagyis összesen n = 38; 5,77% és 5,71% a vizsgálat megkezdésekor és 7,45% és 7,13% a 6. hónapban) vagy a diabetes mellitusban szenvedő betegekhez képest (vagyis összesen n = 54; 6,50% és 6,42% a vizsgálat megkezdésekor és 7,95% és 8,30% a 6. hónapban). Az átlagos éhomi plazmaglükózsztint gyakran emelkedett a kezelés első hónapjában, és csökkenése és stabilizálódása volt megfigyelhető a rákövetkező hónapokban. Az éhomi plazmaglükózsztintek és HbA_{1c}-értékek rendszerint csökkentek a pazireotid alkalmazásának abbahagyását követő 28 nap alatt, de a kiindulási értékek felett maradtak. Hosszú távú utánkövetési adatok nem állnak rendelkezésre. Azok a betegek, akiknek a kiindulási HbA_{1c}-je $\geq 7\%$ volt, vagy a randomizáció előtt antidiabetikumokat szedtek, hajlamosabbak voltak az éhomi plazmaglükózsztint és HbA_{1c}-érték nagyobb átlagos változására, mint más betegek. A mellékhatásként jelentkező hyperglykaemia és diabetes mellitus sorrendben 5 (3,1%) és 4 (2,5%) betegnél vezetett a vizsgálat befejezéséhez. A Signifor kivételes körülmények által indokolt alkalmazása alatt egy ketosissal járó és egy ketoacidosisal járó esetről számoltak be.

A Signifor-ral kezelt betegeknél a vércukorszint ellenőrzése javasolt (lásd 4.4 pont).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakran számoltak be gastrointestinalis zavarokról a Signifor mellett. Ezek a reakciók rendszerint alacsony fokozatúak voltak, nem igényeltek beavatkozást, és a kezelés folytatása mellett is javultak.

Az injekció beadási helyén fellépő reakciók

A Cushing-kórban szenvedő betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatba bevont betegek 13,6%-ánál számoltak be az injekció beadási helyén jelentkező reakciókról. Az injekció beadási helyén jelentkező reakciókról más betegcsoportokkal végzett klinikai vizsgálatokban is beszámoltak. A leggyakrabban jelentett reakciók a helyi fájdalom, erythema, haematoma, vérzés és pruritus voltak. Ezek a reakciók spontán megszűntek, és nem igényeltek beavatkozást.

Májenzimek

A szomatostatin-analógok alkalmazása kapcsán a májenzimek szintjének átmeneti emelkedéséről számoltak be, és a klinikai vizsgálatokban pazireotidot kapó betegeknél is megfigyelték azt. Az emelkedés többnyire tünetmentes, alacsony fokozatú és a kezelés folytatása mellett is reverzibilis volt. Ritka esetekben a GPT-nek a normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó, valamint a bilirubinnak a normálérték felső határának 2-szeresét meghaladó egyidejű emelkedését figyelték meg. Az összes, egyidejű emelkedéssel járó esetet a Signifor-kezelés elkezdését követő 10 napon belül figyelték meg. A betegek állapota klinikai következmények nélkül rendeződött, és a kezelés abbahagyása után a májfunkciós vizsgálatok eredményei visszatértek a kiindulási értékekre.

A Signifor-kezelés előtt és a kezelés alatt a májenzimek szintjének ellenőrzése javasolt, ahogy azt a klinikum indokolja (lásd 4.4 pont).

Pancreas-enzimek

A klinikai vizsgálatokban pazireotidot kapó betegeknél a lipáz- és az amilázsztint tünetmentes emelkedését észlelték. Az emelkedés főként alacsony fokozatú és a kezelés folytatása mellett is reverzibilis volt. A pancreatitis a cholelithiasis és az akut pancreatitis között lévő összefüggés miatt egy, a szomatostatin analógok alkalmazásával járó potenciális mellékhatás.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egészséges önkénteseknél legfeljebb naponta kétszer 2,1 mg-os dózisokat alkalmaztak, és mellékhatásként nagyon gyakran hasmenést észleltek.

Túladagolás esetén megfelelő szupportív kezelés elkezdése javasolt, amit a tünetek megszűnéséig a beteg klinikai státusza irányít.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Hypophysis-, hypothalamus-hormonok és analógjai, szomatosztatin és analógjai, ATC kód: H01CB05

Hatásmechanizmus

A pazireotid egy új ciklohexapeptid, injektálható szomatosztatin-analóg. A szomatosztatin-14 és szomatosztatin-28 (szomatropin-release gátló faktor [SRIF] néven is ismert) természetes peptid hormonokhoz és más szomatosztatin-analógokhoz hasonlóan a pazireotid azáltal fejt ki farmakológiai hatását, hogy kötődik a szomatosztatin-receptorokhoz. Öt humán szomatosztatinreceptor-altípus ismert: a hsst1, 2, 3, 4 és 5. Ezek a receptor altípusok normál fiziológiai körülmények között különböző szövetekben expresszálódnak. A szomatosztatin-analógok különböző potenciállal kötődnek a hsst-receptorokhoz (lásd 2. táblázat). A pazireotid az öt hsst közül négyhez nagy affinitással kötődik.

2. táblázat A szomatosztatin (SRIF-14), pazireotid, oktreotid és lanreotid kötődési affinitása az öt humán szomatosztatin-receptor altípushoz (hsst1-5)

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

Az eredmények az IC₅₀-értékek átlaga±SEM (standard error of the mean - az átlag standard hibája), nmol/l-ben kifejezve.

Farmakodinámiás hatások

A szomatosztatin-receptorok sok szövetben expresszálódnak, különösen olyan neuroendokrin tumorokban, amelyek nagy mennyiségben választanak ki hormonokat, beleértve az ACTH-t Cushing-kórban.

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a Cushing-kóros betegekből származó corticotroph daganatsejtek nagyfokú hsst5-expressziót mutatnak, miközben más receptoraltípusok vagy nem, vagy csak alacsonyabb szinten expresszálódnak. A pazireotid az ACTH-termelő adenomák corticotroph sejtjeiben az öt hsst közül négyhez kötődik, és aktiválja azokat, különösen a hsst5-öt, ami az ACTH-szekréció gátlását eredményezi.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Signifor különböző dózisszintjei biztonságosságának és hatásosságának értékelésére egy 12 hónapos kezelési időszakon át tartó III. fázisú, multicentrikus, randomizált vizsgálatot végeztek olyan állandó, visszatérő vagy *de novo* Cushing-kóros vagy betegeknél, akiknél a műtét nem volt javallt, vagy akik visszaautasították a műtétet.

A vizsgálatba 162 olyan beteget vontak be, akiknél a vizsgálat megkezdése előtt a vizelet szabad kortizolszintje (UFC) 1,5-szer magasabb volt, mint a normálérték felső határa, és akiket 1:1 arányban randomizáltak a subcutan adott, naponta kétszer 0,6 mg-os vagy 0,9 mg-os Signifor-dózisra. Három hónapos kezelés után azok a betegek, akiknek az átlagos 24 órás UFC-szintje nem volt magasabb, mint a normálérték felső határának kétszerese, és alacsonyabb vagy azonos volt, mint a kiindulási érték, vak elrendezésben kapták tovább a 6. hónapig azt a dózist, amire randomizálták őket. Azoknál a betegeknél, akik nem feleltek meg ezeknek a kritériumoknak, nyílt elrendezésűvé tették a kezelést, és a dózist naponta kétszer 0,3 mg-mal emelték. A vizsgálat első 6 hónapja után a betegek beléptek egy másik 6 hónapos, nyílt elrendezésű kezelési periódusba. Ha a 6. hónapra nem sikerült válaszreakciót elérni, vagy ha a válaszreakció nem maradt fent a nyílt elrendezésű kezelési időszak alatt, a dózist naponta kétszer 0,3 mg-mal lehetett emelni. A vizsgálat alatt tolerálhatatlanság miatt a dózist bármikor le lehetett csökkenteni naponta kétszer 0,3 mg-mal.

Az elsődleges hatásossági végpont minden karon azoknak a betegeknél az aránya volt, akiknél 6 hónapos kezelés után a 24 órás UFC-szint normalizálódott ($UFC \leq$ a normálérték felső határa), és akiknél ezalatt az időszak alatt nem kellett emelni a dózist (a randomizált dózishoz viszonyítva). A másodlagos végpontok közé tartozott többek között a vizsgálat megkezdésétől számított, a 24 órás UFC-ben, plazma-ACTH-szintben, a szérumkortizolszintben, valamint a Cushing-kór klinikai jeleiben és tüneteiben bekövetkező változás. Az összes elemzést a randomizált dóziscsoportok alapján végezték el.

A két randomizált dóziscsoport kiindulási demográfiai jellemzői kellő egyensúlyban voltak, és megfeleltek a betegség epidemiológiájának. A betegek átlagos életkora megközelítőleg 40 év volt, és a betegek többsége (77,8%) nő volt. A betegek többségének (83,3%) állandó vagy visszatérő Cushing-kórja volt, és mindegyik kezelési csoportban csak kevés ($\leq 5\%$) beteg kapott korábban hypophysis-irradiációt.

A két randomizált dóziscsoport kiindulási jellemzői egyensúlyban voltak, kivéve a kiindulási 24 órás UFC átlagértékében mutatkozó jelentős különbségeket (1156 nmol/24 óra a naponta kétszer 0,6 mg-os csoportban és 782 nmol/24 óra a naponta kétszer 0,9 mg-os csoportban, normál tartomány 30-145 nmol/24 óra).

Eredmények

A 6. hónapban az átlagos UFC-szint normalizálódását észlelték a naponta kétszer 0,6 mg-ra randomizált betegek 14,6%-ánál (95%-os CI: 7,0-22,3) és a naponta kétszer 0,9 mg-ra randomizált betegek 26,3%-ánál (95%-os CI: 16,6-35,9). A vizsgálat a naponta kétszer 0,9 mg-os csoport esetén teljesítette az elsődleges hatásossági célt, mivel a 95%-os CI alsó határa magasabb, mint az előre meghatározott 15%-os határ. A 0,9 mg-os dóziskaron kialakuló válaszreakció erősebbnek tűnt azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor alacsonyabb volt az átlagos UFC. A 12. hónapos terápiás válaszarány a 6. hónapéhoz hasonló volt, a naponta kétszer 0,6 mg-os csoportban 13,4%, a naponta kétszer 0,9 mg-os csoportban 25,0% volt.

Egy igazoló hatásossági analízist is végeztek, amelyben a betegeket tovább osztályozták 3 terápiásválasz-kategóriába, tekintet nélkül a 3. hónapban végzett dózisemelésre: teljes kontroll (UFC nem magasabb, mint a normálérték felső határának 1,0-szerese), részleges kontroll (UFC magasabb, mint a normálérték felső határának 1,0-szerese, de a kiindulási értékhez képest az UFC csökkenése $\geq 50\%$) vagy nem kontrollált (az UFC csökkenése $< 50\%$). Azoknak a betegeknél az összesített aránya, akiknél a 6. hónapban az átlagos UFC teljes vagy részleges kontrollját sikerült elérni, a 0,6 mg-ra randomizált betegek esetén 34%, a 0,9 mg-ra randomizált betegek esetén 41% volt. Azok a

betegek, akiknek betegsége az 1. és a 2. hónapban nem kontrollált, valószínűleg (90%) a 6. és a 12. hónapban sem lesz az.

A Signifor 1 hónapos kezelés után mindkét dóziscsoportban az átlagos UFC csökkenését eredményezte, ami az idő múlásával fennmaradt.

Csökkenés volt kimutatható még az átlagos és medián UFC-szintben a kiindulási értékekhez képest a 6. és 12. hónapban bekövetkező teljes százalékos változásban (lásd 3. táblázat). A plazma ACTH-szintek csökkenését szintén észlelték minden időpontban, minden dóziscsoport esetén.

3. táblázat Az átlagos és medián UFC-szintben a kiindulási értékekhez képest bekövetkező százalékos változás a 6. és 12. hónapban, randomizált dóziscsoportonként

		0,6 mg pazireotid naponta kétszer	0,9 mg pazireotid naponta kétszer
		%-os változás (n)	%-os változás (n)
Az UFC-ben bekövetkező átlagos változás (% , a kiindulási értékhez képest)	6. hónap	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	12. hónap	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Az UFC-ben bekövetkező medián változás (% , a kiindulási értékhez képest)	6. hónap	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	12. hónap	-67,6 (37)	-62,4 (35)

* Beleértve egy olyan beteget, akinek jelentősen kiugró eredménye volt, a kiindulási értékhez viszonyított változás +542,2% volt.

A 6. hónapban az ülő testhelyzetben mért szisztolés és diasztolés vérnyomás, a testtömegindex (BMI) és az összkoleszterinszint csökkenését észlelték mindkét dóziscsoportban. Az átlagos UFC teljes vagy részleges kontrollját mutató betegeknél ezeknek a paramétereknek az általános csökkenését észlelték, de az jellemzően nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknél az UFC normalizálódott. Hasonló tendenciát észleltek a 12. hónapban.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Signifor vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a hypophysis-függő Cushing-kór, a hypophysis eredetű ACTH túltermelés és a hypophysis-függő hyperadrenocorticismus esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egészséges önkénteseknél a pazireotid gyorsan felszívódik, és a plazma csúcskoncentráció 0,25-0,5 órán belül kialakul. Egyszeri és többszöri dózisok alkalmazása után a C_{max} és az AUC a dózissal megközelítőleg arányos.

A pazireotid biohasznosulását értékelő humán vizsgálatokat nem végeztek.

Eloszlás

Egészséges önkénteseknél a pazireotid nagy látszólagos eloszlási térfogattal ($V_z/F > 100$ liter), kiterjedten eloszlik. A vér alakos elemei és a plazma közötti eloszlás független a koncentrációtól, és azt jelzi, hogy a pazireotid elsősorban a plazmában található (91%). A plazma fehérjekötődése

közepes mértékű (88%), és a koncentrációtól független.

In vitro adatok alapján úgy tűnik, a pazireotid szubsztrátja az efflux-transzporter P-gp-nek (P-glikoprotein). *In vitro* adatok alapján a pazireotid nem szubsztrátja sem az efflux-transzporter BCRP-nek (breast cancer resistance protein – emlőrák-rezisztenciaprotein), sem az OCT1 (organic cation transporter 1 – szerveskation-transzporter 1), OATP (organic anion-transporting polypeptide – szervesanion-transzportáló polipeptid) 1B1, 1B3 vagy 2B1 influx-transzportereknek. A terápiás dóziszszintek mellett a pazireotid nem inhibitora az UGT1A1-nek, OATP 1B1-nek vagy 1B3-nak, a P-gp-nek, BCRP-nek, MRP2-nek és a BSEP-nek sem.

Biotranszformáció

A pazireotid metabolikusan igen stabil, és *in vitro* adatok azt mutatják, hogy a pazireotid se nem szubsztrátja, se nem inhibitora vagy induktora egyetlen jelentős CYP450 enzimnek se. Egészséges önkénteseknél a pazireotid főként változatlan formában található meg a plazmában, a vizeletben és a székletben.

Elimináció

A pazireotid elsősorban hepaticus clearance (biliáris excretióval) útján eliminálódik, csekély renális részvétellel. Egy humán, felszívódásra, eloszlásra, metabolizmusra és exkrécióra vonatkozó (ADME-) vizsgálatban a radioaktív dózis $55,9 \pm 6,63\%$ -a volt visszanyerhető az alkalmazást követő első 10 napban, ebből a radioaktivitás $48,3 \pm 8,16\%$ -a a székletben és $7,63 \pm 2,03\%$ -a a vizeletben volt.

A pazireotid alacsony clearance-t mutat ($CL/F \sim 7,6$ liter/óra az egészséges önkénteseknél és $\sim 3,8$ liter/óra a Cushing-kóros betegeknél). Az AUC akkumulációs aránya alapján egészséges önkénteseknél a számított effektív felezési idő ($t_{1/2,eff}$) megközelítőleg 12 óra volt.

Linearitás és időfüggés

Cushing-kóros betegeknél a pazireotid a naponta kétszer 0,3 mg–1,2 mg közötti dózistartományban lineáris és az időtől független farmakokinetikát mutat. A populációs farmakokinetikai analízis arra utal, hogy a C_{max} és AUC alapján a 90%-os dinamikus egyensúlyi állapot Cushing-kóros betegeknél sorrendben megközelítőleg 1,5 és 15 nap után alakul ki.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők bevonásával nem végeztek vizsgálatokat.

Vesekárosodás

Embereknél a renális clearance kismértékben járul hozzá a pazireotid eliminációjához. Vesekárosodás esetén egyetlen, subcutan adott 900 mikrogrammos pazireotid-dózis klinikai vizsgálatában az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos fokú vesekárosodásnak vagy a végstádiumú vesebetegségnek (end stage renal disease; ESRD) nem volt jelentős hatása a pazireotid teljes plazmaexpozíciójára. A szabad pazireotid plazmaexpozíciója ($AUC_{inf,u}$) vesekárosodás esetén a kontroll vizsgálati alanyoknál észlelhető képest megnövekedett (enyhe: 33%; közepesen súlyos: 25%; súlyos: 99%; ESRD: 143%).

Májkárosodás

Egy, májkárosodásban (Child-Pugh A, B és C stádium) szenvedő alanyok bevonásával végzett klinikai vizsgálatban statisztikailag szignifikáns különbségeket észleltek közepesen súlyos és súlyos fokú májkárosodás esetén (Child-Pugh B és C stádium). Közepesen súlyos és súlyos fokú májkárosodás esetén az AUC_{inf} sorrendben 60%-kal és 79%-kal emelkedett, a C_{max} sorrendben 67%-kal és 69%-kal emelkedett, a CL/F pedig sorrendben 37%-kal és 44%-kal csökkent.

Idősek (≥ 65 év)

A Cushing-kóros betegek populációs farmakokinetikai analízisében az életkort kovariánsnak találták.

Az életkor emelkedésével csökkent teljes test-clearance-t és megnövekedett farmakokinetikai expozíciókat észleltek. A vizsgált 18–73 éves életkortartományban, dinamikus egyensúlyi állapotban a görbe alatti terület egy 12 órás adagolási intervallum esetén (AUC_{ss}) előre láthatólag egy átlagos, 41 éves betegnél 86% és 111% között mozog. Ez a változás mérsékelt, és tekintetbe véve azt a széles életkortartományt, amelyben a hatást észlelték, kis jelentőségűnek tekinthető.

A 65 évnél idősebb Cushing-kóros betegekkel szerzett adatok korlátozottak, de a fiatalabb betegekhez képest nem utalnak semmilyen klinikailag jelentős, a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó különbségre.

Demográfiai jellemzők

A Signifor populációs farmakokinetikai analízisei arra utalnak, hogy a rassz és a nem nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket.

A Cushing-kóros betegek populációs farmakokinetikai analízisében a testtömeget kovariánsnak találták. A 60–100 kg-os tartományban a testtömeg növekedésével az AUC_{ss} csökkenése előre láthatólag kb. 27%, amit mérsékeltnek és kis klinikai jelentőségűnek tartanak.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű biztonságossági adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Az ismételt toxicitási vizsgálatokban észlelt eredmények többsége reverzibilis volt, és a pazireotid farmakológiájának volt tulajdonítható. A nem klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

A pazireotid az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban nem volt genotoxikus.

