

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Signifor 0,3 mg stungulyf, lausn  
Signifor 0,6 mg stungulyf, lausn  
Signifor 0,9 mg stungulyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Signifor 0,3 mg stungulyf, lausn

Ein lykja með 1 ml inniheldur 0,3 mg af pasireotidi (sem pasireotid diaspartat).

### Signifor 0,6 mg stungulyf, lausn

Ein lykja með 1 ml inniheldur 0,6 mg af pasireotidi (sem pasireotid diaspartat).

### Signifor 0,9 mg stungulyf, lausn

Ein lykja með 1 ml inniheldur 0,9 mg af pasireotidi (sem pasireotid diaspartat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus lausn

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með Cushings sjúkdóm þegar skurðaðgerð er ekki möguleg eða þegar skurðaðgerð hefur ekki borið árangur.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur er 0,6 mg af pasireotidi gefin með inndælingu undir húð tvisvar á sólarhring.

Tveimur mánuðum eftir að meðferð með Signifor er hafin skal leggja mat á klínískan ávinning sjúklinga. Sjúklingar sem ná marktækri lækkun á fríu kortisóli í þvagi eiga að halda áfram á meðferð með Signifor eins lengi og þeir hafa ávinning af meðferðinni. Íhuga má að auka skammt í 0,9 mg með tilliti til svörunar við meðferðinni, svo lengi sem sjúklingurinn þolir vel 0,6 mg skammt. Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki svara meðferð með Signifor eftir tveggja mánaða meðferð.

Við meðhöndlun grunaðra aukaverkana, hvenær sem er meðan á meðferðinni stendur, getur þurft að minnka skammta Signifor tímabundið. Lagt er til að skammtar séu minnkaðir, í skrefum, um 0,3 mg tvisvar á sólarhring.

Ef skammtur af Signifor gleymist, skal gefa næstu inndælingu á venjulegum tíma. Ekki má tvöfalda skammt til að bæta upp fyrir skammt sem gleymdist.

### Skipti úr lyfjaformi til notkunar í vöðva yfir í lyfjaform til notkunar undir húð

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um skipti úr lyfjaformi pasireotids til notkunar í vöðva yfir í lyfjaform til notkunar undir húð. Ef slík skipti eru nauðsynleg er mælt með að hafa að minnsta kosti 28 daga hlé á milli síðasta skammts í vöðva og fyrsta skammts undir húð, og að hefja inndælingar undir húð með 0,6 mg skammti af pasireotidi tvisvar á sólarhring. Hafa skal eftirlit með sjúklingnum með tilliti til svörunar og þols og nauðsynlegt getur verið að gera frekari breytingar á skömmtum.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Signifor hjá börnum og unglingum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### *Aldraðir sjúklingar (≥65 ára)*

Upplýsingar um notkun Signifor hjá sjúklingum eldri en 65 ára eru takmarkaðar, en ekkert bendir til þess að aðlaga þurfi skammta hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A). Ráðlagður upphafsskammtur fyrir sjúklinga með í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh B) er 0,3 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 5.2). Ráðlagður hámarksskammtur fyrir þessa sjúklinga er 0,6 mg tvisvar á sólarhring. Ekki á að nota Signifor hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh C) (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Lyfjagjöf

Signifor er ætlað til inndælingar undir húð af sjúklingnum sjálfum. Sjúklingar eiga að fá leiðbeiningar frá læknum eða heilbrigðisstarfsmanni um hvernig eigi að gefa Signifor með inndælingu undir húð.

Ekki er mælt með því að nota sama inndælingarstað tvisvar í röð. Forðast skal stungustaði sem bera merki um bólgu eða ertingu. Æskilegir stungustaðir fyrir inndælingu undir húð eru efst á lærum og á kvið (að undanskildum nafla og mitti).

Sjá nánari upplýsingar um meðhöndlun í kafla 6.6.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Verulega skert lifrarstarfsemi (Child Pugh C).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Efnaskipti sykurs

Greint hefur verið frá mörgum tilvikum breytinga á blóðsykri hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum og sjúklingum á meðferð með pasireotidi. Of hár blóðsykur og sjaldnar of lágur blóðsykur komu fram hjá einstaklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á pasireotidi (sjá kafla 4.8).

Blóðsykurshækkunin virtist vera meiri hjá sjúklingum með forstígg sykursýki eða staðfesta sykursýki. Meðan á grundvallarrannsókninni stóð jókst þéttni HbA<sub>1c</sub> marktækt og varð stöðug en fór ekki aftur niður í upphafsgildi (sjá kafla 4.8). Greint var frá fleiri tilvikum þess að einstaklingar hættu meðferð og fleiri tilvikum alvarlegra aukaverkana vegna of hás blóðsykurs hjá sjúklingum sem fengu meðferð

með 0,9 mg skammti tvisvar á sólarhring.

Blóðsykurshækkunin virðist tengjast minni seytingu insúlíns (einkum eftir að skammturinn hefur verið gefinn) og inkretín hormóna (þ.e. glúkagon-líku peptíði-1 [GLP-1] og glúkósa-háðu insúlínörvandi fjölpeptíði [GIP]).

Leggja skal mat á sykurbúskap (fastandi glúkósa í plasma/hemóglóbín A<sub>1c</sub> [FPG/HbA<sub>1c</sub>]) áður en meðferð með pasireotídi er hafin. Varðandi eftirlit með FPG/HbA<sub>1c</sub> meðan á meðferð stendur skal fylgja viðurkenndum leiðbeiningum. Sjúklingurinn skal sjálfur fylgjast með blóðsykri og/eða fastandi glúkósa í plasma, vikulega fyrstu tvo til þrjá mánuðina og síðan með reglulegu millibili eftir því sem heilsufarsástand gefur tilefni til, sem og á fyrstu tveimur til fjórum vikunum eftir sérhverja skammtaaukningu. Að auki skal hafa eftirlit með FPG 4 vikum eftir að meðferð lýkur og HbA<sub>1c</sub> 3 mánuðum eftir að meðferð lýkur.

Ef blóðsykur verður of hár hjá sjúklingi á meðferð með Signifor, er mælt með því að hefja eða breyta sykursýkimeðferð, í samræmi við viðurkenndar viðmiðunarreglur fyrir meðferð við of háum blóðsykri. Ef blóðsykurshækkun sem ekki næst stjórn á er þrálát þrátt fyrir viðeigandi lyfjameðferð, skal minnka skammta Signifor eða hætta meðferð með Signifor (sjá einnig kafla 4.5).

Eftir markaðssetningu hafa komið fram tilvik ketónblóðsýringar við meðferð með Signifor hjá sjúklingum með eða án sögu um sykursýki. Leggja skal mat á sjúklinga sem sýna teikn og einkenni sem samræmast verulegri blóðsýringu með tilliti til ketónblóðsýringar óháð því hvort þeir séu með sykursýki eða ekki.

Hjá sjúklingum með lélega stjórn á blóðsykri (skilgreind sem HbA<sub>1c</sub> gildi >8% meðan viðkomandi er á sykursýkimeðferð) skal efla meðferð og eftirlit með sykursýki áður en meðferð með pasireotídi hefst og meðan á henni stendur.

#### Rannsóknir á lifrarstarfsemi

Vægar, tímabundnar hækkunar á amínótransferösum eru algengar hjá sjúklingum á meðferð með pasireotídi. Einnig hafa komið fram mjög sjaldgæf tilvik samhliða hækkana á ALT (alanínamínótransferasa) umfram 3 x hæstu eðlileg mörk (ULN) og bilirúbíni umfram 2 x ULN (sjá kafla 4.8). Mælt er með eftirliti með lifrarstarfsemi fyrir meðferð með pasireotídi og einni, tveimur, fjórum, átta og tólf vikum eftir að meðferð hefst. Eftir það skal hafa eftirlit með lifrarstarfsemi í samræmi við klínískar ráðleggingar.