A patkányokkal és transzgénikus egerekkel folytatott karcinogenitási vizsgálatok nem azonosítottak semmilyen karcinogén potenciált.

A pazireotid nem befolyásolta a hím patkányok fertilitását, de, amint az a pazireotid farmakológiájából várható, a nőstényeknél cikluszavarok vagy aciklicitás jelentkezett, és a corpus luteumok és az implantációs helyek száma lecsökkent. Patkányoknál és nyulaknál az anyai toxicitást okozó dózisok mellett embryotoxicitást észleltek, de teratogén potenciált nem mutattak ki. A patkányokkal végzett pre- és posztnatális vizsgálatban a pazireotidnak nem volt hatása a szülési fájdalmakra és az ellésre, de a fülkagyló elkülönülésének kismértékű kését, és az utódok csökkent testtömegét okozta.

Az állatkísérletekből rendelkezésre álló toxikológiai adatok a pazireotid anyatejbe történő kiválasztódását igazolták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit
borkősav
nátrium-hidroxid
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 ml oldatot tartalmazó, egy ponton nyíló, színtelen, I-es típusú üveg ampulla.

Minden ampulla kartonpapír tálcán van, ami egy kartondobozban van.

A csomagolás 6 ampullát tartalmaz, vagy a gyűjtőcsomagolás 18 (3 × 6), 30 (5 × 6) vagy 60 (10 × 6) ampullát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Signifor oldatos injekciónak látható részecskéktől mentesnek, tisztának és színtelennek kell lennie. Ne alkalmazza a Signifor-t, ha az oldat nem tiszta vagy részecskéket tartalmaz.

Az alkalmazásra vonatkozó információkért lásd a betegtájékoztató végén a „Hogyan kell a Signifor injekciót beadni?” részt.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

Signifor 0,9 mg oldatos injekció
EU/1/12/753/009-012

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/

MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. április 24.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. november 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Signifor 10 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
Signifor 20 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
Signifor 30 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
Signifor 40 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
Signifor 60 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Signifor 10 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
10 mg pazireotidot tartalmaz injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát formájában).

Signifor 20 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
20 mg pazireotidot tartalmaz injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát formájában).

Signifor 30 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
30 mg pazireotidot tartalmaz injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát formájában).

Signifor 40 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
40 mg pazireotidot tartalmaz injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát formájában).

Signifor 60 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
60 mg pazireotidot tartalmaz injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz (por injekcióhoz).

Por: enyhén sárgás vagy sárgás por.

Oldószer: átlátszó, színtelen vagy enyhén sárga vagy enyhén barna oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az olyan acromegaliás felnőtt betegek kezelése, akiknél a műtét nem jön szóba, vagy az nem volt kuratív, és akiknek betegsége egy másik szomatostatin-analóggal végzett kezeléssel nem kontrollálható.

Az olyan Cushing-kóros felnőtt betegek kezelése, akiknél a műtét nem jön szóba, vagy akiknél a műtét sikertelen volt.

A 60 mg-os hatáserősség csak az acromegalia kezelésére való.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Acromegalia

Az acromegalia kezelésére javasolt kezdő dózis 4 hetente 40 mg pazireotid.

Azoknál a betegeknél, akiknél a növekedési hormon- (GH) és/vagy az inzulinszerű növekedési faktor-1- (IGF-1) szint nem rendeződik teljesen 3 hónapig tartó, 40 mg Signifor-kezelés után, a dózis a maximális 60 mg-ra emelhető.

A feltételezett mellékhatások kezelése vagy a kezelésre adott túlzott mértékű válasz (az IGF-1 kisebb, mint a normálérték alsó határa) a Signifor dózisének átmeneti csökkentését teheti szükségessé. A dózis átmenetileg vagy akár véglegesen csökkenthető.

Cushing-kór

Az Cushing-kór kezelésére javasolt kezdő dózis 4 hetente, mély intramuscularis injekcióként adott 10 mg pazireotid.

A betegnél az első hónap végén, majd azt követően rendszeres időközönként értékelni kell a kedvező klinikai hatást. A dózist minden 2. vagy 4. hónapban a válaszreakció és a tolerálhatóság alapján lehet kititrálni. A Signifor maximális dózisa Cushing-kórban 4 hetente 40 mg. Ha nem észlelhető kedvező klinikai hatás, a betegnél mérlegelni kell a kezelés abbahagyását.

A feltételezett mellékhatások vagy a kezelésre adott fokozott válaszreakció (kortizolszint < a normálérték alsó határa) kezeléséhez a Signifor dózisének csökkentésére, adásának megszakítására vagy abbahagyására lehet szükség.

Subcutanról intramuscularis alkalmazásra szolgáló készítményre való áttérés Cushing-kórban

A subcutanról intramuscularis alkalmazásra szolgáló, pazireotid-tartalmú készítményre való áttéréssel kapcsolatban nincsenek klinikai adatok. Amennyiben ilyen váltásra van szükség, a Cushing-kór kezelésében javasolt kezdő dózis 4 hetente adott 10 mg pazireotid mély intramuscularis injekció formájában. A beteget a kezelésre adott válasz, és a tolerabilitás tekintetében megfigyelés alatt kell tartani, és további dózismódosításra lehet szükség.

Kihagyott dózis

Ha egy dózis Signifor kimarad, a kimaradt injekciót amilyen hamar csak lehet, be kell adni. Ezután a következő dózist 4 héttel az injekció beadása utánra kell tervezni, hogy újra elkezdődjön a 4 hetenkénti egyszeri, normális adagolási rend.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)

A Signifor 65 évnél idősebb betegeknél történő alkalmazására vonatkozó adatok korlátozottak, de nincs arra utaló bizonyíték, hogy ezeknél a betegeknél a dózis módosítása lenne szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodás esetén nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe fokú májkárosodás esetén (Child–Pugh A stádium) a dózis módosítása nem szükséges.

Acromegalia: acromegáliában közepesen súlyos fokú májkárosodás esetén (Child–Pugh B stádium) a javasolt kezdő adag 4 hetente 20 mg, és ezeknél a betegeknél a javasolt maximális dózis 4 hetente 40 mg (lásd 5.2 pont).

Cushing-kór: Cushing-kórban közepesen súlyos fokú májkárosodás esetén (Child-Pugh B stádium) a javasolt kezdő dózis 4 hetente 10 mg, és ezeknél a betegeknél a javasolt maximális dózis 4 hetente 20 mg (lásd 5.2 pont).

A Signifor súlyos fokú májkárosodás esetén (Child-Pugh C stádium) nem alkalmazható (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Signifor biztonságosságát és hatásosságát 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Signifor-t mély intramuscularis injekcióban egy képzett egészségügyi szakembernek kell beadnia. A Signifor szuszpenziót csak közvetlenül a beadás előtt szabad elkészíteni.

Az ismételt intramuscularis injekciók helyét a bal és a jobb glutealis izomzat között váltogatni kell.

A gyógyszer alkalmazás előtti szuszpendálására (a beadásra kész szuszpenziós injekció elkészítésére) vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos fokú májkárosodás (Child–Pugh C stádium).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Glükózmétabolizmus

Egészséges önkénteseknél és a pazireotiddal kezelt betegeknél gyakran számoltak be a vércukorszint változásairól. A pazireotiddal végzett klinikai vizsgálatokban résztvevő betegeknél hyperglykaemiát és kevésbé gyakrabban hypoglykaemiát észleltek (lásd 4.8 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél hyperglykaemia alakult ki, az állapot rendszerint reagált az antidiabetikus kezelésre. A pazireotid-kezelés dózisének hyperglykaemia miatt történő csökkentése vagy a kezelés abbahagyása a pazireotiddal végzett klinikai vizsgálatokban nem volt gyakori.

Úgy tűnik, a hyperglykaemia kialakulása az inzulin és az inkretin hormonok (vagyis a glukagonszerű peptid-1 [GLP-1] és a glükóz-dependens inzulinotróp polipeptid [GIP]) szekréciójának csökkenésével függ össze.

A pazireotid-kezelés előtt a glykaemiás státuszt (éhomni plazmaglükóz/haemoglobin A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) fel kell mérni. A FPG/HbA_{1c} kezelés alatti monitorozása során az elfogadott ajánlásokat kell követni. A vércukorszint és/vagy az éhomni plazmaglükózsztint beteg saját maga által történő ellenőrzését az első 3 hónapban hetente, majd azt követően a klinikumnak megfelelő gyakorisággal kell elvégezni, valamint a bármely dózisznövelést követő első 4–6 hét során. Emellett az éhomni vércukorszintnek a kezelés abbahagyása után 4 héttel és a HbA_{1c}-szintnek a kezelés abbahagyása után 3 hónappal történő ellenőrzését is el kell végezni.

Ha egy Signifor-ral kezelt betegnél hyperglykaemia alakul ki, akkor a hyperglykaemia kezelésére vonatkozó, elfogadott terápiás ajánlásoknak megfelelő antidiabetikus kezelés kezdése vagy annak módosítása javasolt. Ha a megfelelő gyógyszeres kezelés ellenére a nem kontrollált hyperglykaemia továbbra is fennáll, a Signifor dózisát csökkenteni kell vagy a Signifor-kezelést abba kell hagyni (lásd még 4.5 pont).

A Signifor forgalomba hozatalát követően ketoacidosis eseteiről számoltak be diabeteses és nem diabeteses kórelőzményű betegeknél egyaránt. A súlyos metabolikus acidózisra utaló jeleket és tüneteket mutató betegeket attól függetlenül ki kell vizsgálni ketoacidosis tekintetében, hogy szerepel-e diabetes a kórelőzményükben.

A nem megfelelő glikémiás kontrollú lévő betegeknél (meghatározása szerint az antidiabetikus kezelés ideje alatt a HbA_{1c}-érték > 8%) a diabetes kezelését és ellenőrzését a pazireotid-kezelés elkezdése előtt és az alatt intenzifikálni kell.

Májfunkciós vizsgálatok

Az aminoszterferázok szintjének enyhe, átmeneti emelkedése gyakran észlelhető a pazireotiddal kezelt betegeknél. Ritka esetekben a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT, ALAT) szintjének a normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó, valamint a bilirubinnak a normálérték felső határának 2-szeresét meghaladó egyidejű emelkedését is megfigyelték (lásd 4.8 pont). A májfunkció ellenőrzése javasolt az intramuscularisan alkalmazott pazireotid-kezelés előtt és az első két-három hét után, majd a kezelés alatt három hónapig havonta. Ezt követően a májfunkciót akkor kell ellenőrizni, amikor az klinikailag javallott.

Azokat a betegeket, akiknél a transzaminázok szintjének emelkedése alakul ki, gyakran ellenőrizni kell addig, amíg az eredmények visszatérnek a kezelés előtti szintekre. A pazireotid-kezelést fel kell függeszteni, ha a betegnél sárgaság vagy klinikailag jelentős májműködési zavarra utaló egyéb tünetek jelentkeznek; a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT, ASAT) vagy a GPT (ALAT) szintjének a normálérték felső határának 5-szörösét elérő vagy azt meghaladó tartós emelkedése esetén; vagy ha a GPT-nek vagy GOT-nak a normálérték felső határának 3-szorosánál magasabb emelkedése alakul ki, a bilirubinszintnek a normálérték felső határának 2-szeresét meghaladó egyidejű emelkedése mellett. A pazireotid-kezelés abbahagyását követően a betegeket az állapot rendeződéséig ellenőrizni kell. A kezelést nem szabad újratekdeni, ha a pazireotiddal összefüggő májműködési zavarokra van gyanú.

Cardiovascularis jellegű események

A pazireotid alkalmazásával kapcsolatban bradycardiáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Olyan betegeknél, akik szívbetegségben szenvednek és/vagy akiknél a bradycardia kockázati tényezői – mint amilyen az anamnesisben szereplő, klinikailag jelentős bradycardia vagy akut myocardialis infarctus, magas fokú szívblokk, pangásos szívelégtelenség (NYHA III–IV. stádium), instabil angina, tartós ventricularis tachycardia, kamrafibrilláció – fennállnak, gondos monitorozás javasolt. Szükség lehet olyan gyógyszerek, mint például a béta-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók vagy az elektrolit-egyensúlyt szabályozó gyógyszerek dózisének módosítására (lásd még 4.5 pont).

Két, kizárólag egészséges önkéntesekkel, a subcutan formulával végzett vizsgálatban kimutatták, hogy a pazireotid megnyújtja az EKG-n a QT-távolságot. Ennek a megnyúlásnak a klinikai jelentősége nem ismert. Az acromegaliás betegeknél végzett III. fázisú vizsgálatokban nem azonosítottak semmilyen, klinikailag jelentős különbséget a QT-megnyúlásos eseményekben a pazireotid intramuscularis alkalmazása, valamint az aktív komparátorként vizsgált szomatostatin-analógok között. Az összes QT-távolságot érintő esemény átmeneti jellegű volt, és terápiás beavatkozás nélkül megszűnt.

A pazireotiddal végzett egyetlen klinikai vizsgálatban sem észleltek *torsades de pointes*-epizódokat.

A pazireotidot óvatosan kell alkalmazni, és a haszon-kockázat arányt gondosan mérlegelni kell az olyan betegeknél, akiknél jelentős a QT-megnyúlás kialakulásának kockázata, mint például az alábbi esetekben:

- kongenitális hosszú QT-szindróma.
- nem kontrollált vagy jelentős szívbetegség, beleértve a nemrégiben lezajlott myocardialis infarctust, a pangásos szívelégtelenséget, az instabil anginát vagy a klinikailag jelentős bradycardiát.
- olyan antiarrhythmias gyógyszerek vagy más hatóanyagok szedése, amelyekről ismert, hogy a

- QT-távolság megnyúlásához vezetnek (lásd 4.5 pont).
- hypokalaemia és/vagy hypomagnesaemia.

A Signifor-kezelés elkezdése előtt egy kiindulási EKG-vizsgálat végzése javasolt. A QTc-távolságra gyakorolt hatás monitorozása tanácsolt 21 nappal a kezelés elkezdése után, majd azt követően ahogy az klinikailag javallott. A Signifor alkalmazása előtt a hypokalaemiát és/vagy a hypomagnesaemiát korrigálni kell, és a kezelés alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

Hypocortisolismus

Az ACTH- (adrenocorticotrop hormon-) szekréció szuppressziója a Signifor-ral kezelt betegeknél hypocortisolismust eredményezhet. Ezért fontos a betegeknél monitorozni, és ismertetni velük a hypocortisolismus okozta jeleket és tüneteket (pl. gyengeség, fáradtság, étvágytalanság, hányinger, hányás, hypotonia, hyperkalaemia, hypernatraemia, hypoglykaemia). Igazolt hypocortisolismus esetén átmeneti exogén szteroid- (glükokortikoid-) pótló kezelés és/vagy a dózis csökkentése vagy a Signifor-kezelés megszakítása lehet szükséges. A kortizolszint gyors csökkenése a fehérvérsejtszám csökkenésével járhat.

Az epehólyag és az azzal kapcsolatos események

A szomatostatint analógok alkalmazásával jár egy felismert mellékhatás a cholelithiasis (epékő), és erről a pazireotiddal végzett klinikai vizsgálatokban gyakran számoltak be (lásd 4.8 pont). A forgalomba hozatalt követően beszámoltak cholangitis eseteiről Signifor-t alkalmazó betegeknél, amelyeket az esetek többségében epékő szövődményeként jelentettek. Ezért a Signifor-kezelés előtt és a kezelés alatt 6–12 havonta az epehólyag ultrahangvizsgálata javasolt. Az epékővek jelenléte a Signifor-ral kezelt betegeknél jórészt tünetmentes. A tüneteket okozó epékőveket a klinikai gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

Hypophysis hormonok

Mivel a pazireotid farmakológiai aktivitása a szomatostatintét utánozza, ezért az acromegaliás betegeknél a GH-n és/vagy az IGF-1-en kívüli, és a Cushing-kóros betegeknél az ACTH-n/kortizolon kívüli, egyéb hypophysis-hormonok gátlása nem zárható ki. Ezért a Signifor-kezelés előtt és a kezelés alatt rendszeres időközönként a hypophysis funkció (pl. TSH/szabad T₄) klinikumnak megfelelő monitorozása mérlegelendő.

A női termékenységre kifejtett hatás

A kezelés kedvező hatásaként a növekedési hormon (GH) szintjének csökkenése és az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) koncentrációjának normalizálódása acromegaliás nőbetegeknél, valamint a szérumkortizolszint csökkenése vagy normalizálódása a Cushing-kóros nőbetegeknél potenciálisan helyreállíthatja a fertilitást. A fogamzóképes nőbetegek számára a Signifor-kezelés ideje alatt szükség esetén megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazását kell javasolni (lásd 4.6 pont).

Koagulációs zavarok

A jelentősen emelkedett prothrombin-idejű (PT) és parciális thromboplastin-idejű (PTT) betegeket és a kumarin-származék vagy heparin-származék antikoagulánsokat kapó betegeket kizárták a pazireotiddal végzett klinikai vizsgálatokból, mivel az ilyen antikoagulánsokkal való kombináció biztonságosságát nem igazolták. Ha a kumarin-származék vagy heparin-származék antikoagulánsok és az intramuscularisan adott Signifor egyidejű alkalmazása nem kerülhető el, a betegeket rendszeresen ellenőrizni kell a véralvadási paraméterek (PT és PTT) változása tekintetében, és az antikoaguláns dózisének megfelelően módosítani kell.

Vesekárosodás

A szabad gyógyszer expozíciójának növekedése miatt a Signifor-t óvatosan kell alkalmazni súlyos

fokú vesekárosodás vagy végstádiumú vesebetegség esetén (lásd 5.2 pont).

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Várható farmakokinetikai kölcsönhatások, amelyek a pazireotidra gyakorolt hatásokat eredményeznek

A P-gp-inhibitor verapamilnak a szubkután beadott pazireotid farmakokinetikájára gyakorolt hatását egy gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatban egészséges önkéntesekkel vizsgálták. Nem észleltek a pazireotid farmakokinetikájára (az expozíció kialakulásának sebessége vagy mértéke) gyakorolt hatást.

Várható farmakokinetikai kölcsönhatások, amelyek más gyógyszerekre gyakorolt hatásokat eredményeznek

A pazireotid csökkentheti a ciklosporin relatív biohasznosulását. A terápiás szint fenntartása érdekében a pazireotid és a ciklosporin egyidejű alkalmazása a ciklosporin dózisének módosítását teheti szükségessé.

Várható farmakodinámiai kölcsönhatások

A QT-távolságot megnyújtó gyógyszerek

A pazireotidot óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket kapnak, amelyek megnyújtják a QT-távolságot, mint például az I/a osztályba tartozó antiarrhythmiaszerek (pl. kinidin, prokainamid, dizopiramid), a III. osztályba tartozó antiarrhythmiaszerek (pl. amiodaron, dronedaron, szotalol, dofetilid, ibutilid), bizonyos antibiotikumok (az intravénás eritromicin, a pentamidin-injekció, klaritromicin, moxifloxacin), bizonyos antipszichotikumok (pl. klórpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amiszulprid, szertindol, metadon), bizonyos antihisztaminok (pl. terfenidin, asztemizol, mizolasztin), malária-ellenes szerek (pl. klorokin, halofantrin, lumefantrin), bizonyos gombaellenes szerek (ketokonazol, kivéve azt, ami samponban van) (lásd még 4.4 pont).

Bradycardiát okozó gyógyszerek

A pazireotidot és bradycardiát okozó gyógyszereket, például béta-blokkolókat (pl. metoprolol, karteolol, propranolol, szotalol), acetilkolin-észteráz-inhibitorokat (pl. rivasztigmint, fizosztigmint), bizonyos kalciumcsatorna-blokkolókat (pl. verapamilt, diltiazemet, bepridilt), bizonyos antiarrhythmiaszereket egyidejűleg kapó betegeknél a pulzusszám klinikai ellenőrzése javasolt, különösképpen a kezelés kezdetén (lásd még 4.4 pont).

Inzulin és antidiabetikumok

Az inzulin és az antidiabetikumok (pl. metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid) dózisének módosítása (csökkentése vagy emelése) lehet szükséges, ha azokat pazireotiddal adják egyidejűleg (lásd még 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A pazireotid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során, amelyekben a pazireotidot subcutan adták, reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A pazireotid alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pazireotid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A patkányokkal végzett kísérletekből rendelkezésre álló adatok, amelyekben a pazireotidot subcutan adták, a pazireotid anyatejbe történő kiválasztódását igazolták (lásd 5.3 pont). A Signifor alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A patkányokon végzett kísérletek, amelyekben a pazireotidot subcutan adták, a női reprodukciós paraméterekre gyakorolt hatásokat mutattak (lásd 5.3 pont). Ezeknek a hatásoknak a klinikai jelentősége embereknél nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Signifor kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeknek azt kell javasolni, hogy ha a Signifor-kezelés alatt fáradtságot, szédülést vagy fejfájást érzékelnek, legyenek óvatosak, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A pazireotid intramuscularis alkalmazásának biztonságossági profilja a szomatosztatin-analógok gyógyszercsoportjával egyező, kivéve a pazireotid intramuscularis alkalmazása mellett észlelt magasabb fokozatú és gyakoribb hyperglykaemiát. Az intramuscularisan alkalmazott pazireotid biztonságossági profilja az acromegalia és a Cushing-kór indikáció esetén nagyrészt hasonló.

Acromegalia

Acromegáliában a biztonságossági értékelést 491 olyan beteg adatai alapján végezték, akik az I., II. és III. fázisú vizsgálatokban pazireotidot kaptak (419 beteg kapott pazireotidot intramuscularisan, és 72 beteg kapott pazireotidot subcutan alkalmazva). A III. fázisú C2305 és C2402 vizsgálatokból származó összesített biztonságossági adatokból a leggyakoribb mellékhatások (előfordulási gyakoriság $\geq 1/10$) (csökkenő sorrendben): a hasmenés (a leggyakoribb a C2305 vizsgálatban), a cholelithiasis, a hyperglykaemia (a leggyakoribb a C2402 vizsgálatban) és a diabetes mellitus. Az általános toxicitási kritériumok alapján (Common Toxicity Criteria; CTC) 3. és 4. fokozatú mellékhatások leginkább a hyperglykaemiával voltak összefüggésben.

Cushing-kór

Cushing-kórban az intramuscularis gyógyszerforma biztonságossági értékelése 150 olyan beteg adatai alapján történt, akik a pazireotidot a III. fázisú G2304 vizsgálatban kapták (az expozíció medián időtartama: 57 hét). A betegeket 1:1 arányban randomizálták, és vagy 10 mg-os vagy 30 mg-os kezdő dózisban kaptak pazireotidot, azzal a lehetőséggel, hogy azt a 28 naponkénti 40 mg-os maximális dózissra lehet emelni. A III. fázisú G2304 vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatás (előfordulási gyakoriság $\geq 1/10$) a hyperglykaemia, a hasmenés, a cholelithiasis és a diabetes mellitus volt. A mellékhatások gyakorisága és súlyossága a magasabb, 30 mg-os kezdő dózis mellett magasabbnak mutatkozott, de ez nem volt konzisztens minden mellékhatás esetén.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázatban lévő mellékhatások olyan eseményeket tartalmaznak, amelyet az intramuscularis gyógyszerformával az acromegaliás és a Cushing-kóros betegekkel végzett kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban jelentettek. A mellékhatások MedDRA elsődleges szervrendszeri kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben kerülnek megadásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő volt: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), nem ismert (a

gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat A pazireotid intramuscularis alkalmazása mellett észlelt mellékhatások, preferált szakkifejezésekkel

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia		
Endokrin betegségek és tünetek		Mellékvese-elégtelenség*		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hyperglykaemia, diabetes mellitus	2-es típusú diabetes mellitus, csökkent glükóztolerancia, csökkent étvágy		Diabetikus ketoacidosis
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás, szédülés		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Sinus bradycardia*, QT-megnyúlás		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés, hányinger, hasi fájdalom*	Hasi distensio, hányás		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Cholelithiasis	Cholecystitis*, cholestasis		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Alopecia, pruritus		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság*	Az injekció beadási helyén fellépő reakciók*		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Emelkedett glikált-haemoglobin-szint, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint, emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint, emelkedett vércukorszint, emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben, emelkedett lipázszint	Emelkedett amilázszint, megnyúlt prothrombin-idő	

* Csoportosított szakkifejezések: A mellékvese-elégtelenségbe tartozik a mellékvese-elégtelenség és csökkent kortizolszint a vérben. A sinus bradycardiába tartozik a bradycardia és sinus bradycardia. A hasi fájdalomba tartozik a hasi fájdalom és a gyomortáji fájdalom. Az injekció beadási helyén fellépő reakciók közé tartozik a fájdalom az injekció beadási helyén, csomó az injekció beadási helyén, diszkomfort az injekció beadási helyén, véralfutás az injekció beadási helyén, pruritus az injekció beadási helyén, reakció az injekció beadási helyén, hypersensitivitas az injekció beadási helyén és duzzanat az injekció beadási helyén. A cholecystitisbe tartozik a akut cholecystitis és a krónikus cholecystitis. A fáradtságba tartozik a fáradtság és a gyengeség.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A glükózmétabolizmus zavarai

Acromegalia

Acromegaliás betegekben a két III. fázisú vizsgálatban az emelkedett éhomi glükózszt volt a leggyakrabban jelentett 3./4. fokozatú laboratóriumi eltérés. A C2305 vizsgálatban az intramuscularisan adott pazireotiddal és az intramuscularisan adott oktreotiddal kezelt acromegaliás betegek sorrendben 9,7%-ánál és 0,6%-ánál számoltak be 3. fokozatú és 0,6%-ánál és 0%-ánál számoltak be 4. fokozatú emelkedett éhomi glükózszt. A C2402 vizsgálatban az intramuscularisan adott 40 mg és 60 mg pazireotiddal kezelt acromegaliás betegek sorrendben 14,3%-ánál és 17,7%-ánál számoltak be 3. fokozatú emelkedett éhomi glükózszt, míg az aktívkontroll-csoportban nem volt ilyen beteg. Korábban nem kezelt betegeknél, a pazireotid dózisának 60 mg-ra való növelése után, két, hyperglykaemiával kapcsolatos sürgősségi állapotról (diabetikus ketoacidosis és diabetikus hyperglykaemiás kóma) számoltak be. Sorrendben az egyik eset egy, a pazireotid-kezelés megkezdése előtt kezeletlen hyperglykaemiás, HbA_{1c} > 8% szintű, a másik eset egy kezeletlen hyperglykaemiás, 359 mg/dl-es éhomi plazmaglükózsztű beteg volt. Az átlagos éhomi plazmaglükóz- és HbA_{1c}-szint az intramuscularisan alkalmazott pazireotid-kezelés első három hónapjában volt a legmagasabb. A korábban gyógyszeresen még nem kezelt betegeknél (C2305 vizsgálat) az éhomi plazmaglükóz- és HbA_{1c}-szint átlagos abszolút emelkedése a legtöbb időpontban hasonló volt az összes, intramuscularisan alkalmazott pazireotiddal kezelt betegnél, tekintet nélkül a kiindulási értékekre.

Az acromegaliás betegekkel végzett két pivotális vizsgálatban észlelt hyperglykaemia mértéke nagyobb és gyakorisága magasabb volt a Signifor intramuscularis alkalmazása, mint az aktív kontroll mellett (intramuscularisan alkalmazott oktreotid vagy mély, subcutan injekcióban adott lanreotid). Két pivotális vizsgálat összesített analízisében a hyperglykaemiával összefüggő mellékhatások teljes előfordulási gyakorisága 58,6% (minden fokozat) és 9,9% (általános toxicitási kritériumok - Common Toxicity Criteria – CTC 3. és 4. fokozat) volt a Signifor intramuscularis alkalmazása, illetve 18,0% (minden fokozat) és 1,1% (CTC 3. és 4. fokozat) volt az aktív kontroll esetén. Egy másik szomatostatin-analóggal nem megfelelően kontrollált betegségben szenvedő betegekkel végzett pivotális vizsgálatban a korábban antidiabetikumokkal nem kezelt, a vizsgálat alatt antidiabetikus kezelés elkezdését igénylő betegek aránya a Signifor 40 mg-os és 60 mg-os karokon 17,5% és 16,1% volt, szemben az aktív kontrollon észlelt 1,5%-kal. A korábban gyógyszeresen nem kezelt betegekkel végzett pivotális vizsgálatban a vizsgálat alatt antidiabetikus kezelés elkezdését igénylő betegek aránya a Signifor-karon 36% volt, szemben az aktív kontrollon észlelt 4,4%-kal.

Cushing-kór

A III. fázisú G2304 vizsgálatban a Cushing-kóros betegeknél az emelkedett éhomi plazmaglükózszt volt a leggyakrabban jelentett, CTC 3. fokozatú laboratóriumi eltérés (a betegek 14,7%-ánál). 4. fokozatú esetekről nem számoltak be. Az átlagos HbA_{1c}-szint emelkedése kevésbé volt kifejezett a vizsgálatba történő belépéskor normális vércukorszintű betegeknél, mint a pre-diabetikus vagy diabetikus betegeknél. Az átlagos éhomi plazmaglükózszt gyakran emelkedett a kezelés első hónapjában, és csökkenése és stabilizálódása volt megfigyelhető a rákövetkező hónapokban. Az éhomi plazmaglükózszt és a HbA_{1c} emelkedése dózisfüggő volt, és az értékek az intramuscularisan adott pazireotid alkalmazásának abbahagyása után rendszerint csökkentek, de a kiindulási értékek felett maradtak. A hyperglykaemiával összefüggő mellékhatások általános előfordulási gyakorisága 75,3% (minden fokozat), és 22,7% (CTC 3. fokozat) volt. A mellékhatásként jelentkező hyperglykaemia és diabetes mellitus sorrendben 3 (2,0%) és 4 (2,7%) betegnél vezetett a vizsgálat befejezéséhez.

Az intramuscularisan alkalmazott pazireotid-kezelés mellett megfigyelt éhomi plazmaglükóz- és HbA_{1c}-szint-emelkedés a kezelés abbahagyása után reverzibilis.

A Signifor-ral kezelt betegeknél a vércukorszint ellenőrzése javasolt (lásd 4.4 pont).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakran számoltak be gastrointestinalis zavarokról a Signifor mellett. Ezek a reakciók rendszerint

alacsony fokozatúak voltak, nem igényeltek beavatkozást, és a kezelés folytatása mellett is javultak. Acromegaliás betegeknél az emésztőrendszeri betegségek és tünetek kevésbé voltak gyakoriak a nem megfelelően beállított betegeknél, mint a korábban gyógyszeresen még nem kezelt betegeknél.

Az injekció beadási helyén fellépő reakciók

A III. fázisú vizsgálatokban az injekció beadási helyén fellépő reakciók (például a fájdalom az injekció beadási helyén, a diszkomfort az injekció beadási helyén) súlyossága főként 1. vagy 2. fokozatú volt. Az ilyen események előfordulási gyakorisága a kezelés első 3 hónapjában volt a legmagasabb. Az acromegáliában végzett vizsgálatokban az események az intramuscularisan alkalmazott pazireotiddal és az intramuscularisan alkalmazott oktreotiddal kezelt betegeknél hasonlóak voltak, és kevésbé voltak gyakoriak a nem megfelelően beállított betegeknél, mint a korábban gyógyszeresen még nem kezelt betegeknél.

A QT-távolság megnyúlása

A C2305 számú acromegaliás vizsgálatban azoknak a betegeknek az aránya, akiknél újonnan kialakuló, jelentős QT/QTc-távolságot észleltek a másik kezelésre történő átváltásig, hasonló volt az intramuscularisan alkalmazott pazireotid- és az intramuscularisan alkalmazott oktreotid-csoportokban, néhány jelentős kiugró értékkel. 480 ms-nál hosszabb QTcF-ről számoltak be 3 betegnél az intramuscularisan alkalmazott pazireotid-, illetve 2 betegnél az intramuscularisan alkalmazott oktreotid-csoportban, és a QTcF kiindulási értékhez viszonyított > 60 ms-os megnyúlásáról sorrendben 2, illetve 1 betegnél számoltak be a megfelelő csoportokban. A C2402 vizsgálatban az egyetlen jelentős kiugró QTcF-érték > 480 ms volt 1 betegnél az intramuscularisan alkalmazott 40 mg pazireotid-csoportban. A Cushing-kórban végzett G2304 vizsgálatban 480 ms-ot meghaladó QTcF-értéket 2 betegnél jelentettek. Egyik pivotális vizsgálatban sem figyeltek meg 500 ms-nál magasabb QTcF-értéket.

Májenzimek

A szomatostatin-analógok alkalmazása kapcsán a májenzimek szintjének átmeneti emelkedéséről számoltak be, és egészséges önkénteseknél és a klinikai vizsgálatokban pazireotidot kapó betegeknél is megfigyelték azt. Az emelkedés többnyire tünetmentes, alacsony fokozatú és a kezelés folytatása mellett is reverzibilis volt. Néhány esetben a GPT-nek a normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó, valamint a bilirubinnak a normálérték felső határának 2-szeresét meghaladó egyidejű emelkedését figyelték meg a subcutan alkalmazásra szolgáló készítmény mellett, ugyanakkor nem észlelték az intramuscularisan alkalmazott pazireotiddal kezelt betegeknél. Az összes, egyidejű emelkedéssel járó megfigyelt esetet a kezelés elkezdését követő 10 napon belül azonosították. A betegek állapota klinikai következmények nélkül rendeződött, és a kezelés abbahagyása után a májfunkciós vizsgálatok eredményei visszatértek a kiindulási értékekre.

A Signifor-kezelés előtt és a kezelés alatt a májenzimek szintjének ellenőrzése javasolt, ahogy azt a klinikum indokolja (lásd 4.4 pont).

Pancreas enzimek

A klinikai vizsgálatokban pazireotidot kapó betegeknél a lipáz- és az amilázszint tünetmentes emelkedését észlelték. Az emelkedés főként alacsony fokozatú és a kezelés folytatása mellett is reverzibilis volt. A pancreatitis a cholelithiasis és az akut pancreatitis között lévő összefüggés miatt egy, a szomatostatin analógok alkalmazásával járó potenciális mellékhatás.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozás

Túladagolás esetén megfelelő szupportív kezelés elkezdése javasolt, amit a tünetek megszűnéséig a beteg klinikai státusza irányít.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Hypophysis-, hypothalamus-hormonok és analógjaik, szomatosztatin és analógjai, ATC kód: H01CB05

Hatásmechanizmus

A pazireotid egy ciklohexapeptid, injektálható szomatosztatin-analóg. A szomatosztatin-14 és szomatosztatin-28 (szomatropin-release gátló faktor [SRIF] néven is ismert) természetes peptid hormonokhoz és más szomatosztatin-analógokhoz hasonlóan a pazireotid azáltal fejt ki farmakológiai hatását, hogy kötődik a szomatosztatin-receptorokhoz. Öt humán szomatosztatinreceptor-altípus ismert: a hsst1, 2, 3, 4 és 5. Ezek a receptor altípusok normál fiziológiai körülmények között különböző szövetekben expresszálódnak. A szomatosztatin analógok különböző potenciállal kötődnek a hsst-receptorokhoz (lásd 2. táblázat). A pazireotid az öt hsst közül négyhez nagy affinitással kötődik.

2. táblázat A szomatosztatin (SRIF-14), pazireotid, oktreotid és lanreotid kötődési affinitása az öt humán szomatosztatin-receptor altípushoz (hsst1-5)

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

Az eredmények az IC₅₀-értékek átlaga±SEM (standard error of the mean - az átlag standard hibája), nmol/l-ben kifejezve.

Farmakodinámiás hatások

A szomatosztatin-receptorok sok szövetben expresszálódnak, különösen olyan neuroendokrin tumorokban, amelyek nagy mennyiségben választanak ki hormonokat, beleértve a GH-t acromegáliában és az ACTH-t Cushing-kórban.

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a Cushing-kóros betegekből származó corticotroph daganatsejtek nagyfokú hsst5-expressziót mutatnak, miközben más receptoraltípusok vagy nem, vagy csak alacsonyabb szinten expresszálódnak. A pazireotid az ACTH-termelő adenomák corticotroph sejtjeiben az öt hsst közül négyhez kötődik, és aktiválja azokat, különösen a hsst5-öt, ami az ACTH-szekréció gátlását eredményezi.

A szomatosztatin-receptorokhoz való széles kötődési profilja miatt a pazireotid rendelkezik azzal a potenciállal, hogy mind a hsst2, mind a hsst5 receptoraltípust stimulálja, amelyek érintettek a növekedési hormon és az IGF-1-gátlásban, és ezért hatásos az acromegalia kezelésére.

Glükózmétabolizmus

Egy randomizált, kettős vak mechanizmus-vizsgálatban, amit egészséges önkéntesekkel végeztek, a naponta kétszer 0,6 mg-os és 0,9 mg-os dózisokban, subcutan alkalmazott pazireotid mellett kialakuló hyperglykaemia az inzulinszekréció, valamint az inkretin hormonok (azaz a glukagonszerű peptid-1 [GLP-1] és a glükóz-dependens inzulinotróp polipeptid [GIP]) szintjének jelentős csökkenésével függött össze. A pazireotid nem befolyásolta az inzulinszenzitivitást.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az intramuscularisan alkalmazott pazireotid hatásosságát két III. fázisú, multicentrikus vizsgálatban igazolták az acromegáliában szenvedő betegeknél, és egy III. fázisú, multicentrikus vizsgálatban a Cushing-kóros betegeknél.