Hjá sjúklingum sem mælast með transamínasahækkunir, skal staðfesta niðurstöðurnar með því að gera aftur rannsóknir á lifrarstarfsemi. Ef niðurstöðurnar eru staðfestar skal hafa eftirlit með lifrarstarfsemi sjúklingsins með tíðum mælingum þar til gildin verða aftur eins og þau voru áður en meðferð hófst. Stöðva skal meðferð með pasireotídi ef sjúklingurinn fær gulu eða önnur einkenni sem benda til klínískt marktækt skertrar lifrarstarfsemi. Einnig ef hækkun á AST (aspartatamínótransferasa) er viðvarandi eða ALT er 5 x ULN eða hærra, eða ef hækkun á ALT eða AST sem er hærri en 3 x ULN kemur fram samhliða bilirúbín hækkunum sem eru hærri en 2 x ULN. Eftir að meðferð með pasireotídi hefur verið hætt skal hafa eftirlit með sjúklingum þar til breytingarnar hafa gengið til baka. Ekki skal hefja meðferð að nýju.

#### Tilvik sem tengjast hjarta og æðakerfi

Greint hefur verið frá hægslætti í tengslum við notkun pasireotíds (sjá kafla 4.8). Mælt er með nánu eftirliti með sjúklingum með hjartasjúkdóma og/eða áhættuþætti hægsláttar, svo sem sögu um klínískt marktækan hægslátt eða brátt hjartadrep, leiðslurof í hjarta á háu stigi, hjartabilun (NYHA flokkur III eða IV), hvíkula hjartaöng, viðvarandi sleglahraðslátt eða sleglatíf. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum lyfja svo sem betablokka, kalsíumgangaloka og lyfja sem stjórna jafnvægi blóðsalta (sjá einnig kafla 4.5).

Komið hefur í ljós að pasireotíð lengdi QT bilið á hjartalínuriti í tveimur rannsóknum sem gerðar voru

hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum. Klínískt mikilvægi þessarar lengingar er ekki þekkt.

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með Cushings sjúkdóm sást QTcF sem var >500 msek. hjá tveimur sjúklingum af 201. Þessi tilfelli voru stök og komu fram einu sinni án þess að nokkrar klínískar afleiðingar kæmu fram. Engin tilvik „torsade de pointes“ komu fram, hvorki í þessum rannsóknum eða í klínískum rannsóknum hjá öðrum sjúklingahópum.

Nota skal pasireotid með varúð og íhuga vandlega ávinning og áhættu hjá sjúklingum sem eru í marktækri hættu á að fá lengingu QT bils, eins og þeir sem:

- eru með meðfætt heilkenni langs QT bils.
- eru með hjartasjúkdóm sem ekki hefur náðst stjórn á eða marktækan hjartasjúkdóm, þar með talið nýlegt hjartadrep, hjartabilun, hvikula hjartaöng eða klínískt marktækan hægslátt.
- nota lyf við hjartsláttartruflunum eða önnur efni sem vitað er að geta valdið lengingu QT bils (sjá kafla 4.5).
- eru með kalsíumlækkun í blóði og/eða magnesíumlækkun í blóði.

Ráðlegt er að hafa eftirlit með áhrifum á QTc bil og taka skal hjartalínurit áður en meðferð með Signifor hefst, einni viku eftir að meðferð hefst og í samræmi við klínískar ráðleggingar eftir það. Meðhöndla verður kalíumlækkun í blóði og/eða magnesíumlækkun í blóði áður en Signifor er gefið og hafa skal reglulegt eftirlit með því meðan á meðferð stendur.

#### Kortisólskortur í blóði (hypocortisolism)

Meðferð með Signifor leiðir til snöggrar bælingar á seytingu ACTH (adrenocorticotropic hormone) hjá sjúklingum með Cushings sjúkdóm. Hröð, alger eða nær alger bæling á ACTH getur leitt til minnkunar á magni kortisóls í blóði og hugsanlega til tímabundins kortisólskorts í blóði/vanstarfsemi nýrnahettubarkar (hypoadrenalism).

Því er nauðsynlegt að hafa eftirlit með sjúklingum og leiðbeina þeim varðandi einkenni sem tengjast kortisólskorti í blóði (t.d. máttleysi, þreyta, lystarleysi, ógleði, uppköst, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun, blóðnatríumlækkun, blóðsykurslækkun). Ef kortisólskortur í blóði er staðfestur getur verið nauðsynlegt að gefa tímabundna uppbótarmeðferð með sterum (sykursterum) og/eða minnka skammta eða gera hlé á meðferð með Signifor.

#### Gallblaðra og tengdar aukaverkanir

Gallsteinar eru þekkt aukaverkun sem tengist langtímanotkun somatostatin hliðstæða og hefur oft verið greint frá í klínískum rannsóknum á pasireotídi (sjá kafla 4.8). Eftir markaðssetningu hafa komið fram tilvik gallrásabólgu hjá sjúklingum á meðferð með Signifor sem í flestum tilvikum var greint frá sem fylgikvilla gallsteina. Því er mælt með því að ómskoða gallblöðruna áður en meðferð hefst og með 6 til 12 mánaða millibili meðan á meðferð með Signifor stendur. Gallsteinar hjá sjúklingum á meðferð með Signifor valda í fæstum tilvikum einkennum, steina sem valda einkennum skal meðhöndla í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

#### Heiladingulshormónar

Þar sem lyfjafræðileg verkun pasireotíds líkir eftir verkun somatostatíns, er ekki hægt að útiloka hömlun heiladingulshormóna, annarra en ACTH. Því skal íhuga eftirlit með starfsemi heiladinguls (t.d. TSH/óbundið T4, GH/IGF-1) áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð með Signifor stendur, eftir því sem er klínískt viðeigandi.

#### Áhrif á frjósemi kvenna

Ávinningur af því að draga úr eða ná eðlilegum gildum á kortisóli í sermi hjá konum með Cushings sjúkdóm er sá að hugsanlega kemst frjósemi í samt lag á ný. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota fullnægjandi getnaðarvörn meðan á meðferð með Signifor stendur (sjá kafla 4.6).

## Skert nýrnastarfsemi

Vegna aukinnar útsetningar fyrir óbundnu lyfi skal gæta varúðar við notkun Signifor hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 5.2).

## Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Lyfjahvarfamilliverkanir sem búist er við og hafa áhrif á pasireotid

Áhrif P-gp hemilsins verapamils á lyfjahvörf pasireotids gefins undir húð voru rannsökuð í milliverkanarannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Engin breyting á lyfjahvörfum (hraða eða magni útsetningar) pasireotids komu fram.

### Lyfjahvarfamilliverkanir sem búist er við og hafa áhrif á önnur lyf

Pasireotid getur dregið úr hlutfallslegu aðgengi ciclosporins. Samhliða notkun pasireotids og ciclosporins getur kallað á breytingu á ciclosporin skömmtunum til að viðhalda meðferðarþéttni.

### Lyfhrifamilliverkanir sem búist er við

#### Lyf sem lengja QT bilið

Nota skal pasireotid með varúð hjá sjúklingum sem nota samhliða lyf sem lengja QT bilið, svo sem lyf við hjartsláttartruflunum af flokki Ia (t.d. kínidín, procainamíð eða disopyramíð), lyf við hjartsláttartruflunum af flokki III (t.d. amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid og ibutilid), ákveðin bakteríudrepandi lyf (erytromycin sem gefið er í bláæð, pentamidin til inndælingar, claritromycin og moxifloxacin), ákveðin geðrofslyf (t.d. chlorpromazin, thioridazin, fluphenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol og metadon), ákveðin andhistamín (t.d. terfenadin, astemizol og mizolastin), lyf við malaríu (t.d. cloroquin, halofantrin og lumefantrin), ákveðin sveppalyf (ketoconazol, nema í hársápu) (sjá einnig kafla 4.4).