Acromegalia, C2402 vizsgálat, nem megfelelően kontrollált betegek

A C2402 vizsgálat az intramuscularisan, kettős vak elrendezésben alkalmazott 40 mg és 60 mg pazireotid III. fázisú, randomizált, párhuzamos csoportú, háromkaros vizsgálata volt, amit a nyílt elrendezésben, intramuscularisan adott 30 mg oktreotiddal vagy a mély, subcutan injekcióban adott 120 mg lanreotiddal hasonlítottak össze a nem megfelelően kontrollált, acromegáliában szenvedő betegeknél. Összesen 198 beteget randomizáltak az intramuscularisan alkalmazott 40 mg pazireotidra (n = 65), az intramuscularisan alkalmazott 60 mg pazireotidra (n = 65) vagy az aktív kontrollra (n = 68). 192 beteget kezeltek. Összesen 181 beteg fejezte be a vizsgálat (24 hetes) fő fázisát.

A C2402-vizsgálatban a nem megfelelően kontrollált betegek definíciója az olyan beteg, akinél a növekedési hormon átlagos koncentrációja egy 5 pontos profil alapján, egy 2 órás időszak alatt >2,5 mikrogramm/l, és a nemre és életkorra korrigált IGF-1-szint nagyobb, mint a normálérték felső határának 1,3-szerese. A betegeket a randomizáció előtt legalább 6 hónapig az intramuscularisan alkalmazott oktreotid maximálisan javallott dóziséval (30 mg) vagy a mély, subcutan injekcióban adott lanreotid maximálisan javallott dóziséval (120 mg) kellett kezelni. A betegek háromnegyedét korábban intramuscularisan adott oktreotiddal és az egynegyedét mély, subcutan injekcióban adott lanreotiddal kezelték. A betegek közel fele kapott korábban a szomatostatín-analógoktól eltérő, kiegészítő gyógyszeres kezelést az acromegalia miatt. Az összes beteg kétharmada esett át korábban műtéten. A kiindulási átlagos növekedési hormon-szint sorrendben 17,6 mikrogramm/l, 12,1 mikrogramm/l és 9,5 mikrogramm/l volt a 40 mg-os, a 60 mg-os és az aktívkontroll-csoportban. A vizsgálat megkezdésekor az IGF-1-átlagérték a normálérték felső határának sorrendben 2,6-szerese, 2,8-szerese és 2,9-szerese volt.

Az elsődleges hatásossági végpont az intramuscularisan alkalmazott 40 mg vagy 60 mg pazireotiddal biokémiai kontrollt (meghatározása szerint az átlagos növekedési hormon-szint <2,5 mikrogramm/l, és a nemre és életkorra korrigált IGF-1 normalizálódása) elérő betegek arányának összehasonlítása volt a 24. héten, az aktív kontrollal folytatott kezeléssel összehasonlítva (intramuscularisan alkalmazott 30 mg oktreotid vagy mély, subcutan injekcióban adott 120 mg lanreotid), külön-külön. A vizsgálat mindkét, intramuscularisan alkalmazott pazireotid-dózis esetén elérte az elsődleges hatásossági végpontot. A biokémiai kontrollt elérő betegek aránya sorrendben 15,4% (p-érték = 0,0006) és 20% volt (p-érték <0,0001) az intramuscularisan alkalmazott 40 mg és 60 mg pazireotid esetén a 24. héten, szemben az aktívkontroll-karon észlelt nullával (3. táblázat).

3. táblázat A legfontosabb eredmények a 24. héten (C2402 vizsgálat)

	Signifor intramuscular alkalmazás 40 mg N = 65 n (%), p-érték	Signifor intramuscular alkalmazás 60 mg N = 65 n (%), p-érték	Aktív kontroll N = 68 n (%)
GH < 2,5 mikrogramm/l és normalizálódott IGF-1*	10 (15,4%), p = 0,0006	13 (20,0%), p = 0,0001	0 (0%)
Az IGF-1 normalizálódása	16 (24,6%), p = 0,0001	17 (26,2%), p = 0,0001	0 (0%)
GH < 2,5 mikrogramm/l	23 (35,4%) -	28 (43,1%) -	9 (13,2%)

* Elsődleges végpont (azokat a betegeket, akiknél az IGF-1 alacsonyabb volt, mint a normálérték alsó határa, nem tekintették „a kezelésre reagálóknak”).

Azoknál az intramuscularisan alkalmazott pazireotiddal kezelt betegeknel, akiknel a növekedéshormon- és IGF-1-szintek csökkenését figyelték meg, ezek a változások a kezelés első 3 hónapja alatt jelentek meg, és legfeljebb a 24. hétig fennmaradtak.

Azoknak a betegeknek az aránya, akiknel a hypophysis-tumor térfogata a 24. héten csökkent vagy nem változott, az intramuscularisan alkalmazott 40 mg és 60 mg pazireotid esetén 81,0% és 70,3% volt, és 50,0% volt az aktív kontrollt kapóknál. Ezen kívül az intramuscularisan alkalmazott pazireotidot kapó betegek nagyobb aránya (18,5% a 40 mg és 10,8% a 60 mg esetén) ért el legalább 25%-os tumortérfogat-csökkenést, mint az aktív komparátort kapók (1,5%).

Az AcroQol-lal (Acromegaly Quality of Life Questionnaire – acromegalia életminőség kérdőív) mért, az egészségi állapottal összefüggő életminőség a vizsgálat megkezdésétől számítva a 24. hétig a 60 mg-os csoport esetén a fizikai, pszichológiai megjelenés és globális pontszám (Physical, Psychological-Appearance and Global scores) és a 40 mg-os csoport esetén a fizikai alpontszám statisztikailag szignifikáns javulását mutatta. Az intramuscularisan alkalmazott oktreotid és a mély, subcutan injekcióban adott lanreotid csoportok esetén a változások nem voltak statisztikailag szignifikánsak. A 24. hétig megfigyelt javulások kezelési csoportok közötti összehasonlítása szintén nem volt statisztikailag szignifikáns.

Acromegalia, C2305 vizsgálat, korábban gyógyszeres kezelést nem kapó betegek

Egy, aktív acromegaliában szenvedő, korábban kezelést nem kapó betegekkel egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, vak elrendezésű vizsgálatot végeztek az intramuscularisan alkalmazott pazireotid és az intramuscularisan alkalmazott oktreotid biztonságosságának és hatásosságának összehasonlítására. Összesen 358 beteget randomizáltak és kezeltek. A betegeket 1:1 arányban randomizálták a két kezelési csoport valamelyikébe, az alábbi két kategória mindegyikében: 1) olyan betegek, akik már átestek egy vagy több hypophysis-műtéten, de gyógyszeresen még nem kezelték őket, vagy 2) *de novo* betegek, akik az MR-en látható hypophysis adenomával jelentkeznek, és akik visszautasították a hypophysis-műtétet, vagy akiknel a hypophysis-műtétet kontraindikált.

A két kezelési csoport a kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai tekintetében megfelelő egyensúlyban volt. Az intramuscularisan alkalmazott pazireotid-csoport betegeinek 59,7%-a és az intramuscularisan alkalmazott oktreotid-csoport betegeinek 56%-a volt olyan beteg, akinek korábban nem volt hypophysis-műtete (*de novo*).

A kezdő dózis 40 mg volt az intramuscularisan alkalmazott pazireotid és 20 mg az intramuscularisan alkalmazott oktreotid esetén. A hatásosság érdekében a dózis emelése három és hat hónapos kezelés után a vizsgálatot végző megítélése alapján megengedett volt, ha a biokémiai paraméterek azt mutatták, hogy az átlagos növekedéshormon-szint $\geq 2,5$ mikrogramm/l és/vagy az IGF-1 szintje magasabb volt, mint a normálérték felső határa (az életkor és a nem függvényében). A maximális megengedett dózis 60 mg volt az intramuscularisan alkalmazott pazireotid és 30 mg az intramuscularisan alkalmazott oktreotid esetén.

Az elsődleges hatásossági végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknel az átlagos növekedéshormon-szint 2,5 mikrogramm/l alá csökkent, és az IGF-1-szint a normál tartományba esett (az életkor és a nem függvényében) a 12. hónapban. Az elsődleges hatásossági végpontot elérték, a biokémiai kontrollt elérő betegek százalékaránya 31,3% volt az intramuscularisan alkalmazott pazireotid, és 19,2% volt az intramuscularisan alkalmazott oktreotid esetén, ami statisztikailag szignifikánsan jobb, az intramuscularisan alkalmazott pazireotidnak kedvező eredményt igazol (p -érték = 0,007) (4. táblázat).

4. táblázat A legfontosabb eredmények a 12. hónapban - III. fázisú vizsgálat, acromegáliában szenvedő betegeknél

	Intramuscularisan alkalmazott pazireotid n (%) N = 176	Intramuscularisan alkalmazott oktreotid n (%) N = 182	p-érték
GH < 2,5 mikrogramm/l és normalizálódott IGF-1*	31,3%	19,2%	p = 0,007
GH < 2,5 mikrogramm/l és IGF-1 ≤ ULN	35,8%	20,9%	-
Normalizálódott IGF-1	38,6%	23,6%	p = 0,002
GH < 2,5 mikrogramm/l	48,3%	51,6%	p = 0,536

* Elsődleges végpont (azokat a betegeket, akiknél az IGF-1 alacsonyabb volt, mint a normálérték alsó határa, nem tekintették „a kezelésre reagálónak”).

ULN = a normálérték felső határa

A biokémiai kontroll a vizsgálat korai időszakában (a 3. hónapban) az intramuscularisan alkalmazott pazireotid-kar betegeinek magasabb arányánál került elérésre, mint az intramuscularisan alkalmazott oktreotid-kar esetén (30,1% és 21,4%), és a fő fázis alatt minden későbbi értékelés során megmaradt.

A 12. hónapban a tumor térfogatának csökkenése hasonló volt a terápiás csoportoknál, azoknál a betegeknél, akinek volt korábban hypophysis-műtétjük, és azoknál is, akiknek nem. Azoknak a betegeknél az aránya, akiknél a tumor térfogatának csökkenése a 12. hónapban nagyobb volt, mint 20%, 80,8% volt az intramuscularisan alkalmazott pazireotid, és 77,4% volt az intramuscularisan alkalmazott oktreotid esetén.

A 12. hónapban az AcroQol-lal mért, az egészségi állapottal összefüggő életminőség a fizikai, pszichológiai megjelenés és globális pontszám statisztikailag szignifikáns javulását mutatta mindkét kezelési csoportban. A vizsgálat megkezdésétől számított átlagos javulás nagyobb volt az intramuscularisan alkalmazott pazireotid, mint az intramuscularisan alkalmazott oktreotid esetén, statisztikai szignifikancia nélkül.

Kiterjesztéses fázis

A fő fázis végén biokémiai kontrollt elérő betegek, vagy azok, akiknél a vizsgálatot végző megítélése szerint előnyös volt a kezelés, egy kiterjesztéses fázisban folytathatták a kezelést azzal a vizsgálati kezeléssel, amelyre eredetileg randomizálták őket.

A kiterjesztéses fázis alatt 74 beteg kapta tovább az intramuscularisan alkalmazott pazireotidot, és 46 betegnél folytatták az intramuscularisan alkalmazott oktreotidot. A 25. hónapban az intramuscularisan alkalmazott pazireotid-csoportban a betegek 48,6%-a (36/74) és az intramuscularisan alkalmazott oktreotid-csoportban a betegek 45,7%-a ért el biokémiai kontrollt. Azoknak a betegeknél a százalékaránya, akiknél az átlagos növekedéshormon-szint < 2,5 mikrogramm/l volt, és ugyanabban az időpontban az IGF-1 normalizálódása is bekövetkezett, a két terápiás kar esetén hasonló volt.

A kiterjesztéses fázis alatt a tumor térfogata tovább csökkent.

Keresztezett elrendezésű fázis

A fő fázis végén azoknak a betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően a kezdeti kezelésre, lehetővé tették a kezelés átállítását. Nyolcvanegy beteget állítottak át intramuscularisan alkalmazott oktreotidról intramuscularisan alkalmazott pazireotidra, és 38 beteget állítottak át intramuscularisan alkalmazott pazireotidról intramuscularisan alkalmazott oktreotidra.

Tizenkét hónappal az átállítás után a biokémiai kontrollt elérő betegek százalékaránya 17,3% (14/81) volt az intramuscularisan alkalmazott pazireotid, és 0% (0/38) volt az intramuscularisan alkalmazott

oktreotid esetén. A biokémiai kontrollt elérő betegek százalékaránya, beleértve azokat a betegeket is, akiknél az IGF-1-szint alacsonyabb volt, mint a normálérték alsó határa, 25,9% volt az intramuscularisan alkalmazott pazireotid-csoportban és 0% volt az intramuscularisan alkalmazott oktreotid-csoportban.

A keresztezett elrendezésben történő adást követően a tumor térfogatának további csökkenését figyelték meg a 12. hónapban mindkét kezelési csoportban, és magasabb volt az intramuscularisan alkalmazott pazireotidra átállított betegeknél (-24,7%), mint az intramuscularisan alkalmazott oktreotidra átállított betegeknél (-17,9%).

Cushing-kór, G2304 vizsgálat

Az intramuscularisan alkalmazott pazireotid hatásosságát és biztonságosságát egy 12 hónapos kezelési időszakon át tartó III. fázisú, multicentrikus vizsgálatban értékelték, olyan állandó, visszatérő vagy *de novo* Cushing-kóros betegeknél, akiknél a műtét nem volt javallt, vagy akik visszautasították a műtétet. Az alkalmassági kritériumok közé tartozott, hogy a szűréskor az átlagos vizelet szabadkortizol- (mUCF) szintje a normálérték felső határának 1,5-szerese és 5-szöröse között legyen. A vizsgálatba 150 beteget vontak be. Az átlagos életkor 35,8 év volt, és a betegek többsége (78,8%) nő volt. A legtöbb beteg (82,0%) korábban átesett már hypophysis-műtéten, és a szabad kortizol vizeletben mérhető átlagos kiindulási szintje 470 nmol/24 óra volt (a normálérték felső határa: 166,5 nmol/24 óra).

A betegeket 1:1 arányban vagy 10 mg-os vagy 30 mg-os kezdő dózissal, 4 hetente intramuscularisan alkalmazott pazireotidra randomizálták. Négy hónapos kezelés után azoknál a betegeknél, akiknél a szabad kortizol vizeletben mérhető átlagos szintje a normálérték felső határának $\leq 1,5$ -szerese volt, tovább kapták azt a vak elrendezésben kapott dózist, amire randomizálták őket, és azoknál a betegeknél, akiknél a szabad kortizol vizeletben mérhető átlagos szintje a normálérték felső határának $> 1,5$ -szerese volt, a dózist vak elrendezésben 10 mg-ról 30 mg-ra vagy 30 mg-ról 40 mg-ra emelték, feltéve, hogy nem voltak tolerálhatósági problémák. A vizsgálat fő kezelési fázisának 7. és 9. hónapjában további dózismódosítás (legfeljebb a maximális 40 mg-ig) megengedett volt. Az elsődleges hatásossági végpont minden kezelési karon azoknak a betegeknél az aránya volt, akik 7 hónapos kezelés után a normálérték felső határánál nem magasabb átlagos 24 órás vizelet-szabadkortizolszintet értek el, tekintet nélkül a korábbi dózisemelésre. A másodlagos végpontok közé tartozott az alábbiakban bekövetkező, a kiindulási értékhez viszonyított változás: a 24 órás UFC-ben, plazma-ACTH-szintben, a szérumkortizolszintben, valamint a Cushing-kór okozta klinikai jelekben és tünetekben bekövetkező változás. Az összes elemzést a randomizált dóziscsoportok alapján végezték el.

Eredmények

A vizsgálat mindkét dóziscsoport esetén teljesítette az elsődleges hatásossági célt (a terápiás válaszarányra vonatkozó 95%-os CI alsó határa minden terápiás kar esetén $>15\%$). A 7. hónapban a szabad kortizol vizeletben mérhető átlagos szintjében bekövetkező választ a 10 mg-os és a 30 mg-os kezdő dózissal randomizált betegek sorrendben 41,9%-a, illetve 40,8%-a érte el. Azoknak a betegeknél az aránya, akiknél a szabad kortizol vizeletben mérhető átlagos szintje akár a normálérték felső határán vagy alatta volt, akár a vizsgálat megkezdésétől legalább 50%-kal csökkent, a 10 mg-os dóziscsoportban 50,0%, a 30 mg-os dóziscsoportban 56,6% volt (5. táblázat).

A Signifor-ral történő 1 hónapos kezelés után mindkét dóziscsoportban a szabad kortizol vizeletben mérhető átlagos szintjének csökkenését eredményezte, és ez az idő múlásával fennmaradt. Csökkenés volt kimutatható még a kiinduló pontban mért átlagos és medián mUFC-szintben (a szabad kortizol vizeletben mérhető átlagos szintje) bekövetkező teljes százalékos változásban a 7. és 12. hónapban. A szérumkortizol- és a plazma-ACTH-szintek csökkenését szintén észlelték a 7. és a 12. hónapban, minden dóziscsoport esetén.

5. táblázat Legfontosabb eredmények – a Cushing-kóros betegeknel végzett III. fázisú vizsgálat (intramuscularis alkalmazásra szolgáló készítmény)

	10 mg pazireotid N = 74	30 mg pazireotid N = 76
Betegek százalékos aránya		
mUFC \leq ULN a 7. hónapban (95%-os CI)*	41,9 (30,5, 53,9)	40,8 (29,7, 52,7)
mUFC \leq ULN és nincs korábbi dózisemelés a 7. hónapban (95%-os CI)	28,4 (18,5, 40,1)	31,6 (21,4, 43,3)
mUFC \leq ULN vagy \geq 50%-os csökkenés a kiindulási értékhez képest a 7. hónapban (95%-os CI)	50,0 (38,1, 61,9)	56,6 (44,7, 67,9)
Medián (min, max) % mUFC-változás a kiindulási értékhez képest a 7. hónapban	-47,9 (-94,2, 651,1)	-48,5 (-99,7, 181,7)
Medián (min, max) % mUFC-változás a kiindulási értékhez képest a 12. hónapban	-52,5 (-96,9, 332,8)	-51,9 (-98,7, 422,3)

* Elsődleges végpont az utolsó megfigyelés (LOCF; last observation carried forward) alapján mUFC: a szabad kortizol vizeletben mérhető átlagos szintje; ULN: a normálérték felső határa; CI: konfidenciaintervallum

A 7. hónapban mindkét dózis csoportban a szisztolés és diasztolés vérnyomás, valamint a testtömeg csökkenését figyelték meg. Az ezekben a paraméterekben bekövetkező teljes csökkenés jellemzően nagyobb azoknál a betegeknel, akik az a szabad kortizol vizeletben mérhető átlagos szintje tekintetében válaszreakciót mutattak. Hasonló tendenciát észleltek a 12. hónapban.

A 7. hónapban a legtöbb betegnél a Cushing-kór tüneteinek, mint például a hirsutismusnak, a striáknak, a véraláfutásoknak és az izomerőnek a javulását vagy stabilizálódását igazolták. A facialis rubor a betegek 43,5%-ánál (47/108) javult, és a betegek több mint egyharmadánál igazolták a supraclavicularis zsírpárna (34,3%) és a dorsalis zsírpárna javulását (34,6%). Hasonló eredményeket észleltek az 12. hónapban is.

Az egészséggel összefüggő életminőséget a betegség-specifikus, beteg által jelentett kimeneteli érték (CushingQoL) és az általános életminőség érték (SF-12v2 általános egészségi állapot felmérés) alapján értékelték. Mindkét dózis csoportban javulást észleltek mind a CushingQoL értékben, mind az SF-12v2 mentális komponens összefoglaló (MCS) értékében, de az SF-12v2 fizikai komponens összefoglaló (PCS) értékében nem.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Signifor vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől acromegáliában, és hypophysis eredetű gigantismusban, valamint a hypophysis-függő Cushing-kór, a hypophysis eredetű ACTH-túltermelés és a hypophysis-függő hyperadrenocorticismus esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az intramuscularisan alkalmazott pazireotid egy hosszú hatóanyag-felszabadulású mikroszemcséket tartalmazó gyógyszerforma. Egyetlen injekció után a plazma-pazireotid-koncentráció egy kezdeti, robbanásszerű felszabadulást mutat az injekció napján, amit a 2. és a 7. nap között egy csökkenés követ, majd a 21. nap körüli maximális koncentrációig egy lassú növekedés, a következő hetekben pedig egy lassú csökkenő fázis észlelhető, az adagolási forma polimer mátrixának terminális degradációs fázisával egyidejűleg.

Felszívódás

Az intramuscularisan alkalmazott pazireotid relatív biohasznosulása a subcutan alkalmazott pazireotidhoz képest teljes. A pazireotid abszolút biohasznosulását értékelő humán vizsgálatokat nem végeztek.

Eloszlás

Egészséges önkénteseknél az intramuscularisan alkalmazott pazireotid nagy látszólagos eloszlási térfogattal ($V_z/F > 100$ liter), kiterjedten eloszlik. A vér alakos elemei és a plazma közötti eloszlás független a koncentrációtól, és azt jelzi, hogy a pazireotid elsősorban a plazmában található (91%). A plazma fehérjekötődése közepes mértékű (88%), és a koncentrációtól független.

In vitro adatok alapján úgy tűnik, a pazireotid szubsztrátja az efflux-transzporter P-gp-nek (P-glikoprotein). *In vitro* adatok alapján a pazireotid nem szubsztrátja sem az efflux-transzporter BCRP-nek (breast cancer resistance protein – emlőrák-rezisztenciaprotein), sem az OCT1 (organic cation transporter 1 – szerveskation-transzporter 1), OATP (organic anion-transporting polypeptide – szervesanion-transzportáló polipeptid) 1B1, 1B3 vagy 2B1 influx-transzportereknek. A terápiás dóziszintek mellett a pazireotid nem inhibitora az UGT1A1-nek, OATP 1B1-nek vagy 1B3-nak, OAT1-nek vagy OAT3-nak, OCT1-nek vagy OCT2-nek, a P-gp-nek, BCRP-nek, MRP2-nek és a BSEP-nek sem.

Biotranszformáció

A pazireotid metabolikusan igen stabil, és *in vitro* adatok azt mutatják, hogy a pazireotid se nem szubsztrátja, se nem inhibitora vagy induktora a CYP450 enzimeknek. Egészséges önkénteseknél a pazireotid főként változatlan formában található meg a plazmában, a vizeletben és a székletben.

Elimináció

A pazireotid elsősorban hepaticus clearance (biliáris excretióval) útján eliminálódik, csekély renális részvétellel. Egy humán, felszívódásra, eloszlásra, metabolizmusra és exkrécióra vonatkozó (ADME-) vizsgálatban a subcutan adott radioaktív pazireotid-dózis 55,9±6,63%-a volt visszanyerhető az alkalmazást követő első 10 napban, ebből a radioaktivitás 48,3±8,16%-a a székletben és 7,63±2,03%-a a vizeletben volt.

Az intramuscularisan alkalmazott pazireotid látszólagos clearance-e (CL/F) egészséges önkénteseknél átlagosan 4,5–8,5 liter/óra. A populációs farmakokinetikai analízisek alapján a becsült látszólagos clearance (CL/F) megközelítőleg 4,8–6,5 liter/óra volt átlagos Cushing-kóros betegeknél, és körülbelül 5,6–8,2 liter/óra volt egy átlagos acromegaliás betegnél.

Linearitás és időfüggés

Az intramuscularisan alkalmazott pazireotid esetén a farmakokinetikai dinamikus egyensúlyi állapot három hónap után kerül eléérésre. Többszöri havi dózisok után az intramuscularisan alkalmazott pazireotid megközelítőleg a dózissal arányos farmakokinetikai expozíciókat mutat a 4 hetente adott 10 mg és 60 mg közötti dózistartományban.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők bevonásával nem végeztek vizsgálatokat.

Vesekárosodás

Embereknél a renális clearance kismértékben járul hozzá a pazireotid eliminációjához. Vesekárosodás esetén egyetlen, subcutan adott 900 mikrogrammos pazireotid-dózis klinikai vizsgálatában az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos fokú vesekárosodásnak vagy a végstádiumú vesebetegségnek (end stage

renal disease; ESRD) nem volt jelentős hatása a pazireotid teljes plazmaexpozíciójára. A szabad pazireotid plazmaexpozíciója ($AUC_{inf,u}$) vesekárosodás esetén a kontroll vizsgálati alanyoknál észlelhető képest megnövekedett (enyhe: 33%; közepesen súlyos: 25%; súlyos: 99%; ESRD: 143%).

Májkárosodás

Az intramuscularisan alkalmazott pazireotiddal májkárosodás esetén klinikai vizsgálatokat nem végeztek. Egy, májkárosodásban (Child-Pugh A, B és C stádium) szenvedő alanyok bevonásával, egyetlen, subcutan adott pazireotid dózissal végzett klinikai vizsgálatban statisztikailag szignifikáns különbségeket észleltek a közepesen súlyos és súlyos fokú májkárosodás esetén (Child-Pugh B és C stádium). Közepesen súlyos és súlyos fokú májkárosodás esetén az AUC_{inf} sorrendben 60%-kal és 79%-kal emelkedett, a C_{max} sorrendben 67%-kal és 69%-kal emelkedett, a CL/F pedig sorrendben 37%-kal és 44%-kal csökkent.

Idősek (≥ 65 év)

A betegek populációs farmakokinetikai analízisében az életkor nem jelentős kovariáns.

Demográfiai jellemzők

Az intramuscularisan alkalmazott pazireotid populációs farmakokinetikai analízisei arra utalnak, hogy a rassz nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket. A korábban gyógyszeres kezelést nem kapott betegekkel végzett vizsgálatban a farmakokinetikai expozíciók kismértékben összefüggést mutattak a testtömeggel, de a nem megfelelően kontrollált betegekkel végzett vizsgálatban nem. A korábban gyógyszeres kezelést nem kapott betegekkel és a nem megfelelően kontrollált betegekkel végzett vizsgálatban az acromegaliás nőbetegeknél sorrendben 32%-kal és 51%-kal magasabb volt az expozíció, mint a férfi betegeknél, de ezek az expozícióban mutatkozó különbségek a hatásossági és biztonságossági adatok alapján nem voltak klinikailag relevánsak.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – subcutan alkalmazott pazireotiddal végzett vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű biztonságossági adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Ezen kívül tolerálhatósági és ismételt dózistoxicitási vizsgálatokat végeztek az intramuscularisan alkalmazott pazireotiddal. Az ismételt toxicitási vizsgálatokban észlelt eredmények többsége reverzibilis volt, és a pazireotid farmakológiájának volt tulajdonítható. A nem klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

A subcutan alkalmazott pazireotid nem befolyásolta a hím patkányok fertilitását, de, amint az a pazireotid farmakológiájából várható, a nőstényeknél cikluszavarok vagy aciklicitás jelentkezett, és a corpus luteumok és az implantációs helyek száma lecsökkent. Patkányoknál és nyulaknál az anyai toxicitást okozó dózisok mellett embryotoxicitást észleltek, de teratogén potenciált nem mutattak ki. A patkányokkal végzett pre- és posztnatális vizsgálatban a pazireotidnak nem volt hatása a szülési fájdalmakra és az ellésre, de a fülkagyló elkülönülésének kismértékű késését, és az utódok csökkent testtömegét okozta.

Az állatkísérletekből rendelkezésre álló toxikológiai adatok a pazireotid anyatejbe történő kiválasztódását igazolták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

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

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

Oldószer

karmellóz-nátrium
mannit
poloxamer 188
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Por: hatóanyagot (pazireotid) tartalmazó, gumidugóval (klorobutil gumi) ellátott barnás injekciós üveg (üveg).

Oldószer: 2 ml oldószert tartalmazó színtelen, előretöltött fecskendő (üveg), elülső és dugattyú-dugóval (klorobutil gumi).

Egyszeri csomagolás (minden hatáserősség): minden egységcsomag egy tálcás buborékcsoomagolást tartalmaz egy injekciós készlettel (egy injekciós üveg és egy elkülönített, leforrasztott részben egy előretöltött fecskendő, egy injekciós üveg adapter és egy injekcióhoz való biztonsági-konstruktív injekciós tű).

Gyűjtőcsomagolás (csak a 40 mg-os és 60 mg-os hatáserősség): minden gyűjtőcsomagolás 3 köztes kartondobozt tartalmaz, mindegyikben egy injekciós készletet tartalmazó tálcás buborékcsoomagolást (egy injekciós üveg és egy külön leforrasztott részben egy előretöltött fecskendő, egy injekciós üveg adapter és egy biztonsági injekciós tű).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés vagy hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Signifor szuszpenziós injekció elkészítésének két kritikus lépése van. **Ezeknek a be nem tartása azt eredményezheti, hogy nem tudja az injekciót a megfelelő módon beadni.**

- **Hagyni kell, hogy az injekciós készlet szobahőmérsékletűre melegedjen.** Vegye ki az injekciós készletet a hűtőszekrényből, és hagyja a szuszpenziós injekció elkészítése előtt a készletet legalább 30 percig szobahőmérsékleten állni, de ez ne legyen hosszabb, mint 24 óra.
- Az oldószer hozzáadása után **rázza közepesen erősen az injekciós üveget** legalább 30 másodpercig, **amíg egyenletes szuszpenzió nem alakul ki.**

Az injekciós készlet tartalma:

- a Egy injekciós üveg, ami a port tartalmazza
- b Egy előretöltött fecskendő, ami az oldószert tartalmazza
- c Egy injekciós üveg adapter, a szuszpenziós injekció elkészítéséhez
- d Egy biztonsági injekciós tű (20G × 1,5")

A Signifor por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz mély, intramuscularis injekció formájában történő

beadása előtt a szuszpenziós injekció megfelelő elkészítésének biztosítása érdekében gondosan kövesse az alábbi utasításokat.

A Signifor szuszpenziót csak közvetlenül a beadás előtt szabad elkészíteni.

A Signifor-t csak képzett egészségügyi szakember adhatja be.

Kérjük, a Signifor mély, intramuscularis injekció elkészítése során tartsa be az alábbi utasításokat:

1. Vegye ki a Signifor injekciós készletet a hűtőszekrényből. **FIGYELEM: lényeges, hogy a szuszpenziós injekció elkészítését csak azután szabad elkezdni, miután az injekciós készlet elérte a szobahőmérsékletet. Hagyja a szuszpenziós injekció elkészítése előtt a készletet legalább 30 percig szobahőmérsékleten állni, de ez ne legyen hosszabb, mint 24 óra.** Ha nem kerül 24 órán belül felhasználásra, az injekciós készlet visszarakható a hűtőszekrénybe.
2. Távolítsa el a műanyag kupakot az injekciós üvegről, és egy alkoholos törlővel tisztítsa meg az injekciós üveg gumidugóját.
3. Távolítsa el a fedő fóliát az injekciós üveg adapter csomagolásáról, de NE vegye ki az injekciós üveg adaptert a csomagolásából.
4. Az injekciós üveg adapter csomagolását fogva helyezze az injekciós üveg adaptert az injekciós üveg tetejére, és nyomja teljesen le, amíg a helyére nem pattan, amit egy „kattanás” jelez.
5. Függetlenül emelje le az injekciós üveg adatterről a csomagolást.
6. Távolítsa el a kupakot az oldószerrel előretöltött fecskendőről, és **csavarja** rá a fecskendőt az injekciós üveg adapterre.
7. Lassan nyomja be teljesen a dugattyút, hogy az összes oldószert bejuttassa az injekciós üvegbe.
8. **FIGYELEM:** Tartsa a dugattyút benyomva, és **közepesen erősen** rázza az injekciós üveget **legalább 30 másodpercig, így a por tökéletesen szuszpendálódik. Ha a por nem szuszpendálódott tökéletesen, akkor újabb 30 másodpercig ismétlje meg a közepesen erős rázást.**
9. Fordítsa fejjel lefelé a fecskendőt és az injekciós üveget, **lassan** húzza vissza a dugattyút, és az injekciós üveg teljes tartalmát szívja fel a fecskendőbe.
10. Csavarja le a fecskendőt az injekciós üveg adatterről.
11. Csavarja rá a fecskendőre a biztonsági injekciós tűt.
12. Egyenesen húzza le a tűről a védőkupakot. Az üledékképződés elkerülése érdekében óvatosan felrázhatja a fecskendőt, hogy megmaradjon az egyöntetű szuszpenzió. Az összes látható buborék eltávolításához óvatosan ütögesse meg a fecskendőt, és nyomja ki azokat a fecskendőből. A kész Signifor szuszpenziós injekció most készen áll az **azonnali** beadásra.
13. A Signifor-t csak mély, intramuscularis injekció formájában szabad beadni. Egy alkoholos törlővel készítse elő az injekció beadási helyét. A tűt a bőrrel 90°-os szöget bezárva, teljes hosszában szúrja be a jobb vagy a bal farizomba. Lassan húzza vissza a dugattyút, hogy ellenőrizze, nem szúrt át eret (ha átszúrt egy eret, változtasson a tű helyzetén). Lassan nyomja be a dugattyút, amíg a fecskendő ki nem ürül. Húzza ki a tűt az injekció beadási helyéről, és aktiválja a biztonsági tűvédőt.
14. A két bemutatott módszer valamelyikével aktiválja a tűt befedő biztonsági tűvédőt:
 - vagy nyomja hozzá a biztonsági tűvédő csuklós részét egy kemény felülethez,
 - vagy az ujjával nyomja előre a csuklós részt.Egy hallható „kattanás” jelzi, hogy megfelelő módon működésbe lépett. Azonnal dobja ki a fecskendőt (egy, az éles eszközök tárolására szolgáló tartályba).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Signifor 10 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
EU/1/12/753/016-017

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. április 24.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. november 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Signifor 0,3 mg oldatos injekció
pazireotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml oldatos injekció 0,3 mg pazireotidot tartalmaz (pazireotid-diaszpartát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: Mannit, borkősav, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

6 db ampulla

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/753/001 6 db ampulla

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Signifor 0,3 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Signifor 0,3 mg oldatos injekció
pazireotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml oldatos injekció 0,3 mg pazireotidot tartalmaz (pazireotid-diaszpartát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: Mannit, borkősav, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

6 db ampulla. Gyűjtőcsomagolás összetevője. Külön-külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/753/002	18 db ampulla (3×6)
EU/1/12/753/003	30 db ampulla (5×6)
EU/1/12/753/004	60 db ampulla (10×6)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Signifor 0,3 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Signifor 0,3 mg oldatos injekció
pazireotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml oldatos injekció 0,3 mg pazireotidot tartalmaz (pazireotid-diaszpartát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: Mannit, borkősav, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Gyűjtőcsomagolás: 18 db (3 darab 6 ampullás kiszerezés) ampulla.

Gyűjtőcsomagolás: 30 db (5 darab 6 ampullás kiszerezés) ampulla.

Gyűjtőcsomagolás: 60 db (10 darab 6 ampullás kiszerezés) ampulla.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/753/002	18 db ampulla (3×6)
EU/1/12/753/003	30 db ampulla (5×6)
EU/1/12/753/004	60 db ampulla (10×6)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Signifor 0,3 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AMPULLA CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Signifor 0,3 mg injekció
pazireotid
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Signifor 0,6 mg oldatos injekció
pazireotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml oldatos injekció 0,6 mg pazireotidot tartalmaz (pazireotid-diaszpartát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: Mannit, borkősav, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

6 db ampulla

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/753/005 6 db ampulla

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Signifor 0,6 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Signifor 0,6 mg oldatos injekció
pazireotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml oldatos injekció 0,6 mg pazireotidot tartalmaz (pazireotid-diaszpartát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: Mannit, borkősav, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

6 db ampulla. Gyűjtőcsomagolás összetevője. Külön-külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/753/006	18 db ampulla (3×6)
EU/1/12/753/007	30 db ampulla (5×6)
EU/1/12/753/008	60 db ampulla (10×6)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Signifor 0,6 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Signifor 0,6 mg oldatos injekció
pazireotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml oldatos injekció 0,6 mg pazireotidot tartalmaz (pazireotid-diaszpartát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: Mannit, borkősav, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Gyűjtőcsomagolás: 18 db (3 darab 6 ampullás kiszerezés) ampulla.

Gyűjtőcsomagolás: 30 db (5 darab 6 ampullás kiszerezés) ampulla.

Gyűjtőcsomagolás: 60 db (10 darab 6 ampullás kiszerezés) ampulla.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/753/006	18 db ampulla (3×6)
EU/1/12/753/007	30 db ampulla (5×6)
EU/1/12/753/008	60 db ampulla (10×6)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Signifor 0,6 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AMPULLA CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Signifor 0,6 mg injekció
pazireotid
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Signifor 0,9 mg oldatos injekció
pazireotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml oldatos injekció 0,9 mg pazireotidot tartalmaz (pazireotid-diaszpartát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: Mannit, borkősav, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

6 db ampulla

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/753/009 6 db ampulla

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Signifor 0,9 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Signifor 0,9 mg oldatos injekció
pazireotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml oldatos injekció 0,9 mg pazireotidot tartalmaz (pazireotid-diaszpartát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: Mannit, borkősav, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

6 db ampulla. Gyűjtőcsomagolás összetevője. Külön-külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/753/010	18 db ampulla (3×6)
EU/1/12/753/011	30 db ampulla (5×6)
EU/1/12/753/012	60 db ampulla (10×6)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Signifor 0,9 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Signifor 0,9 mg oldatos injekció
pazireotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml oldatos injekció 0,9 mg pazireotidot tartalmaz (pazireotid-diaszpartát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: Mannit, borkősav, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Gyűjtőcsomagolás: 18 db (3 darab 6 ampullás kiszerezés) ampulla.

Gyűjtőcsomagolás: 30 db (5 darab 6 ampullás kiszerezés) ampulla.