#### Lyf sem hægja á hjartslætti

Ráðlagt er að haft sé klínískt eftirlit með hjartsláttartíðni, einkum í upphafi meðferðar, hjá sjúklingum sem fá meðferð með pasireotidi samhliða lyfjum sem hægja á hjartslætti, svo sem betablokkum (t.d. metoprololi, carteololi, propranololi og sotaloli), acetýlkólínesterasahemlum (t.d. rivastigmini og fysostigmini), ákveðnum kalsíumgangalokum (t.d. verapamili, diltiazemi og bepridili), ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum (sjá einnig kafla 4.4).

#### Insúlín og sykursýkilyf

Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum (minnka eða auka) insúlíns og sykursýkilyfja (t.d. metformins, liraglutids, vildagliptins og nateglinids) þegar þau eru gefin samhliða pasireotidi (sjá einnig kafla 4.4).

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun pasireotids á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Pasireotid er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir (sjá kafla 4.4).

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort pasireotid skilst út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar hafa sýnt að

pasireotid skilst út í móðurmjólk hjá rottum (sjá kafla 5.3). Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með Signifor stendur.

### Frjósemi

Rannsóknir hjá rottum hafa sýnt áhrif á frjósemisstuðla hjá kvendýrum (sjá kafla 5.3). Klínískt mikilvægi þessara áhrifa hjá mönnum er ekki þekkt.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Signifor getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að gæta varúðar við akstur eða notkun véla ef þeir finna fyrir þreytu, sundli eða höfuðverk meðan á meðferð með Signifor stendur.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Samtals 201 sjúklingur með Cushings sjúkdóm fékk meðferð með Signifor í II. og III. stigs rannsóknum. Öryggi Signifor var í samræmi við önnur lyf af flokki somatostatin hliðstæða, nema hvað varðar kortisólskort í blóði og hversu mikil blóðsykurshækkunin er.

Niðurstöðurnar sem koma fram hér á eftir endurspeglar útsetningu fyrir Signifor hjá 162 sjúklingum með Cushings sjúkdóm í III. stigs rannsókninni. Við upphaf rannsóknarinnar var sjúklingunum slembiraðað þannig að þeir fengu annaðhvort 0,6 mg eða 0,9 mg skammta af Signifor, tvisvar á sólarhring. Meðalaldur sjúklinganna var um það bil 40 ár og meirihluti sjúklinganna (77,8%) var konur. Flestir (83,3%) sjúklingarnir voru með þrálátan eða endurtekinn Cushings sjúkdóm og nokkrir ( $\leq 5\%$ ) í hvorum meðferðarhópnum höfðu áður fengið geislameðferð á heiladingul. Miðgildi útsetningar fyrir meðferðinni fram að þeirri lokadagsetningu (cut-off date) sem aðalgreiningin á verkun og öryggi tók til var 10,37 mánuðir (0,0-37,8) þar sem 66,0% sjúklinganna fengu meðferð í að minnsta kosti sex mánuði.

Greint var frá 1. og 2. stigs aukaverkunum hjá 57,4% sjúklinganna. Þriðja stigs aukaverkanir komu fram hjá 35,8% sjúklinganna og 4. stigs aukaverkanir hjá 2,5% sjúklinganna. Flestar 3. og 4. stigs aukaverkanir tengdust of lágum blóðþrýstingi. Algengustu aukaverkanirnar (tíðni  $\geq 10\%$ ) voru niðurgangur, ógleði, kviðverkir, gallsteinar, viðbrögð á stungustað, of hár blóðsykur, sykursýki, þreyta og aukning á sykurtengdu hemóglóbíni.

### Aukaverkanir settar fram í töflu

Aukaverkanir sem greint var frá, fram að þeirri lokadagsetningu sem greiningin tók til, eru settar fram í töflu 1. Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar eftir tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðniflokkarnir eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

**Tafla 1 Aukaverkanir í III. stigs rannsókninni og samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með Cushings sjúkdóm**

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Blóð og eitlar</b>			Blóðleysi	
<b>Innkirtlar</b>		Skert starfsemi nýrnahetna		
<b>Efnaskipti og næring</b>	Of hár blóðsykur, sykursýki	Minnkuð matarlyst, sykursýki af tegund 2, skert sykurból		Ketónblóðsýring af völdum sykursýki
<b>Taugakerfi</b>		Höfuðverkur, sundl		
<b>Hjarta</b>		Hægur sínustaktur, lenging QT bils		
<b>Æðar</b>		Lágþrýstingur		
<b>Meltingarfæri</b>	Niðurgangur, kviðverkir, ógleði	Uppköst, kviðverkir í efri hluta kviðar		
<b>Lifur og gall</b>	Gallsteinar	Gallblöðrubólga *, gallteppa		
<b>Húð og undirhúð</b>		Hárlos, kláði		
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>		Vöðvaverkir, liðverkir		
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	Viðbrögð á stungustað, þreyta			
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	Aukning á sykurtengdu hemóglóbíni	Aukning gamma-glutamyltransferasa, aukning alanín amínótransferasa, aukning aspartat amínótransferasa, aukning lípasa, blóðsykurshækkun, aukning amýlase í blóði, lenging próþrombín tíma		

\* Gallblöðrubólga felur einnig í sér bráða gallblöðrubólgu

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Aukaverkanir sem tengjast efnaskiptum sykurs

Blóðsykurshækkun var algengasta 3. stigs aukaverkunin sem kom fram í rannsóknaniðurstöðum (23,2% sjúklinga) í III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með Cushings sjúkdóm. Meðaltalshækkun HbA<sub>1c</sub> var ekki eins áberandi hjá sjúklingum með eðlilegan blóðsykur (n=62 í heildina) við upphaf rannsóknarinnar (þ.e. 5,29% og 5,22% í upphafi, 6,50% á 6. mánuði hjá þeim sem fengu 0,6 mg tvisvar á sólarhring og 6,75% á 6. mánuði hjá þeim sem fengu 0,9 mg tvisvar á sólarhring) samanborið við sjúklinga með forstig sykursýki (þ.e. n=38 í heildina; 5,77% og 5,71% í upphafi og 7,45% og 7,13% á 6. mánuði) eða sjúklinga með sykursýki (þ.e. n=54 í heildina, 6,50% og 6,42% í upphafi og 7,95% og 8,30% á 6. mánuði). Algengt var að meðalþéttni glúkósa í plasma þegar sjúklingar voru fastandi jókst fyrsta mánuð meðferðar, en lækkaði síðan og varð stöðug mánuðina á eftir. Gildi glúkósa í plasma hjá fastandi sjúklingum og gildi HbA<sub>1c</sub> lækkuðu venjulega á 28 dögum eftir að meðferð með pasireotídi var hætt en héldust hærri en upphafsgildi. Niðurstöður úr langtímaeftirfylgni liggja ekki fyrir. Sjúklingar með HbA<sub>1c</sub> ≥7% í upphafi eða sem voru á meðferð með sykursýkilyfjum áður en þeim var slembiraðað höfðu tilhneigingu til að vera með hærri meðaltalsbreytingar á fastandi glúkósa í plasma og HbA<sub>1c</sub> samanborið við aðra sjúklinga. Aukaverkanirnar of hár blóðsykur og sykursýki ollu því að 5 (3,1%) og 4 (2,5%) sjúklingar hættu í rannsókninni, tilgreint í sömu röð. Greint hefur verið frá einu tilviki ketónkvilla (ketosis) og einu tilviki ketónblóðsýringu (ketoacidosis) meðan



á notkun Signifor af mannúðarástæðum (compassionate use) stóð.

Ráðlagt er að hafa eftirlit með blóðsykursþéttni hjá sjúklingum á meðferð með Signifor (sjá kafla 4.4).

#### Meltingarfærakvillar

Oft var greint frá meltingarfærakvillum af völdum Signifor. Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar, kröfðust ekki inngríps og minnkuðu við áframhaldandi meðferð.

#### Viðbrögð á stungustað

Greint var frá viðbrögðum á stungustað hjá 13,6% sjúklinga sem tóku þátt í III. stigs rannsókninni á Cushings sjúkdómi. Einnig var greint frá viðbrögðum á stungustað í klínískum rannsóknum hjá öðru þýði. Viðbrögðin voru oftast staðbundinn verkur, roði, margúll, blæðing og kláði. Þessi viðbrögð gengu til baka að sjálfu sér og kröfðust ekki inngríps.

#### Lifransím

Greint hefur verið frá tímabundnum hækkunum á lifransímum í tengslum við notkun somatostatin hliðstæða og þetta kom einnig fram hjá sjúklingum sem fengu pasireotid í klínískum rannsóknum. Hækkarnir voru yfirleitt einkennalausar, vægar og gengu til baka þegar meðferð var haldið áfram. Mjög sjaldgæf tilvik samhliða hækkana á ALT umfram 3 x ULN og bilirúbíni umfram 2 x ULN hafa komið fram. Öll tilvik samhliða hækkana greindust innan tíu daga frá því að meðferð með Signifor hófst. Sjúklingarnir jöfnuðu sig án klínískra afleiðinga og gildi í rannsóknum á lifrarstarfsemi urðu aftur eins og þau voru í upphafi, eftir að meðferð var hætt.

Ráðlagt er að hafa eftirlit með lifransímum áður en meðferð með Signifor hefst og meðan á henni stendur (sjá kafla 4.4) eftir því sem er klínískt viðeigandi.

#### Brisensím

Einkennalausar hækkarnir á lípasa og amýlase komu fram hjá sjúklingum á meðferð með pasireotidi í klínískum rannsóknum. Hækkarnir voru yfirleitt vægar og gengu til baka þegar meðferð var haldið áfram. Brisbólga er hugsanleg aukaverkun í tengslum við notkun somatostatin hliðstæða vegna tengsla milli gallsteina og bráðrar brisbólgu.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtun**

Skammtar sem nema allt að 2,1 mg tvisvar á sólarhring hafa verið notaðir af heilbrigðum sjálfboðaliðum en því fylgdi há tíðni niðurgangs.

Ef ofskömmtun á sér stað er ráðlagt að hefja viðeigandi stuðningsmeðferð í samræmi við klínískt ástand sjúklingsins þar til einkennin hverfa.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Hormónar heiladinguls og undirstúku (pituitary og hypothalamic) og hliðstæður, somatostatin og hliðstæður, ATC-flokkur: H01CB05

#### Verkunarháttur

Pasireotid er ný cyclohexapeptíð somatostatin hliðstæða sem hægt er að gefa með inndælingu. Eins og

náttúrulegu peptíð hormónarnir somatostatin-14 og somatostatin-28 (einnig þekkt sem hömlunarþáttur á losun somatotropins [somatotropin release inhibiting factor]) og aðrar somatostatin hliðstæður, eru lyfjafræðileg áhrif pasireotids fyrir tilstilli tengingar við somatostatin viðtaka. Fimm undirgerðir somatostatin viðtaka eru þekktar hjá mönnum: hsst1, 2, 3, 4 og 5. Þessar undirgerðir viðtaka er að finna í mismunandi vefjum við eðlilegt lífeðlisfræðilegt ástand. Somatostatin hliðstæður bindast hsst viðtökum af mismiklum krafti (sjá töflu 2). Pasireotid binst fjórum af fimm hsst viðtökum með mikilli sækni.

**Tafla 2 Bindisækni somatostatins (SRIF-14), pasireotids, octreotids og lanreotids við fimm undirgerðir somatostatin viðtaka hjá mönnum (hsst1-5)**

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

Niðurstöður eru meðaltal±meðalskekkja (SEM) af IC<sub>50</sub> gildum tilgreindar í nmól/l.

### Lyfhrif

Somatostatin viðtaka er að finna í mörgum vefjum, sérstaklega í taugainnkirtlaæxlum þar sem hormónum er seytt í miklu magni, þar með talið ACTH í Cushings sjúkdómi.

*In vitro* rannsóknir hafa sýnt að æxlisfrumur úr sjúklingum með Cushings sjúkdóm sem mynda corticotropin, tjá marga hsst5 viðtaka, en aðrir undirflokkar viðtakanna eru annaðhvort ekki tjáðir eða tjáðir í minna mæli. Pasireotid binst og virkjar fjóra af fimm hsst viðtökum, sérstaklega hsst5, í frumum sem mynda ACTH (corticotrophs) í kirtlaæxlum, sem leiðir til hömlunar á seytingu ACTH.

### Verkun og öryggi

III. stigs, fjölsetra, rannsókn með slembiröðun var gerð til að meta öryggi og verkun mismunandi skammta Signifor á tólf mánaða meðferðartímabili hjá sjúklingum með þrálátan eða endurtekinn Cushings sjúkdóm og nýgreindum sjúklingum þegar ekki var hægt að framkvæma skurðaðgerð eða þegar sjúklingar höfnuðu því að gangast undir skurðaðgerð.

Í rannsóknina voru skráðir 162 sjúklingar með frítt kortisol í þvagi (UFC) >1,5 x hæstu eðlileg mörk (ULN) í upphafi og var þeim slembiraðað í hlutfallinu 1:1 í hópa sem fengu annaðhvort 0,6 mg eða 0,9 mg af Signifor tvisvar á sólarhring undir húð. Eftir þriggja mánaða meðferð héldu sjúklingar með UFC ≤2 x ULN eða lægra, að meðaltali yfir 24 klukkustundir, eða sömu gildi og í upphafi, áfram á blindaðri meðferð á slembiraðaða skammtinum fram að 6. mánuði. Sjúklingar sem uppfylltu ekki þessi skilyrði voru ekki lengur blindaðir og skammturinn var aukinn um 0,3 mg tvisvar á sólarhring. Eftir fyrstu 6. mánuði rannsóknarinnar fóru sjúklingarnir yfir á opið 6 mánaða viðbótarmeðferðartímabil. Ef svörun hafði ekki komið fram á 6. mánuði eða ef svörun hélst ekki meðan á opna meðferðartímabilinu stóð var hægt að auka skammtinn um 0,3 mg tvisvar á sólarhring. Hægt var að minnka skammtinn í skrefum, um 0,3 mg tvisvar á sólarhring, hvenær sem var meðan á rannsókninni stóð ef lyfið þoldist illa.

Meginendapunktur verkunar var hlutfall sjúklinga í hvorum hóp sem náði eðlilegum UFC gildum (UFC ≤ULN) að meðaltali yfir 24 klukkustundir, eftir 6 mánaða meðferð og sem ekki þurfti að auka skammta hjá (miðað við skammt samkvæmt slembiröðun) á þessu tímabili. Aðrir endapunktur voru meðal annars breytingar frá upphafsgildum á: UFC yfir 24 klukkustundir, ACTH, kortisolmagn í sermi og klínísk einkenni Cushings sjúkdóms. Allar greiningar voru gerðar á grundvelli slembiraðaðra skammtahópa.