Gyűjtőcsomagolás: 60 db (10 darab 6 ampullás kiszerezés) ampulla.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/753/010	18 db ampulla (3×6)
EU/1/12/753/011	30 db ampulla (5×6)
EU/1/12/753/012	60 db ampulla (10×6)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Signifor 0,9 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AMPULLA CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Signifor 0,9 mg injekció
pazireotid
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Signifor 10 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
pazireotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg pazireotid injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még:

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

Oldószer: karmellóz-nátrium, mannit, poloxamer 188, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz

1 port tartalmazó injekciós üveg
1 db, 2 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő
1 biztonsági-konstrukciós tű
1 injekciós üveg adapter

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intramuscularis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/753/018

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Signifor 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Signifor 10 mg por injekcióhoz
pazireotid
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Signifor oldószer

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Signifor 20 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
pazireotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg pazireotid injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még:

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

Oldószer: karmellóz-nátrium, mannit, poloxamer 188, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz

1 port tartalmazó injekciós üveg
1 db, 2 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő
1 biztonsági-konstrukciós tű
1 injekciós üveg adapter

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intramuscularis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/753/013

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Signifor 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Signifor 20 mg por injekcióhoz
pazireotid
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

20 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Signifor oldószer

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Signifor 30 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
pazireotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg pazireotid injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még:

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

Oldószer: karmellóz-nátrium, mannit, poloxamer 188, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz

1 port tartalmazó injekciós üveg
1 db, 2 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő
1 biztonsági-konstrukciós tű
1 injekciós üveg adapter

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intramuscularis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/753/019

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Signifor 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Signifor 30 mg por injekcióhoz
pazireotid
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Signifor oldószer

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Signifor 40 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
pazireotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg pazireotid injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még:

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

Oldószer: karmellóz-nátrium, mannit, poloxamer 188, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz

1 port tartalmazó injekciós üveg
1 db, 2 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő
1 biztonsági-konstrukciós tű
1 injekciós üveg adapter

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intramuscularis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/753/014

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Signifor 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Signifor 40 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
pazireotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg pazireotid injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még:

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

Oldószer: karmellóz-nátrium, mannit, poloxamer 188, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz

1 port tartalmazó injekciós üveg + 1 db, 2 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő +

1 biztonsági-konstrukciós tű + 1 injekciós üveg adapter.

Gyűjtőcsomagolás összetevője. Külön-külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intramuscularis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/753/015

3 köztes kartondobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolás

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Signifor 40 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Signifor 40 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
pazireotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg pazireotid injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még:

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

Oldószer: karmellóz-nátrium, mannit, poloxamer 188, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz

Gyűjtőcsomagolás: 1 injekciós készlet, 3 darabos csomagolás

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intramuscularis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/753/015

3 köztes kartondobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolás

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Signifor 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Signifor 40 mg por injekcióhoz
pazireotid
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Signifor oldószer

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Signifor 60 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
pazireotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg pazireotid injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még:

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

Oldószer: karmellóz-nátrium, mannit, poloxamer 188, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz

1 port tartalmazó injekciós üveg
1 db, 2 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő
1 biztonsági-konstrukciós tű
1 injekciós üveg adapter

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intramuscularis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/753/016

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Signifor 60 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Signifor 60 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
pazireotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg pazireotid injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még:

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

Oldószer: karmellóz-nátrium, mannit, poloxamer 188, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz

1 port tartalmazó injekciós üveg + 1 db, 2 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő +

1 biztonsági-konstrukciós tű + 1 injekciós üveg adapter.

Gyűjtőcsomagolás összetevője. Külön-külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intramuscularis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/753/017

3 köztes kartondobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolás

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Signifor 60 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Signifor 60 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
pazireotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg pazireotid injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még:

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

Oldószer: karmellóz-nátrium, mannit, poloxamer 188, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz

Gyűjtőcsomagolás: 1 injekciós készlet, 3 darabos csomagolás

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intramuscularis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/753/017

3 köztes kartondobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolás

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Signifor 60 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Signifor 60 mg por injekcióhoz
pazireotid
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

60 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Signifor oldószer

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Signifor 0,3 mg oldatos injekció
Signifor 0,6 mg oldatos injekció
Signifor 0,9 mg oldatos injekció
pazireotid

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Signifor és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Signifor alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Signifor-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Signifor-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Signifor és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Signifor egy olyan gyógyszer, ami egy pazireotid nevű hatóanyagot tartalmaz. A Cushing-kór kezelésére alkalmazzák olyan felnőtteknél, akiknél a műtét nem jön szóba, vagy akiknél a műtét sikertelen volt.

A Cushing-kórt az agyalapi mirigy (az agy alapján lévő mirigy) megnagyobbodása okozza, amit hipofízis adenómának neveznek. Ennek következtében a szervezet túl sok úgynevezett mellékvesekéreg-serkentő hormont (adrenokortikotróp hormon – ACTH) termel, ami viszont egy másik, kortizolnak nevezett hormon túltermelődését eredményezi.

Az emberi szervezet természetesen is előállít egy szomatosztatinnak nevezett vegyületet, ami gátolja bizonyos hormonok, köztük az ACTH termelődését. A pazireotid nagyon hasonló módon hat, mint a szomatosztatin. Így a Signifor képes gátolni az ACTH termelődését, ami segíti a kortizol-túltermelődés gátlását és javítja a Cushing-kór tüneteit.

Ha bármilyen további kérdése van a Signifor működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók a Signifor alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Signifor-t:

- ha allergiás a pazireotidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos májproblémái vannak.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Signifor alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha éppen az alábbi állapotok valamelyikében szenved vagy valaha abban szenvedett:

- vércukorszint-problémák, akár túl magas (mint magas vércukorszint/cukorbetegség esetén), akár túl alacsony az (hipoglikémia),
- szívbetegségek, mint például egy nemrégiben lezajlott szívroham, pangásos szívelégtelenség (a szívbetegségnek egy olyan fajtája, amikor a szív nem tud elegendő vért pumpálni a szervezetbe) vagy hirtelen kialakuló és nyomó jellegű mellkasi fájdalom (rendszerint nyomásként, nehézség érzéseként, szorításként, összenyomásként vagy fájdalomként jelentkező érzés a mellkasban),
- szívritmuszavar, mint például a szabálytalan szívverés vagy a kóros elektromos jel, amit a QT-távolság megnyúlásának vagy megnyúlt QT-nek neveznek,
- alacsony kálium- vagy magnéziumszint a vérben,
- epekövek.

A Signifor-kezelés alatt

- A Signifor szabályozza a kortizol túlermelődését. A hatás lehet túl erős, és a kortizol hiányával járó jeleket és tüneteket észlelhet, mint például a túlzott gyengeség, fáradtság, testtömegcsökkenés, hányinger, hányás vagy alacsony vérnyomás. Ha ez előfordul, azonnal szóljon kezelőorvosának.
- A Signifor-tól megemelkedhet a vércukorszintje. Lehet, hogy kezelőorvosa ellenőrizni akarja a vércukorszintjét, és cukorbetegség elleni kezelést kezd el, vagy módosítja az Ön cukorbetegség elleni gyógyszerének az adagját.
- A Signifor lassíthatja a szívverését. Lehet, hogy kezelőorvosa ellenőrizni akarja a szívverésszámát egy, a szív elektromos tevékenységét vizsgáló készülékkel (EKG vagy elektrokardiogram). Ha szívbetegség kezelésére való gyógyszert alkalmaz, lehet, hogy kezelőorvosának annak adagolását is módosítania kell.
- Lehet, hogy kezelőorvosa rendszeres időközönként ellenőrizni fogja az Ön epehólyagját, valamint májenzimeinek és az agyalapi mirigye által termelt hormonjainak szintjeit is, mivel ez a gyógyszer mindezekre hatással lehet.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 18 éves kor alatti gyermekeknek és serdülőknek, mert ebben a korcsoportban nem állnak rendelkezésre adatok.

Egyéb gyógyszerek és a Signifor

A Signifor befolyásolhatja néhány más gyógyszer hatását. Ha a Signifor-ral egyidőben más gyógyszereket is alkalmaz (beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is), akkor előfordulhat, hogy kezelőorvosának körültekintőbben kell ellenőriznie az Ön szívét, vagy meg kell változtatnia a Signifor vagy a többi gyógyszer adagját. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen abban az esetben beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:

- a szívritmuszavar kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például dizopiramidot, prokainamidot, kinidint, szotalolt, dofetilidet, ibutilidet, amiodaront vagy dronedaront tartalmazó gyógyszerek.
- a baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek (szájon át szedett: klaritromicin, moxifloxacin; injekcióban adott: eritromicin, pentamidin).
- a gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek (ketokonazol, kivéve a sampont).
- bizonyos pszichiátriai betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek (klórpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amiszulprid, szertindol, metadon).
- a szénanátha és más allergiák kezelésére alkalmazott gyógyszerek (terfenadin, asztemizol, mizolasztin).
- a malária megelőzésére vagy kezelésére alkalmazott gyógyszerek (klorokin, halofantrin, lumefantrin).
- a vérnyomás beállítására alkalmazott gyógyszerek, mint például:
 - béta-blokkolók (metoprolol, karteolol, propranolol, szotalol),
 - kalciumcsatorna-blokkolók (bepridil, verapamil, diltiazem),

- kolinészteráz-gátlók (rivasztigmin, fizosztigmin).
- a szervezet elektrolit-egyensúlyának (kálium-, magnéziumszint) szabályozására szolgáló gyógyszerek.

Különösen fontos, hogy az alábbi gyógyszerek mindegyikét megemlítsük:

- ciklosporin (szervátültetés esetén alkalmazzák, az immunrendszer működésének csökkentésére).
- a túlságosan magas vércukorszint (mint cukorbetegség esetén) vagy a túl alacsony vércukorszint (hipoglikémia) kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például:
 - inzulin,
 - metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid (cukorbetegség elleni gyógyszerek).

Terhesség, szoptatás és termékenység

Bármilyen gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- A Signifor-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van. Ha terhes, vagy ha úgy véli, hogy terhes lehet, fontos, hogy szóljon kezelőorvosának, aki megbeszéli majd Önnel, hogy a terhessége alatt alkalmazhatja-e a Signifor-t.
- A Signifor alkalmazása alatt nem szoptathat. Nem ismert, hogy a Signifor bejut-e az anyatejbe.
- Ha Ön szexuálisan aktív nő, a kezelés alatt egy hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Mielőtt ezt a gyógyszert elkezdene alkalmazni, kérdezze meg kezelőorvosát a fogamzásgátlás szükségességéről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Signifor kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel a Signifor alkalmazása közben tapasztalt mellékhatások némelyike, mint a szédülés, fejfájás és fáradékonyság csökkenthetik az Ön biztonságos gépjárművezetéshez és gépkezeléshez szükséges képességeit.

Fontos információk a Signifor egyes összetevőiről

A Signifor kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Signifor-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a gyógyszer ampullában, azaz egy kis üvegtartályban található.

Mennyi Signifor-t kell alkalmazni?

A készítmény ajánlott adagja naponta kétszer egy 0,6 mg-os Signifor ampulla. Ha minden nap ugyanabban az időpontban alkalmazza a Signifor-t, az segít, hogy eszébe jusson alkalmazni a gyógyszert. Miután elkezdte a kezelést, kezelőorvosa úgy is dönthet, hogy naponta kétszer egy 0,9 mg-os Signifor ampullára emeli az adagját.

Ha mellékhatások jelentkeznek, kezelőorvosa átmenetileg injekciónként 0,3 mg-mal csökkenti az Ön adagját.

Ha a Signifor-kezelés elkezdése előtt májbetegsége van, lehet, hogy kezelőorvosa naponta kétszer egy ampulla Signifor 0,3 mg-os adaggal akarja elkezdni a kezelését.

A Signifor ampullák különböző hatáserősségekben (0,3 mg, 0,6 mg and 0,9 mg) kaphatók, hogy megfeleljenek annak az adott adagnak, amit a kezelőorvosa felírt Önnek.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy hogyan reagál a Signifor-kezelésre, és eldönti, melyik adag a legmegfelelőbb az Ön számára.

Hogyan kell a Signifor-t alkalmazni?

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megtanítja majd Önt, hogy hogyan adja be saját magának a Signifor-t. A betegtájékoztató végén lévő utasításokat is el kell olvasnia. További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.

A Signifor bőr alá történő (szubkután) beadásra való. Ez azt jelenti, hogy egy rövid tűvel közvetlenül a bőr alatt lévő zsírszövetbe kerül beadásra. A combok és a hasfal megfelelő területek az injekció bőr alá történő beadására. A fájdalom és a bőrirritáció elkerülése érdekében minden egyes injekció beadásához válasszon egy, az előzőtől eltérő helyet. Szintén kerülnie kell az injekció olyan helyekre történő beadását, amelyek fájdalmasak vagy ahol a bőr irritált.

Ne alkalmazza a Signifor-t, ha azt veszi észre, hogy az oldat nem tiszta vagy részecskéket tartalmaz. Az oldatnak látható részecskéktől mentesnek, tisztának és szintelennek kell lennie.

Mennyi ideig kell a Signifor-t alkalmazni?

Addig kell folytatnia a Signifor alkalmazását, amíg kezelőorvosa mondja Önnek.

Ha az előírtnál több Signifor-t alkalmazott

Ha véletlenül a kezelőorvos által előírtnál több Signifor-t alkalmazott, azonnal forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Signifor-t

Ne adjon be kétszeres Signifor-adagot a kihagyott adag pótlására. Ha elfelejtett beadni egy Signifor-adagot, egyszerűen csak adja be a következő adagot a tervezett időben.

Ha idő előtt abbahagyja a Signifor alkalmazását

Ha abbahagyja a Signifor-kezelést, akkor a kortizolszintje újra megnőhet, és a tünetei visszatérhetnek. Ezért ne hagyja abba a Signifor alkalmazását, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak bármelyikét tapasztalja:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- A vércukorszint megváltozása. Túlzott szomjúságot, nagy mennyiségű vizeletürítést, fogyással járó fokozott étvágyat, fáradtságot, hányingert, hányást, hasi fájdalmat észlelhet.
- Epekövek és kapcsolódó szövődmények. Lázat, hidegrázást, a bőr vagy a szem besárgulását, hirtelen kialakuló hátfájást vagy jobb oldali hasi fájdalmat érezhet.
- Túlzott fáradtság.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Alacsony kortizolszint. Túlzott gyengeséget, fáradtságot, fogyást, hányingert, hányást és alacsony vérnyomást észlelhet.
- Lassú szívverés.
- Alacsony vérnyomás. Érezhet szédülést, szédülékenységet és felálláskor tapasztalt szédülést vagy ájulást.
- Epefolyási problémák (kolesztázis). A bőr besárgulását, sötét vizeletet, világos székletet és viszketést észlelhet.

- Epehólyag-gyulladás (kolecisztitisz).

A Signifor egyéb mellékhatásai:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Hasmenés
- Hányinger
- Hasi fájdalom
- Az injekció beadási helyén kialakuló fájdalom

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- A QT-távolság megnyúlása (a szívében keletkező kóros elektromos jel, ami vizsgálatok során észlelhető)
- Étvágytalanság
- Hányás
- Fejfájás
- Szédülés
- Hajhullás
- Viszketés (pruritusz)
- Izomfájdalom (mialgia)
- Ízületi fájdalom (artralgia)
- A máj működését jelző vizsgálatok kóros eredményei
- A hasnyálmirigy működését jelző vizsgálatok kóros eredményei
- Kóros véralvadási jellemzők

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- A vörösvértestek alacsony száma (vérszegénység)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg)

- A ketontestek (a máj által termelt anyagok egyik típusa) emelkedett szintje a vizeletben vagy a vérben (diabéteszes ketoacidózis) a vércukorszint emelkedésének szövődményeként. Édeskés lehelletet, légzési nehézséget és zavartságot is tapasztalhat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Signifor-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- Az ampulla címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP/Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Signifor?

- A készítmény hatóanyaga a pazireotid.

Signifor 0,3 mg: Egy 1 ml-es ampullában lévő oldat 0,3 mg pazireotidot tartalmaz (pazireotid-diaszpartát formájában).

Signifor 0,6 mg: Egy 1 ml-es ampullában lévő oldat 0,6 mg pazireotidot tartalmaz (pazireotid-diaszpartát formájában).

Signifor 0,9 mg: Egy 1 ml-es ampullában lévő oldat 0,9 mg pazireotidot tartalmaz (pazireotid-diaszpartát formájában).

- Egyéb összetevők a mannit, a borkősav, a nátrium-hidroxid és az injekcióhoz való víz.

Milyen a Signifor külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Signifor oldatos injekció egy ampullában lévő tiszta, színtelen oldat. Minden ampulla 1 ml oldatos injekciót tartalmaz.

A Signifor csomagolása 6 ampullát tartalmaz, vagy gyűjtőcsomagolása 18 (3 darab 6 ampullás kiszerezés), 30 (5 darab 6 ampullás kiszerezés) vagy 60 (10 darab 6 ampullás kiszerezés) ampullát tartalmaz.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik hatáserősség vagy kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Recordati Rare Diseases

Immeuble Le Wilson

70 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

Gyártó

Recordati Rare Diseases

Immeuble Le Wilson

70 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30 rue des Peupliers

92000 Nanterre

France

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Švedija

България

Recordati Rare Diseases

Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58

Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Belgique/Belgien

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Recordati Rare Diseases

Τηλ : +33 1 47 73 64 58

Γαλλία

Sverige

Recordati AB.

Tel : +46 8 545 80 230

Latvija

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Rare Diseases UK Ltd.

Tel: +44 (0)1491 414333

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A SIGNIFOR OLDATOS INJEKCIÓ ALKALMAZÁSI UTASÍTÁSA

Ez a gyógyszer ampullában, egy kis üveg tartályban található. A Signifor-t steril, egyszer használatos fecskendőket és injekciós tűket alkalmazva kell beadni.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megtanítja majd Önt, hogy hogyan alkalmazza a Signifor ampullákat. Az ampulla alkalmazása előtt azonban kérjük, figyelmesen olvassa el az alábbi információkat. Ha nem biztos abban, hogy hogyan adja be saját magának az injekciót, vagy ha bármilyen kérdése van, kérjük, forduljon segítségért kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Az injekció egyaránt elkészíthető úgy, hogy az oldat felszívására és injektálására két különböző tűt, vagy mindkét lépésre egyetlen rövid, vékony injekciós tűt alkalmaz. A helyi klinikai gyakorlatnak megfelelően kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmondja Önnek, hogy melyik módszert alkalmazza. Kérjük, kövesse utasításait.

A Signifor ampullákat a dobozon felsorolt tárolási előírásoknak megfelelően tárolja.

Fontos biztonsági információk

Figyelmeztetés: Az ampullák gyermekektől elzárva tartandók!

Mire van szükségem?

Ahhoz, hogy beadja saját magának az injekciót, a következőkre lesz szüksége:

1. Egy Signifor ampulla
2. Alkoholos vagy más, hasonló törlők
3. Egy steril fecskendő
4. Egy hosszú, vastag, tompa végű, steril tű az oldat felszívására (kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmondja Önnek, ha erre szükség van)
5. Egy rövid, vékony, steril tű
6. Egy, az éles eszközök tárolására szolgáló tartály, vagy más merev falú, zárt szemégyűjtő tartály

Az injekció beadási helye

Az injekció beadási helye az a terület a testén, ahová be fogja magának adni az injekciót. A Signifor bőr alá történő (szubkután) beadásra való. Ez azt jelenti, hogy egy rövid tűvel közvetlenül a bőr alatt lévő zsírszövetbe kerül beadásra. A combok és a hasfal jó területek az injekció bőr alá történő beadására. A fájdalom és a bőrirritáció elkerülése érdekében minden egyes injekció beadásához válasszon egy, az előzőtől eltérő helyet. Szintén kerülnie kell az injekció olyan helyekre történő beadását, amelyek fájdalmasak vagy ahol a bőr irritált.