Lýðfræðileg samsetning í upphafi var í góðu jafnvægi milli slembiröðuðu hópanna tveggja og í

samræmi við faraldsfræði sjúkdómsins. Meðalaldur sjúklinganna var um það bil 40 ár og meirihluti sjúklinganna (77,8%) var konur. Flestir sjúklinganna (83,3%) var með þrálátan eða endurtekinn Cushings sjúkdóm og nokkrir ( $\leq 5\%$ ) í hvorum meðferðarhópi höfðu áður fengið geislameðferð á heiladingul.

Sérkenni í upphafi voru í jafnvægi milli slembiröðuðu hópanna tveggja, fyrir utan marktækan mun á meðalgildum UFC í 24 klst. í upphafi (1156 nmól/24 klst. fyrir hópinn sem fékk 0,6 mg tvisvar á sólarhring og 782 nmól/24 klst. fyrir hópinn sem fékk 0,9 mg tvisvar á sólarhring; eðlileg gildi eru á bilinu 30-145 nmól/24 klst.).

#### Niðurstöður

Á 6. mánuði komu fram eðlileg meðalgildi fyrir UFC hjá 14,6% (95% CI 7,0-22,3) sjúklinga sem var slembiraðað á meðferð með 0,6 mg af pasireotidi og hjá 26,3% (95% CI 16,6-35,9) sjúklinga sem var slembiraðað á meðferð með 0,9 mg af pasireotidi. Rannsóknin náði meginmarkmiðum hvað varðar verkun hjá hópnum sem fékk 0,9 mg tvisvar á sólarhring þar sem neðri mörk 95% öryggisbilsins (CI) voru hærri en fyrirfram skilgreindu 15% mörkin. Svörunin hjá hópnum sem fékk 0,9 mg virtist vera meiri hjá sjúklingum með lægra meðalgildi fyrir UFC í upphafi. Svörunarhlutfall á 12. mánuði var svipað og á 6. mánuði og var 13,4% hjá þeim sem fengu 0,6 mg tvisvar á sólarhring og 25% hjá þeim sem fengu 0,9 mg tvisvar á sólarhring.

Stuðningsgreining á verkun var gerð þar sem sjúklingar voru flokkaðir enn frekar í 3 svörunarflokka án tillits til skammtaaukningar á 3. mánuði: þeir sem náðu fullri stjórn (UFC  $\leq 1,0 \times$  ULN), þeir sem náðu stjórn að hluta (UFC  $> 1,0 \times$  ULN en þar sem varð minnkun á UFC  $\geq 50\%$  miðað við upphafsgildi) eða þeir sem ekki náðu stjórn (minnkun á UFC  $< 50\%$ ). Heildarhlutfall sjúklinga sem annaðhvort náðu fullri stjórn eða stjórn að hluta á meðalgildum UFC á 6. mánuði var 34% hjá sjúklingunum sem var slembiraðað í hópinn sem fékk 0,6 mg skammt og 41% hjá sjúklingunum sem var slembiraðað í hópinn sem fékk 0,9 mg skammt. Líklegt (90%) er að hjá sjúklingum sem ekki náðist stjórn hjá bæði á 1. mánuði og 2. mánuði hafi ekki enn náðst stjórn hjá á 6. og 12. mánuði.

Í báðum skammtahópnum olli Signifor lækkun á meðalgildi fyrir UFC eftir 1 mánaðar meðferð sem var viðvarandi.

Lækkun kom einnig fram í heildarhlutfalli breytinga á meðal- og miðgildum UFC á 6. og 12. mánuði samanborið við upphafsgildi (sjá töflu 3). Minnkun á þéttni ACTH í plasma kom einnig fram á hverjum tímapunkti fyrir hvern skammtahóp.

**Tafla 3 Hlutfallsleg breyting á meðal- og miðgildum UFC fyrir hvern slembiraðaðan skammtahóp á 6. mánuði og 12. mánuði miðað við upphafsgildi**

		Pasireotid 0,6 mg tvisvar á sólarhring % breyting (n)	Pasireotid 0,9 mg tvisvar á sólarhring % breyting (n)
Meðalbreyting á UFC (% frá upphafi)	6. mánuður	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	12. mánuður	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Miðgildi breytingar á UFC (% frá upphafi)	6. mánuður	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	12. mánuður	-67,6 (37)	-62,4 (35)

\* Einn sjúklingur með niðurstöður marktækt utan marka var talinn með en hlutfallsleg breyting hjá honum miðað við upphafsgildi var +542,2%.

Lækkun á slagbils- og lagbilsþrýstingi í sitjandi stöðu, líkamsþyngdarstuðli (BMI) og heildar kólesterólmagni kom fram í báðum skammtahópnum á 6. mánuði. Heildarlækkun á þessum gildum kom fram hjá sjúklingum með fulla stjórn og stjórn að hluta á meðalgildum UFC en hafði tilhneigingu til að vera meiri hjá sjúklingum með eðlileg gildi fyrir UFC. Svipuð tilhneiging kom fram á 12. mánuði.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Signifor hjá öllum undirhópum barna við Cushings sjúkdómi sem tengist heiladingli, offramleiðslu á ACTH í heiladingli og ofvirkni í nýrnahettum sem er háð heiladingulsstarfsemi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum frásögast pasireotid hratt og hámarksþéttni í plasma næst innan 0,25-0,5 klst.  $C_{max}$  og AUC eru um það bil í réttu hlutfalli við skammta eftir notkun stakra og margra skammta.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta aðgengi pasireotids hjá mönnum.

### Dreifing

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði pasireotid mikla dreifingu innan mikils dreifingarrúmmáls ( $V_z/F > 100$  lítrar). Dreifing milli blóðfrumna og plasma er óháð þéttni og sýnir að pasireotid er fyrst og fremst að finna í plasma (91%). Próteinbinding í plasma er í meðallagi mikil (88%) og óháð þéttni.

Samkvæmt *in vitro* niðurstöðum virðist pasireotid vera hvarfefni fyrir útflæðisflutningspróteinið P-gp (P-glýkóprótein). Samkvæmt *in vitro* niðurstöðum er pasireotid ekki hvarfefni fyrir útflæðisflutningspróteinið BCRP (breast cancer resistance protein) né heldur fyrir innflæðisflutningspróteinin OCT1 (organic cation transporter 1), OATP (organic anion-transporting polypeptide) 1B1, 1B3 eða 2B1. Við meðferðarþéttni er pasireotid heldur ekki hemill á UGT1A1, OATP, 1B1 eða 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 og BSEP.

### Umbrot

Pasireotid er mjög stöðugt hvað varðar efnaskipti og *in vitro* niðurstöður sýna að pasireotid er ekki hvarfefni, hemill eða hvati fyrir nein af helstu CYP450 ensímunum. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum er pasireotid fyrst og fremst að finna á óbreyttu formi í plasma, þvagi og saur.

### Brotthvarf

Pasireotid skilst fyrst og fremst út í gegnum lifur (útskilnaður með galli), en að litlu leyti um nýru. Í rannsókn á ADME hjá mönnum endurheimtust  $55,9 \pm 6,63\%$  af geislavirkum skammti á fyrstu 10 dögum eftir gjöf, þar með talið  $48,3 \pm 8,16\%$  af geislavirkninni í hægðum og  $7,63 \pm 2,03\%$  í þvagi.

Úthreinsun pasireotids er lítil ( $CL/F \sim 7,6$  lítrar/klst. hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og  $\sim 3,8$  lítrar/klst. hjá sjúklingum með Cushings sjúkdóm). Samkvæmt uppsöfnunarhlutfalli fyrir AUC var útreiknaður virkur helmingunartími ( $t_{1/2\text{ eff}}$ ) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum um það bil 12 klukkustundir.

### Línulegt samband og tenging við tíma

Hjá sjúklingum með Cushings sjúkdóm eru lyfjahvörf pasireotids línuleg og óháð tíma á skammtabilinu 0,3 mg til 1,2 mg tvisvar á sólarhring. Greining á lyfjahvörfum hjá mismunandi hópum bendir til þess að á grundvelli  $C_{max}$  og AUC, náist 90% jafnvægi hjá sjúklingum með Cushings sjúkdóm eftir um það bil 1,5 og 15 daga, tilgreint í sömu röð.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá börnum.

### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Úthreinsun um nýru er lítil þáttur í brotthvarfi pasireotids hjá mönnum. Í klínískri rannsókn þar sem gefinn var stakur 900 µg skammtur af pasireotidi undir húð hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi, reyndist vægt skert, í meðallagi skert eða verulega skert nýrnastarfsemi, eða nýrnabilun á lokastigi ekki hafa marktæk áhrif á heildarútsetningu fyrir pasireotidi í plasma. Útsetning fyrir óbundnu pasireotidi í plasma ( $AUC_{inf,u}$ ) var aukin hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (vægt skert: 33%, í meðallagi skert: 25%, verulega skert: 99%, nýrnabilun á lokastigi: 143%) borið saman við viðmiðunarhóp.

### Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Í klínískri rannsókn hjá einstaklingum með skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh A, B og C), kom fram tölfraðilega marktækur munur milli einstaklinga með í meðallagi mikla og verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh B og C). Hjá einstaklingum með í meðallagi mikla og verulega skerta lifrastarfsemi jókst  $AUC_{inf}$  um 60% og 79%,  $C_{max}$  jókst um 67% og 69% og CL/F minnkaði um 37% og 44%, tilgreint í sömu röð.

### Aldraðir sjúklingar ( $\geq 65$ ára)

Komið hefur í ljós að aldur er skýribreyta (covariate) í greiningunni á lyfjahvörfum hjá mismunandi hópum sjúklinga með Cushings sjúkdóm. Minnkuð heildar úthreinsun úr líkamanum og aukin útsetning m.t.t. lyfjahvarfa hefur komið fram með hækkandi aldri. Á aldursbilinu sem rannsakað var, 18-73 ár, er talið að flatarmál undir ferli við jafnvægi fyrir eitt skammtabil í 12 klukkustundir ( $AUC_{ss}$ ) sé á bilinu 86% til 111% af því sem það er hjá dæmigerðum 41 árs sjúklingi. Þessi breyting er væg og talin hafa lítið gildi þegar tekið er tillit til þess hve breiðu aldursbili áhrifin koma fram á.

Upplýsingar um sjúklinga eldri en 65 ára með Cushings sjúkdóm eru takmarkaðar en benda ekki til þess að klínískt marktækur munur sé á öryggi og verkun miðað við yngri sjúklinga.

### Lýðfræði

Lyfjahvarfagreining fyrir Signifor hjá mismunandi hópum bendir til þess að kynþáttur og kyn hafi ekki áhrif á lyfjahvarfagildi.

Komið hefur í ljós að líkamsþyngd er skýribreyta í lyfjahvarfagreiningu hjá sjúklingum með Cushings sjúkdóm. Á bilinu 60-100 kg er minnkun á  $AUC_{ss}$  með aukinni þyngd talin vera um það bil 27%, sem er talið í meðallagi mikið og hafa lítið klínískt mikilvægi.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar um öryggi benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni, krabbameinsvaldandi áhrifum, og eiturverkunum á æxlun og þroska. Flest það sem fram kom í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta gekk til baka og mátti rekja til lyfjafræðilegra eiginleika pasireotids. Áhrif í forklínískum rannsóknum komu einungis fram við útsetningu sem talin var nægjanlega mikið meiri en hámarks útsetning hjá mönnum til að teljast hafa litla þýðingu við klíníska notkun.

Pasireotid olli ekki eiturverkunum á erfðafni í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum sem gerðar voru hjá rottum og erfðabreyttum músum sýndu ekki fram á nein krabbameinsvaldandi áhrif.

Pasireotid hafði engin áhrif á frjósemi hjá karlkyns rottum en eins og búist var við út frá lyfjafræðilegum eiginleikum pasireotids kom fram óeðlilegur tíðahringur eða tíðaleyfi hjá kvendýrum og fækkun á gulbúum og bólfestustöðum. Eiturverkanir á fósturvísi komu fram hjá rottum og kaninum við skammta sem ollu eiturverkunum á móðurina en engin fósturskemmandi áhrif komu fram. Í rannsóknum hjá rottum fyrir og eftir got hafði pasireotid engin áhrif á fæðingarhríðir og fæðingu, en olli smávægilegri seinkun á þroska er varðar aðskilnað ytra eyra (pinna detachment) og leiddi til minni

líkamspýngdar afkvæmisins.

Eiturefnafræðilegar niðurstöður sem liggja fyrir hjá dýrum hafa sýnt að pasireotid skilst út í mjólk.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Mannitól  
Tartarsýra (vínsýra)  
Natríumhýdroxíð  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Glærar glerlykjur af tegund 1, með eins punkts skurði (one-point-cut) sem innihalda 1 ml af lausn.

Hverri lykju er pakkað í pappabakka sem er settur í ytri öskju.

Pakkningar sem innihalda 6 lykjur eða fjölpakkningar sem innihalda 18 (3 x 6), 30 (5 x 6) eða 60 (10 x 6) lykjur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Signifor stungulyf, lausn á að vera án sýnilegra agna, tær og litlaus. Ekki nota Signifor ef lausnin er ekki tær eða ef hún inniheldur agnir.

Notkunarleiðbeiningar eru aftast í fylgiseðlinum í kaflanum „Hvernig gefa á Signifor með inndælingu“.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

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

Signifor 0,9 mg stungulyf, lausn  
EU/1/12/753/009-012

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. apríl 2012  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. nóvember 2016

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## 1. HEITI LYFS

Signifor 10 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa  
Signifor 20 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa  
Signifor 30 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa  
Signifor 40 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa  
Signifor 60 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa

## 2. INNIHALDSLÝSING

Signifor 10 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa

Eitt hettuglas inniheldur 10 mg af pasireotidi (sem pasireotid pamoat).

Signifor 20 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa

Eitt hettuglas inniheldur 20 mg af pasireotidi (sem pasireotid pamoat).

Signifor 30 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa

Eitt hettuglas inniheldur 30 mg af pasireotidi (sem pasireotid pamoat).

Signifor 40 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa

Eitt hettuglas inniheldur 40 mg af pasireotidi (sem pasireotid pamoat).

Signifor 60 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa

Eitt hettuglas inniheldur 60 mg af pasireotidi (sem pasireotid pamoat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, dreifa (stungulyfsstofn).

Stungulyfsstofn: Lítillega gulleitt eða gulleitt duft.

Leysir: Tær, litlaus eða lítillega gulleit eða lítillega brúnleit lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með æsavöxt þegar skurðaðgerð er ekki möguleg eða hefur ekki borið árangur og meðferð með annarri somatostatin hliðstæðu ber ekki fullnægjandi árangur.

Meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með Cushings sjúkdóm þegar skurðaðgerð er ekki möguleg eða þegar skurðaðgerð hefur ekki borið árangur.

60 mg styrkleikinn er eingöngu ætlaður til notkunar í meðferð við æsavexti.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

#### Æsavöxtur

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir meðferð við æsavexti er 40 mg af pasireotidi á 4 vikna fresti.



Auka má skammtinn í að hámarki 60 mg hjá sjúklingum þar sem ekki hefur náðst full stjórn á magni vaxtarhormóns og/eða insúlín líks vaxtarþáttar-1 (IGF-1) eftir 3 mánaða meðferð með 40 mg af Signifor.

Við meðhöndlun grunaðra aukaverkana eða ofsvörun við meðferð (IGF-1 < eðlileg neðri mörk) getur þurft að minnka skammta Signifor tímabundið. Minnka má skammtinn annaðhvort tímabundið eða varanlega.