Előkészületek

Ha felkészült arra, hogy beadja magának az injekciót, pontosan kövesse az alábbi lépéseket:

- Szappannal és vízzel alaposan mosson kezét.
- Minden alkalommal, amikor egy injekciót ad be magának, használjon új, egyszer használatos tűket és fecskendőket. A fecskendőket és a tűket csak egyszer használja! **Soha** nem használjon mással közös tűket és fecskendőket!
- Vegye ki az ampullát a dobozból.
- Vizsgálja meg az ampullát. **NE HASZNÁLJA**, ha az törött vagy a folyadék zavarosnak látszik vagy részecskéket tartalmaz. Ezekben az esetekben a teljes csomagolást vigye vissza a gyógyszertárba.

A helyi diszkomfort csökkentése érdekében javasolt, hogy a beadása előtt az oldat szobahőmérsékletű legyen.

Az ampullákat csak a beadás előtt szabad felnyitni, és minden fel nem használt részt ki kell dobni.

Ellenőrizze a lejáratit időt és az adagot

Ellenőrizze az ampulla címkéjén feltüntetett lejáratit időt (EXP), és ellenőrizze, hogy az ampulla azt az adagot tartalmazza-e, amit a kezelőorvosa felírt Önnek.

NE HASZNÁLJA, ha a gyógyszer lejárt vagy ha az adag nem megfelelő. Mindkét esetben a teljes csomagolást vigye vissza a gyógyszerárba.

Hogyan kell a Signifor injekciót beadni?



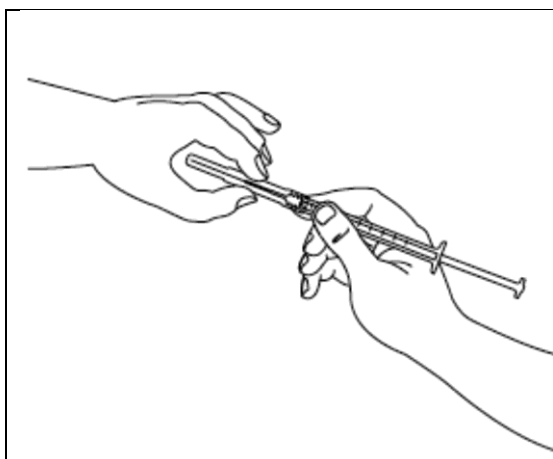
1. lépés:

A Signifor oldatos injekció egy letörhető végű ampullába van töltve. A tetőrészen található színes pont jelzi a törési pontot az ampulla nyakán. Annak érdekében, hogy ne maradjon folyadék a tetőrészen, gyengén kocogtassa meg ujjával az ampullát.



2. lépés:

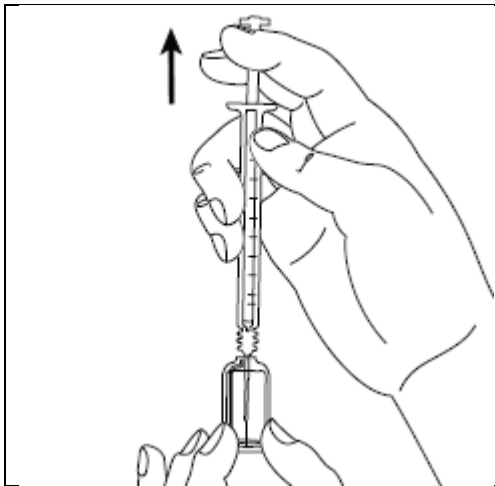
Javasolt eljárás: tartsa az ampullát fejjel felfelé úgy, hogy a színes pont az Öntől távolosó részen legyen. Az ampulla törzsét tartsa egy kézzel. A hüvelykujjait a nyak felett és alatt egymás felé tartva törje le az ampulla fejét a törési pontnál. Ha az ampulla nyitva van, állítsa fejjel felfelé egy tiszta, sík felületre.



3. lépés:

Fogja a steril fecskendőt, és csatlakoztassa hozzá a tűt. Ha Ön azt az utasítást kapta, hogy kettő tűt használjon, ehhez a lépéshez használja a hosszú, vastag, tompa végűt.

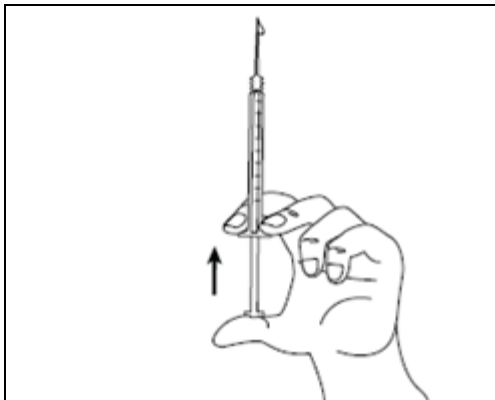
Mielőtt továbbmegy a 4. lépésre, tisztítsa meg az injekció beadására kiválasztott helyet egy alkoholos törlővel.



4. lépés:

Vegye le a tűről a tűvédőt. Vezesse a tűt az ampullába, és húzza ki a dugattyút, hogy az ampulla teljes tartalmát felszívja a fecskendőbe.

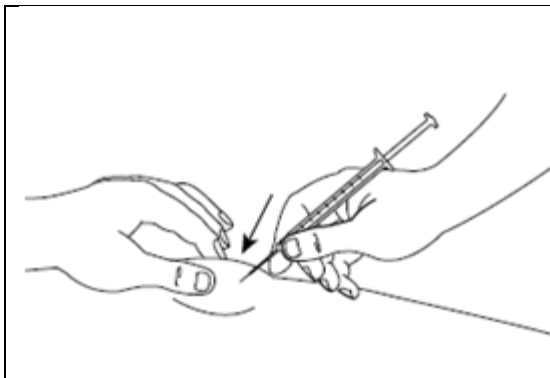
Ha Ön azt az utasítást kapta, hogy kettő tűt használjon, most ki kell cserélnie a hosszú tűt a rövidre.



5. lépés:

Tartsa a fecskendőt az egyik kezében a két ujj között, a hüvelykujja legyen a dugattyú végén. Kocogtassa meg a fecskendőt az ujjával, hogy megszabaduljon a levegőbuborékoktól. Annak érdekében, hogy ne maradjon légbuborék a fecskendőben, nyomja be addig a dugattyút, amíg az első csepp megjelenik a tű hegyén.

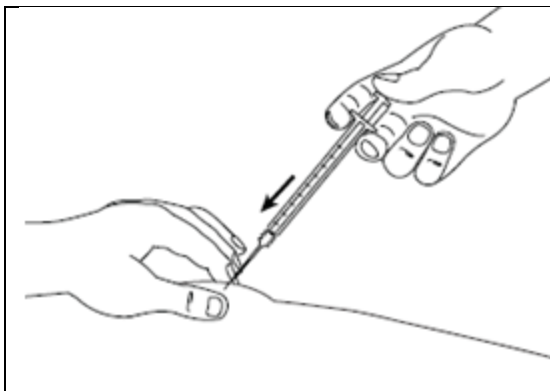
Ne érjen hozzá a tűvel semmihez! Most készen áll az injekció beadására.



6. lépés:

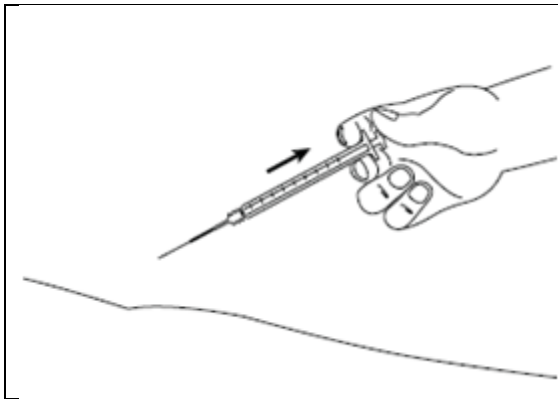
Óvatosan csípje össze a bőrt az injekció beadása helyén, és a tűt, körülbelül 45 fokos szögben tartva (ahogy az a képen látható), szúrja azt be az injekció beadási helyébe.

Kissé húzza vissza a dugattyút, hogy leellenőrizze, nem szúrt-e meg egy eret. Ha vért lát a fecskendőben, először húzza ki a tűt a bőrből, majd cserélje ki a rövid tűt egy újra, és szúrja azt egy másik helyre.



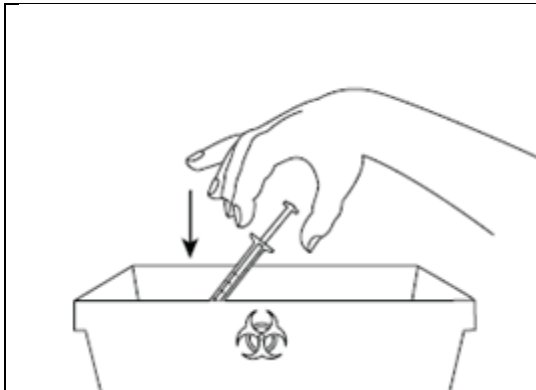
7. lépés:

A bőrt folyamatosan összecsapva tartva, lassan nyomja be teljesen a dugattyút, amíg az összes oldatot be nem fecskendezi. Tartsa a dugattyút benyomva, és tartsa helyén a fecskendőt 5 másodpercig.



8. lépés:

Lassan engedje el a bőrredőt, és óvatosan húzza ki a tűt. Tegye vissza a tűvédőt a tűre.



9. lépés:

Azonnal dobja el a használt fecskendőt és tűt egy, az éles eszközök tárolására szolgáló tartályba, vagy más merev falú, zárt hulladékgyűjtő tartályba. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Signifor 10 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
Signifor 20 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
Signifor 30 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
Signifor 40 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
Signifor 60 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz
pazireotid

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Signifor és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Signifor alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Signifor-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Signifor-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Signifor és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Signifor egy olyan gyógyszer, ami egy pazireotid nevű hatóanyagot tartalmaz. Az akromegália kezelésére alkalmazzák felnőtt betegeknel. A Cushing-kór kezelésére is alkalmazzák olyan felnőtteknél, akiknél a műtét nem jön szóba, vagy akiknél a műtét sikertelen volt.

Akromegália

Az akromegáliát egy hipofízis-adenomának nevezett daganat okozza, ami az agy alapon található agyalapi mirigyben fejlődik ki. Az adenoma fokozza a szervezetben azon hormonok termelését, amelyek szabályozzák a szövetek, szervek és csontok növekedését, ami a csontok és szövetek méretének növekedését eredményezi, különösen a kezek és a lábak esetén.

A Signifor csökkenti ezeknek a hormonoknak a termelődését, és valószínűleg az adenoma méretét is. Ennek következtében csökkenti az akromegália tüneteit, így a fejfájást, a fokozott verítékezést, a kezek és a lábfejek zsibbadását, a fáradtságot és az ízületi fájdalmakat.

Cushing-kór

A Cushing-kórt az agyalapi mirigy (az agy alapján lévő mirigy) megnagyobbodása okozza, amit hipofízis adenomának neveznek. Ennek következtében a szervezet túl sok úgynevezett mellékvesekéreg-serkentő hormont (adrenokortikotróp hormon – ACTH) hormont termel, ami viszont egy másik, kortizolnak nevezett hormon túlermelődését eredményezi.

Az emberi szervezet természetesen is előállít egy szomatostatinnak nevezett vegyületet, ami gátolja bizonyos hormonok, köztük az ACTH termelődését. A pazireotid nagyon hasonló módon hat, mint a szomatostatinnal. Így a Signifor képes gátolni az ACTH termelődését, ami segíti a kortizol-túlermelődés gátlását és javítja a Cushing-kór tüneteit.

Ha bármilyen további kérdése van a Signifor működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók a Signifor alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Signifor-t:

- ha allergiás a pazireotidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos májproblémái vannak.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Signifor alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha éppen az alábbi állapotok valamelyikében szenved vagy valaha abban szenvedett:

- vércukorszint-problémák, akár túl magas (mint magas vércukorszint/cukorbetegség esetén), akár túl alacsony az (hipoglikémia),
- szívbetegségek, mint például egy nemrégiben lezajlott szívroham, pangásos szívelégtelenség (a szívbetegségnek egy olyan fajtája, amikor a szív nem tud elegendő vért pumpálni a szervezetbe) vagy hirtelen kialakuló és nyomó jellegű mellkasi fájdalom (rendszerint nyomásként, nehézség érzéseként, szorításként, összenyomásként vagy fájdalomként jelentkező érzés a mellkasban),
- szívritmuszavar, mint például a szabálytalan szívverés vagy a kóros elektromos jel, amit a QT-távolság megnyúlásának vagy megnyúlt QT-nek neveznek,
- alacsony kálium- vagy magnéziumszint a vérben,
- epekövek,
- ha Ön véralvadásgátlókat szed (a vér alvadási képességének csökkentésére alkalmazott gyógyszerek), kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a véralvadási jellemzőket, és lehet, hogy módosítja Önnél a véralvadásgátló adagját.

A Signifor-kezelés alatt

- A Signifor-tól megemelkedhet a vércukorszintje. Lehet, hogy kezelőorvosa ellenőrizni akarja a vércukorszintjét, és cukorbetegség elleni kezelést kezd el, vagy módosítja az Ön cukorbetegség elleni gyógyszerének az adagját.
- A Signifor szabályozza a kortizol túlermelődését. A hatás lehet túl erős, és a kortizol hiányával járó jeleket és tüneteket észlelhet, mint például a túlzott gyengeség, fáradtság, testtömegcsökkenés, hányinger, hányás vagy alacsony vérnyomás. Ha ez előfordul, azonnal szóljon kezelőorvosának.
- A Signifor lassíthatja a szívverését. Lehet, hogy kezelőorvosa ellenőrizni akarja a szívverésszámát egy, a szív elektromos tevékenységét vizsgáló készülékkel (EKG vagy elektrokardiogram). Ha szívbetegség kezelésére való gyógyszert alkalmaz, lehet, hogy kezelőorvosának annak adagolását is módosítania kell.
- Lehet, hogy kezelőorvosa rendszeres időközönként ellenőrizni fogja az Ön epehólyagját, valamint májenzimeinek és az agyalapi mirigye által termelt hormonjainak szintjeit is, mivel ez a gyógyszer mindezekre hatással lehet.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 18 éves kor alatti gyermekeknek és serdülőknek, mert ebben a korcsoportban nem állnak rendelkezésre adatok.

Egyéb gyógyszerek és a Signifor

A Signifor befolyásolhatja néhány más gyógyszer hatását. Ha a Signifor-ral egyidőben más gyógyszereket is alkalmaz (beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is), akkor előfordulhat, hogy kezelőorvosának körültekintőbben kell ellenőriznie az Ön szívét, vagy meg kell változtatnia a Signifor vagy a többi gyógyszer adagját. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen abban az esetben beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:

- szervátültetés esetén az immunrendszer működésének csökkentésére alkalmazott gyógyszerek (ciklosporin).
- a túlságosan magas vércukorszint (például cukorbetegség esetén) vagy a túl alacsony

vércukorszint (hipoglikémia) kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például:

- inzulin,
- metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid (cukorbetegség elleni gyógyszerek).
- a szívritmuszavar kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például dizopiramidot, prokainamidot, kinidint, szotalolt, dofetilidet, ibutilidet, amiodaront vagy dronedaront tartalmazó gyógyszerek.
- a baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek (szájon át szedett: klaritromicin, moxifloxacin; injekcióban adott: eritromicin, pentamidin).
- a gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek (ketokonazol, kivéve a sampont).
- bizonyos pszichiátriai betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek (klórpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amiszulprid, szertindol, metadon).
- a szénanátha és más allergiák kezelésére alkalmazott gyógyszerek (terfenadin, asztemizol, mizolasztin).
- a malária megelőzésére vagy kezelésére alkalmazott gyógyszerek (klorokin, halofantrin, lumefantrin).
- a vérnyomás beállítására alkalmazott gyógyszerek, mint például:
 - béta-blokkolók (metoprolol, karteolol, propranolol, szotalol),
 - kalciumcsatorna-blokkolók (bepridil, verapamil, diltiazem),
 - kolinészteráz-gátlók (rivasztigmin, fizosztigmin).
- a szervezet elektrolit-egyensúlyának (kálium-, magnéziumszint) szabályozására szolgáló gyógyszerek.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Bármilyen gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- A Signifor-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Ha Ön szoptat, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, mivel nem ismert, hogy a Signifor bejut-e az anyatejbe.
- Ha Ön szexuálisan aktív nő, a kezelés alatt egy hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Mielőtt ezt a gyógyszert elkezdené alkalmazni, kérdezze meg kezelőorvosát a fogamzásgátlás szükségességéről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Signifor kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel a Signifor alkalmazása közben tapasztalt mellékhatások némelyike, mint a fejfájás, szédülés és fáradékonyság csökkenthetik az Ön biztonságos gépjárművezetéshez és gépkezeléshez szükséges képességeit.

Fontos információk a Signifor egyes összetevőiről

A Signifor kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Signifor-t?

Ezt a gyógyszert egy képzett egészségügyi szakember fogja beadni Önnek.

Mennyi Signifor-t kell alkalmazni?

Akromegália

A Signifor javasolt kezdő adagja akromegáliában 4 hetente 40 mg. A kezelés elkezdése után előfordulhat, hogy kezelőorvosa újraértékeli a gyógyszer adagját. Ehhez hozzátartozhat a növekedési hormon vagy egyéb, a vérben lévő hormonok szintjének a mérése. Az eredményektől és attól függően, hogy Ön hogy érzi magát, előfordulhat, hogy az egyes injekciókban adott Signifor adagját csökkenteni vagy növelni kell. Az adag nem haladhatja meg a 60 mg-ot. Ha a Signifor-kezelés

elkezdése előtt májbetegsége van, lehet, hogy kezelőorvosa 20 mg-os adaggal fogja elkezdni a kezelését.

Cushing-kór

A Signifor szokásos kezdő adagja Cushing-kórban 4 hetente 10 mg. A kezelés elkezdése után előfordulhat, hogy kezelőorvosa újraértékeli a gyógyszer adagját. Ebbe beletartozhat a vérében vagy a vizeletében lévő kortizolszint mérésének elrendelése. Az eredményektől és attól függően, hogy Ön hogy érzi magát, előfordulhat, hogy az egyes injekciókban adott Signifor adagját csökkenteni vagy növelni kell. Az adag nem haladhatja meg a 40 mg-ot.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy hogyan reagál a Signifor-kezelésre, és eldönti, melyik adag a legmegfelelőbb az Ön számára.

Hogyan kell a Signifor-t alkalmazni?