#### Cushings sjúkdómur

Ráðlagður upphafsskammtur meðferðar við Cushings sjúkdómi er 10 mg af pasireotidi, gefið með inndælingu djúpt í vöðva á 4 vikna fresti.

Leggja skal mat á sjúklinginn með tilliti til klíníks ávinnings eftir fyrsta mánuð meðferðarinnar og reglulega eftir það. Skammtinn má auka á 2 til 4 mánaða fresti á grundvelli svörunar og þols. Hámarksskammtur Signifor við Cushings sjúkdómi er 40 mg á 4 vikna fresti. Ef enginn klínískur ávinningur kemur fram skal íhuga að hætta meðferð.

Þurft getur að minnka skammt, gera hlé á meðferð eða hætta meðferð með Signifor vegna gruns um aukaverkanir eða ofsvörunar við meðferð (kortísólgildi < eðlileg neðri mörk).

#### Skript úr lyfjaformi til notkunar undir húð yfir í lyfjaform til notkunar í vöðva við Cushings sjúkdóm

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um skipti úr lyfjaformi pasireotids til notkunar undir húð yfir í lyfjaform til notkunar í vöðva. Ef slík skipti eru nauðsynleg er ráðlagður upphafsskammtur til meðferðar við Cushings sjúkdómi 10 mg af pasireotidi með inndælingu djúpt í vöðva á 4 vikna fresti. Hafa skal eftirlit með sjúklingnum með tilliti til svörunar og þols og nauðsynlegt getur verið að gera frekari breytingar á skömmtum.

#### Skammtur sem gleymist

Ef skammtur af Signifor gleymist skal gefa inndælinguna sem gleymist eins fljótt og hægt er. Síðan skal ráðgera að gefa næsta skammt 4 vikum eftir að inndælingin var gefin til að halda áfram samkvæmt venjulegri áætlun sem er einn skammtur á 4 vikna fresti.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir sjúklingar (≥65 ára)*

Upplýsingar um notkun Signifor hjá sjúklingum eldri en 65 ára eru takmarkaðar, en ekkert bendir til þess að aðlaga þurfi skammta hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

##### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (Child Pugh A).

Æsavöxtur: Ráðlagður upphafsskammtur fyrir sjúklinga með æsavöxt og í meðallagi mikið skerta lifrastarfsemi (Child Pugh B) er 20 mg á 4 vikna fresti og ráðlagður hámarksskammtur fyrir þá sjúklinga er 40 mg á 4 vikna fresti (sjá kafla 5.2).

Cushings sjúkdómur: Ráðlagður upphafsskammtur fyrir sjúklinga með Cushings sjúkdóm og í meðallagi mikið skerta lifrastarfsemi (Child Pugh B) er 10 mg á 4 vikna fresti og ráðlagður hámarksskammtur fyrir þá sjúklinga er 20 mg á 4 vikna fresti (sjá kafla 5.2).

Ekki á að nota Signifor hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child Pugh C) (sjá kafla 4.3 og 4.4).

##### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Signifor hjá börnum og unglingum á aldrinum 0 til

18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Signifor er ætlað til inndælingar djúpt í vöðva af þjálfuðum heilbrigðisstarfsmanni. Signifor dreifu má einungis útbúa rétt fyrir notkun.

Við endurtekna inndælingar í vöðva skal gefa til skiptis í vinstri og hægri rassvöðva.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Verulega skert lifrarstarfsemi (Child Pugh C).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Efnaskipti sykurs

Greint hefur verið frá mörgum tilvikum breytinga á blóðsykri hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum og sjúklingum á meðferð með pasireotídi. Of hár blóðsykur og sjaldnar of lágur blóðsykur komu fram hjá einstaklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á pasireotídi (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar sem fengu blóðsykurshækkun virtust almennt svara sykursýkimeðferð. Sjaldan þurfti að minnka skammta eða hætta meðferð með pasireotídi vegna blóðsykurshækkunar í klínískum rannsóknum á pasireotídi.

Blóðsykurshækkunin virðist tengjast minni seytingu insúlíns og inkretín hormóna (þ.e. glúkagon-líks peptíðs-1 [GLP-1] og glúkósa-háðs insúlínörvandi fjölpeptíðs [GIP]).

Leggja skal mat á sykurbúskap (fastandi glúkósa í plasma/hemóglóbín A<sub>1c</sub> [FPG/HbA<sub>1c</sub>]) áður en meðferð með pasireotídi er hafin. Varðandi eftirlit með FPG/HbA<sub>1c</sub> meðan á meðferð stendur skal fylgja viðurkenndum leiðbeiningum. Sjúklingurinn skal sjálfur fylgjast með blóðsykri og/eða fastandi glúkósa í plasma, vikulega fyrstu þrjá mánuðina og síðan með reglulegu millibili eftir því sem heilsufarsástand gefur tilefni til, sem og á fyrstu fjórum til sex vikunum eftir sérhverja skammtaaukningu. Að auki skal hafa eftirlit með FPG 4 vikum eftir að meðferð lýkur og HbA<sub>1c</sub> 3 mánuðum eftir að meðferð lýkur.

Ef blóðsykur verður of hár hjá sjúklingi á meðferð með Signifor, er mælt með því að hefja eða breyta sykursýkimeðferð, í samræmi við viðurkenndar viðmiðunarreglur fyrir meðferð við of háum blóðsykri. Ef blóðsykurshækkun sem ekki næst stjórn á er þrálát þrátt fyrir viðeigandi lyfjameðferð, skal minnka skammta Signifor eða hætta meðferð með Signifor (sjá einnig kafla 4.5).

Eftir markaðssetningu hafa komið fram tilvik ketónblóðsýringar við meðferð með Signifor hjá sjúklingum með eða án sögu um sykursýki. Leggja skal mat á sjúklinga sem sýna teikn og einkenni sem samræmast verulegri blóðsýringu með tilliti til ketónblóðsýringar óháð því hvort þeir séu með sykursýki eða ekki.

Hjá sjúklingum með lélega stjórn á blóðsykri (skilgreind sem HbA<sub>1c</sub> gildi >8% meðan viðkomandi er á sykursýkimeðferð) skal efla meðferð og eftirlit með sykursýki áður en meðferð með pasireotídi hefst og meðan á henni stendur.

#### Rannsóknir á lifrarstarfsemi

Vægar, tímabundnar hækkningar á amínótransferösom eru algengar hjá sjúklingum á meðferð með

pasireotidi. Einnig hafa komið fram mjög sjaldgæf tilvik samhliða hækkana á ALT (alanínámínótransferasa) umfram 3 x hæstu eðlileg mörk (ULN) og bilirúbíni umfram 2 x ULN (sjá kafla 4.8). Mælt er með eftirliti með lifrarstarfsemi fyrir meðferð með pasireotidi til notkunar í vöðva og eftir fyrstu tvær til þrjár vikurnar, síðan mánaðarlega í þrjá mánuði á meðferð. Eftir það skal hafa eftirlit með lifrarstarfsemi í samræmi við klínískar ráðleggingar.

Hjá sjúklingum sem mælast með transamínasahækkunir, skal hafa tíðara eftirlit þar til gildin verða aftur eins og þau voru áður en meðferð hófst. Stöðva skal meðferð með pasireotidi ef sjúklingurinn fær gulu eða önnur einkenni sem benda til klínískt marktækt skertrar lifrarstarfsemi. Einnig ef hækkun á AST (aspartatamínótransferasa) er viðvarandi eða ALT er 5 x ULN eða herra, eða ef hækkun á ALT eða AST sem er hærri en 3 x ULN kemur fram samhliða bilirúbín hækkunum sem eru hærri en 2 x ULN. Eftir að meðferð með pasireotidi hefur verið hætt skal hafa eftirlit með sjúklingum þar til breytingarnar hafa gengið til baka. Ekki skal hefja meðferð að nýju ef breytingar á lifrarstarfsemi eru taldar tengjast pasireotidi.