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni a Signifor-t. További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.

A Signifor izomba történő (intramuszkuláris) beadásra való. Ez azt jelenti, hogy egy tűvel a farpofákban lévő izmokba kerül beadásra.

Mennyi ideig kell a Signifor-t alkalmazni?

Ez egy hosszan tartó kezelés, akár évekig is tarthat. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát, hogy ellenőrizze, a kezelés eléri a kívánt hatását. Az Ön Signifor-kezelését addig kell folytatni, amíg a kezelőorvosa azt szükségesnek tartja.

Ha idő előtt abbahagyja a Signifor alkalmazását

Ha abbahagyja a Signifor-kezelést, akkor a tünetei visszatérhetnek. Ezért ne hagyja abba a Signifor alkalmazását, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak bármelyikét tapasztalja:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Magas vércukorszint. Túlzott szomjúságot, nagy mennyiségű vizeletürítést, fogyással járó fokozott étvágyat, fáradtságot, hányingert, hányást, hasi fájdalmat észlelhet.
- Epekövek és kapcsolódó szövődmények. Lázat, hidegrázást, a bőr vagy a szem besárgulását, hirtelen kialakuló hátfájást vagy jobb oldali hasi fájdalmat érezhet.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Alacsony kortizolszint. Túlzott gyengeséget, fáradtságot, fogyást, hányingert, hányást és alacsony vérnyomást észlelhet.
- Lassú szívverés.
- A QT-távolság megnyúlása (a szívében keletkező kóros elektromos jel, ami vizsgálatok során észlelhető).
- Epefolyási problémák (kolesztázis). A bőr besárgulását, sötét vizeletet, világos székletet és viszketést észlelhet.
- Epehólyag-gyulladás (kolecisztitisz).

A Signifor egyéb mellékhatásai:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Hasmenés
- Hányinger
- Hasi fájdalom
- Fáradtság

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Fáradtság, kimerültség, sápadt bőr (az alacsony vörösvértestszám jelei)
- Étvágytalanság
- Fejfájás
- Puffadás
- Hányás
- Szédülés
- Fájdalom, kellemetlen érzés, viszketés és duzzanat az injekció beadási helyén
- Változás a májfunkciós vizsgálatok eredményeiben
- Kóros vérvizsgálati eredmények (a magas kreatin-foszfokináz-, glikáthemoglobin-, lipáz-vérszint jele)
- Hajhullás

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- A hasnyálmirigy működését jelző vizsgálatok (amiláz) kóros eredményei
- Kóros véralvadási jellemzők

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg)

- A ketontestek (a máj által termelt anyagok egyik típusa) emelkedett szintje a vizeletben vagy a vérben (diabéteszes ketoacidózis) a vércukorszint emelkedésének szövődményeként. Édeskés lehelletet, légzési nehézséget és zavartságot is tapasztalhat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Signifor-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon, az injekciós üvegen és az előretöltött fecskendőn feltüntetett lejárati idő (EXP/Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Signifor?

- A készítmény hatóanyaga a pazireotid.
Signifor 10 mg: 20 mg pazireotidot tartalmaz injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát

formájában).

Signifor 20 mg: 20 mg pazireotidot tartalmaz injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát formájában).

Signifor 30 mg: 20 mg pazireotidot tartalmaz injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát formájában).

Signifor 40 mg: 40 mg pazireotidot tartalmaz injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát formájában).

Signifor 60 mg: 60 mg pazireotidot tartalmaz injekciós üvegenként (pazireotid-pamoát formájában).

- Egyéb összetevők:

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

- Az oldószerben: karmellóz-nátrium, mannit, poloxamer 188, injekcióhoz való víz.

Milyen a Signifor külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Signifor por egy enyhén sárga vagy sárga por injekciós üvegben. Az oldószer átlátszó, színtelen vagy enyhén sárga vagy enyhén barna oldat egy előretöltött fecskendőben.

A Signifor 10 mg egy 10 mg pazireotid port tartalmazó injekciós üveget és egy, 2 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendőt tartalmazó egységcsomagolásban kapható.

A Signifor 20 mg egy 20 mg pazireotid port tartalmazó injekciós üveget és egy, 2 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendőt tartalmazó egységcsomagolásban kapható.

A Signifor 30 mg egy 30 mg pazireotid port tartalmazó injekciós üveget és egy, 2 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendőt tartalmazó egységcsomagolásban kapható.

A Signifor 40 mg egy 40 mg pazireotid port tartalmazó injekciós üveget és egy, 2 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendőt tartalmazó egységcsomagolásban kapható.

A Signifor 60 mg egy 60 mg pazireotid port tartalmazó injekciós üveget és egy, 2 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendőt tartalmazó egységcsomagolásban kapható.

Minden egységcsomagolás tartalmazza az injekciós üveget és az előretöltött fecskendőt egy leforrasztott tálcás buborékcsomagolásban, egy injekciós üveg adapterrel és egy biztonsági-konstruktív injekciós tűvel együtt.

A Signifor 40 mg és a Signifor 60 mg 3 köztes csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolásban is kapható.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik hatáserősség vagy kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Recordati Rare Diseases

Immeuble Le Wilson

70 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

Gyártó

Recordati Rare Diseases

Immeuble Le Wilson

70 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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
Franciaország

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A SIGNIFOR POR ÉS OLDÓSZER SZUSZPENZIÓS INJEKCIÓHOZ ALKALMAZÁSI UTASÍTÁSA

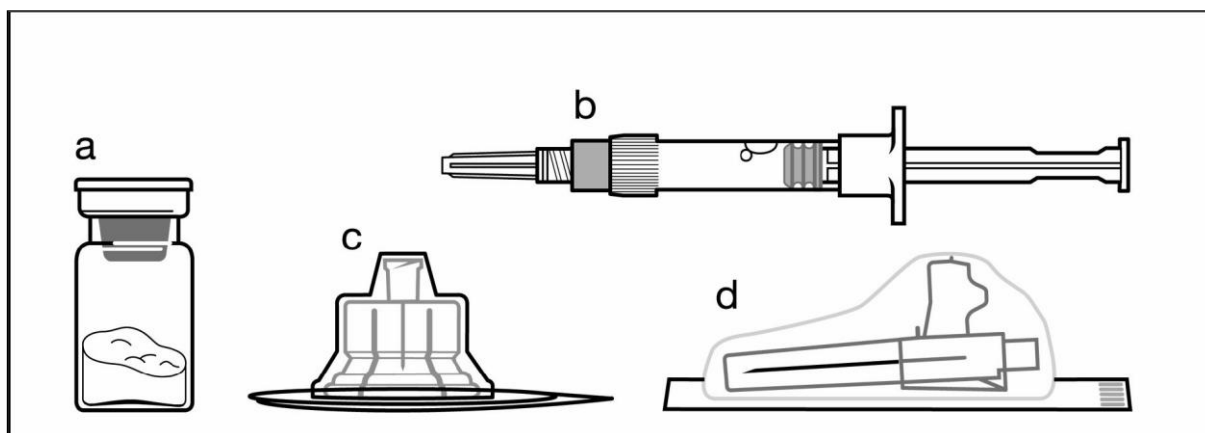
KIZÁRÓLAG MÉLY INTRAMUSCULARIS INJEKCIÓKÉNT ADHATÓ.

FIGYELEM:

A Signifor szuszpenziós injekció elkészítésének két kritikus lépése van. **Ezeknek a be nem tartása azt eredményezheti, hogy nem tudja az injekciót a megfelelő módon beadni.**

- **Hagyni kell, hogy az injekciós készlet szobahőmérsékletűre melegedjen.** Vegye ki az injekciós készletet a hűtőszekrényből, és hagyja a szuszpenziós injekció elkészítése előtt a készletet legalább 30 percig szobahőmérsékleten állni, de ez ne legyen hosszabb, mint 24 óra.
- Az oldószer hozzáadása után **rázza közepesen erősen az injekciós üveget** legalább 30 másodpercig, **amíg egyenletes szuszpenzió nem alakul ki.**

Az injekciós készlet tartalma:



- a Egy injekciós üveg, ami a port tartalmazza
- b Egy előretöltött fecskendő, ami az oldószert tartalmazza
- c Egy injekciós üveg adapter, a szuszpenziós injekció elkészítéséhez
- d Egy biztonsági injekciós tű (20G x 1,5")

A Signifor por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz mély, intramuscularis injekció formájában történő beadása előtt a szuszpenziós injekció megfelelő elkészítésének biztosítása érdekében gondosan kövesse az alábbi utasításokat.

A Signifor szuszpenziót csak közvetlenül a beadás előtt szabad elkészíteni.

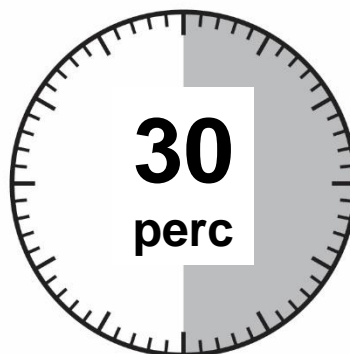
A Signifor-t csak képzett egészségügyi szakember adhatja be.

1. lépés

Vegye ki a Signifor injekciós készletet a hűtőszekrényből.

FIGYELEM: lényeges, hogy a szuszpenziós injekció elkészítését csak azután szabad elkezdni, miután az injekciós készlet elérte a szobahőmérsékletet. Hagyja a szuszpenziós injekció elkészítése előtt a készletet legalább 30 percig szobahőmérsékleten állni, de ez ne legyen hosszabb, mint 24 óra.

Megjegyzés: Ha nem kerül 24 órán belül felhasználásra, az injekciós készlet visszarakható a hűtőszekrénybe.



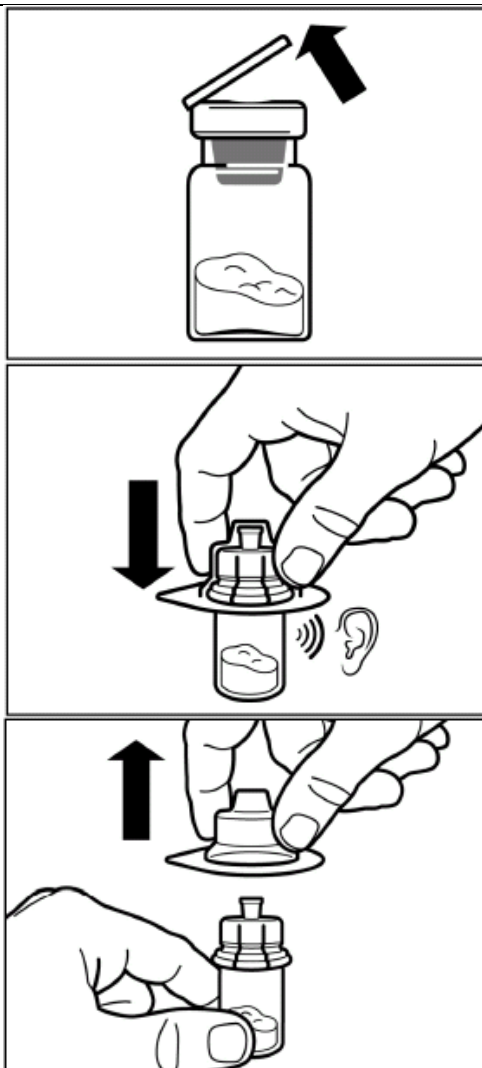
2. lépés

Távolítsa el a műanyag kupakot az injekciós üvegről, és egy alkoholos törlővel tisztítsa meg az injekciós üveg gumidugóját.

Távolítsa el a fedő fóliát az injekciós üveg adapter csomagolásáról, de NE vegye ki az injekciós üveg adaptert a csomagolásából.

Az injekciós üveg adapter csomagolását fogva helyezze az injekciós üveg adaptert az injekciós üveg tetejére, és nyomja teljesen le, amíg a helyére nem pattan, amit egy kattanás jelez.

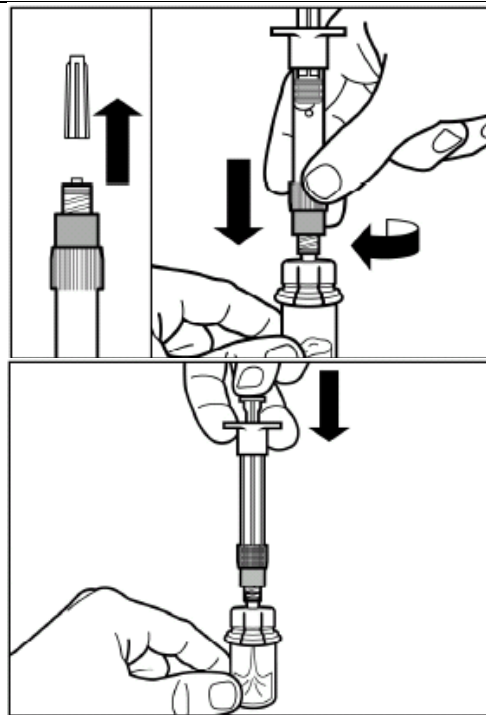
Az ábrán mutatott módon függőlegesen emelje le az injekciós üveg adatterről a csomagolást.



3. lépés

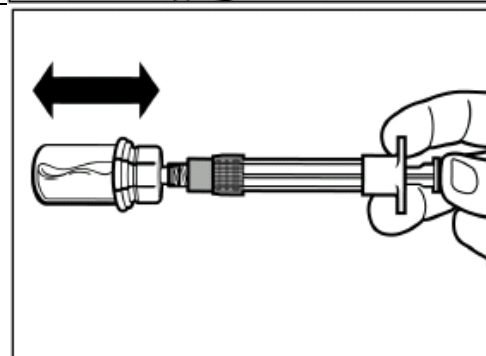
Távolítsa el a kupakot az oldószerrel előretöltött fecskendőről, és **csavarja** rá a fecskendőt az injekciós üveg adapterre.

Lassan nyomja be teljesen a dugattyút, hogy az összes oldószert bejuttassa az injekciós üvegbe.



4. lépés

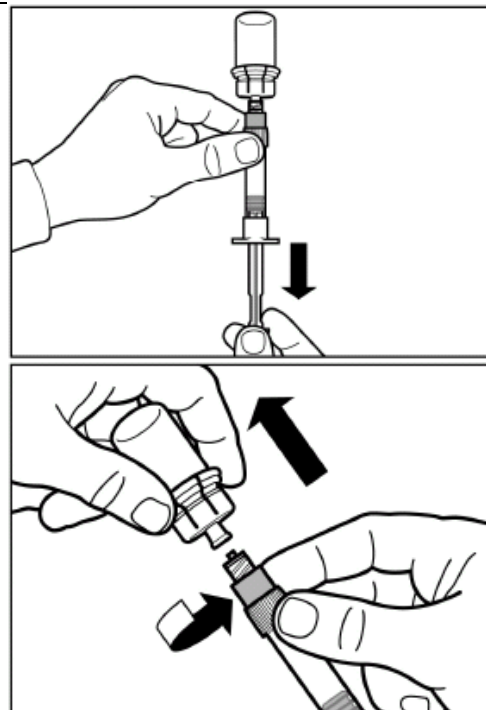
FIGYELEM: Tartsa a dugattyút benyomva, és **közepesen erősen rázza** az injekciós üveget **legalább 30 másodpercig**, így a por **tökéletesen szuszpendálódik**. **Ha a por nem szuszpendálódott tökéletesen, akkor újabb 30 másodpercig ismétlje meg a közepesen erős rázást.**



5. lépés

Fordítsa fejjel lefelé a fecskendőt és az injekciós üveget, **lassan** húzza vissza a dugattyút, és az injekciós üveg teljes tartalmát szívja fel a fecskendőbe.

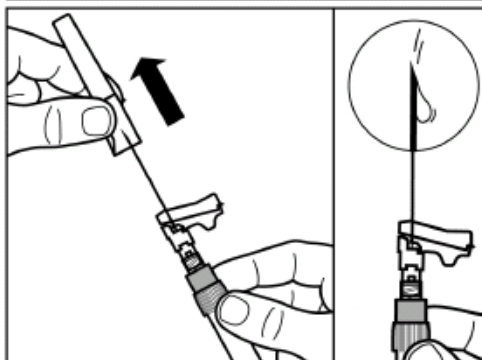
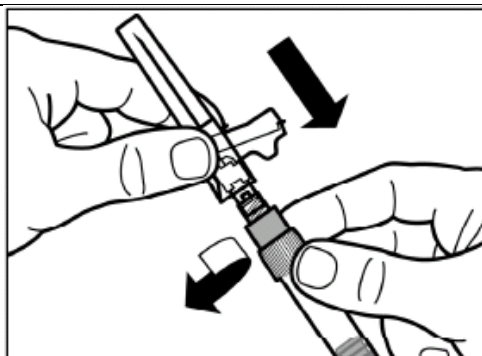
Csavarja le a fecskendőt az injekciós üveg adapterről.



6. lépés

Csavarja rá a fecskendőre a biztonsági injekciós tűt.

Egyenesen húzza le a tűről a védőkupakot. Az üledékképződés elkerülése érdekében óvatosan felrázhatja a fecskendőt, hogy megmaradjon az egyöntetű szuszpenzió. Az összes látható buborék eltávolításához óvatosan ütögesse meg a fecskendőt, és nyomja ki azokat a fecskendőből. A kész Signifor szuszpenziós injekció most készen áll az **azonnali** beadásra.



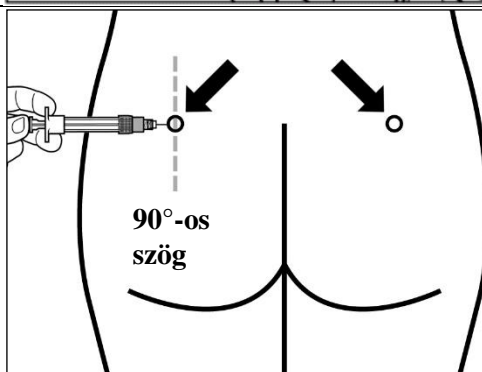
7. lépés

A Signifor-t csak mély, intramuscularis injekció formájában szabad beadni.

Egy alkoholos törlővel készítse elő az injekció beadási helyét.

A tűt a bőrrel 90°-os szöget bezárva, teljes hosszában szúrja be a jobb vagy a bal farizomba. Lassan húzza vissza a dugattyút, hogy ellenőrizze, nem szúrt át eret (ha átszúrt egy eret, változtasson a tű helyzetén).

Lassan nyomja be a dugattyút, amíg a fecskendő ki nem ürül. Húzza ki a tűt az injekció beadási helyéről, és aktiválja a biztonsági tűvédőt (amint azt a 8. lépés mutatja).



Az injekció beadási helye

8. lépés

A két bemutatott módszer valamelyikével aktiválja a tűt befedő biztonsági tűvédőt:

- vagy nyomja hozzá a biztonsági tűvédő csuklós részét egy kemény felülethez (A. ábra),
- vagy az ujjával nyomja előre a csuklós részt (B. ábra).

Egy hallható „kattanás” jelzi, hogy megfelelő módon működésbe lépett.

Azonnal dobja ki a fecskendőt (egy, az éles eszközök tárolására szolgáló tartályba).