### Tilvik sem tengjast hjarta og æðakerfi

Greint hefur verið frá hægslætti í tengslum við notkun pasireotids (sjá kafla 4.8). Mælt er með nánu eftirliti með sjúklingum með hjartasjúkdóma og/eða áhættuþætti hægsláttar, svo sem sögu um klínískt marktækan hægslátt eða brátt hjartadrep, leiðslurof í hjarta á háu stigi, hjartabilun (NYHA flokkur III eða IV), hvikula hjartaöng, viðvarandi sleglahraðslátt eða sleglatíf. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum lyfja svo sem betablokka, kalsíumgangaloka og lyfja sem stjórna jafnvægi blóðsalta (sjá einnig kafla 4.5).

Komið hefur í ljós að pasireotid lengdi QT bilið á hjartalínuriti í tveimur rannsóknnum sem gerðar voru hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum með lyfjaformi til notkunar undir húð. Klínískt mikilvægi þessarar lengingar er ekki þekkt. Enginn klínískt mikilvægur munur kom fram á tilvikum QT lengingar milli pasireotids til notkunar í vöðva og somatostatin hliðstæðanna sem voru rannsakaðar sem virkt samanburðarlyf í klínísku III. stigs rannsóknunum hjá sjúklingum með æsavöxt. Allar QT tengdar aukaverkanir voru tímabundnar og gengu til baka án þess að þörf væri á meðferð.

Tilvik margbreytilegs sleglahraðtakts (torsade de pointes) komu ekki fram í neinum klínískum rannsóknnum á pasireotidi.

Nota skal pasireotid með varúð og íhuga vandlega ávinning og áhættu hjá sjúklingum sem eru í marktækri hættu á að fá lengingu QT bils, eins og þeir sem:

- eru með meðfætt heilkenni langs QT bils.
- eru með hjartasjúkdóm sem ekki hefur náðst stjórn á eða marktækan hjartasjúkdóm, þar með talið nýlegt hjartadrep, hjartabilun, hvikula hjartaöng eða klínískt marktækan hægslátt.
- nota lyf við hjartsláttartruflunum eða önnur efni sem vitað er að geta valdið lengingu QT bils (sjá kafla 4.5).
- eru með kalsíumlækkun í blóði og/eða magnesíumlækkun í blóði.

Ráðlegt er að taka hjartalínurit áður en meðferð með Signifor er hafin. Ráðlagt er að hafa eftirlit með áhrifum á QTc bilið 21 dögum eftir að meðferð hefst og í samræmi við klínískar ráðleggingar eftir það. Meðhöndla verður kalíumlækkun í blóði og/eða magnesíumlækkun í blóði áður en Signifor er gefið og hafa skal reglulegt eftirlit með því meðan á meðferð stendur.

### Kortisólskortur í blóði (hypocortisolism)

Bæling á seytingu ACTH (adrenocorticotropic hormone) getur leitt til kortisólskorts í blóði hjá sjúklingum sem fá meðferð með Signifor. Því er nauðsynlegt að hafa eftirlit með sjúklingum og leiðbeina þeim varðandi einkenni sem tengjast kortisólskorti í blóði (t.d. máttleysi, þreyta, lystarleysi, ógleði, uppköst, lágþrýstingur, blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðsykurslækkun). Ef kortisólskortur í blóði er staðfestur getur verið nauðsynlegt að gefa tímabundna uppbótarmeðferð með sterum (sykursterum) og/eða minnka skammta eða gera hlé á meðferð með Signifor. Hröð lækkun á kortisólgildum getur tengst fækkun hvítra blóðkorna.

## Gallblaðra og tengdar aukaverkanir

Gallsteinar eru þekkt aukaverkun sem tengist notkun somatostatín hliðstæða og hefur oft verið greint frá í klínískum rannsóknum á pasireotídi (sjá kafla 4.8). Eftir markaðssetningu hafa komið fram tilvik gallrásabólgu hjá sjúklingum á meðferð með Signifor sem í flestum tilvikum var greint frá sem fylgikvilla gallsteina. Því er mælt með því að ómskoða gallblöðruna áður en meðferð hefst og með 6 til 12 mánaða millibili meðan á meðferð með Signifor stendur. Gallsteinar hjá sjúklingum á meðferð með Signifor valda í fæstum tilvikum einkennum, steina sem valda einkennum skal meðhöndla í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

## Heiladingulshormónar

Þar sem lyfjafræðileg verkun pasireotíds líkir eftir verkun somatostatíns, er ekki hægt að útiloka hömlun heiladingulshormóna, annarra en vaxtarhormóns og/eða IGF-1 hjá sjúklingum með æsavöxt og ACTH/kortísól hjá sjúklingum með Cushings sjúkdóm. Því skal íhuga eftirlit með starfsemi heiladinguls (t.d. TSH/óbundið T4, ACTH/kortísól) áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð með Signifor stendur, eftir því sem er klínískt viðeigandi.

## Áhrif á frjósemi hjá konum

Ávinningur af því að minnka magn vaxtarhormóns og koma jafnvægi á þéttni insúlínlíks vaxtarþáttar-1 (IGF-1) hjá konum með æsavöxt og að minnka kortísól í sermi eða að það verði eðlilegt hjá konum með Cushings sjúkdóm er sá að hugsanlega kemst frjósemi í samt lag á ný. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota fullnægjandi getnaðarvörn ef nauðsyn krefur meðan á meðferð með Signifor stendur (sjá kafla 4.6).

## Breytingar á blóðstorknun

Sjúklingar með marktækt aukinn próþrombín tíma (PT) og þrombóplastín tíma (PTT - partial thromboplastin time) eða sjúklingar á segavarnarlyfjum sem eru kúmarín afleiður eða heparín afleiður voru útilokaðir frá þátttöku í klínísku rannsóknunum á pasireotídi því ekki hefur verið sýnt fram á öryggi samhliða meðferðar með slíkum segavarnarlyfjum. Ef ekki er hægt að komast hjá því að nota segavarnarlyf sem eru kúmarín afleiður eða heparín afleiður samhliða Signifor til notkunar í vöðva, skal hafa reglulegt eftirlit með sjúklingum með tilliti til breytinga á mæligildum blóðstorknunar (PT og PTT) og breyta skammti segavarnarlyfsins með tilliti til þeirra.

## Skert nýrnastarfsemi

Vegna aukinnar útsetningar fyrir óbundnu lyfi skal gæta varúðar við notkun Signifor hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 5.2).

## Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Lyfjahvarfamilliverkanir sem búist er við og hafa áhrif á pasireotid

Áhrif P-gp hemilsins verapamils á lyfjahvörf pasireotíds gefins undir húð voru rannsökuð í milliverkanarannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Engin breyting á lyfjahvörfum (hraða eða magni útsetningar) pasireotíds komu fram.

### Lyfjahvarfamilliverkanir sem búist er við og hafa áhrif á önnur lyf

Pasireotid getur dregið úr hlutfallslegu aðgengi ciclosporins. Samhliða notkun pasireotíds og

ciclosporins getur kallað á breytingu á ciclosporin skömmtunum til að viðhalda meðferðarþéttni.

#### Lyfhrifamiliverkanir sem búið er við

##### Lyf sem lengja QT bilið

Nota skal pasireotid með varúð hjá sjúklingum sem nota samhliða lyf sem lengja QT bilið, svo sem lyf við hjartsláttartruflunum af flokki Ia (t.d. kínidín, procainamíð eða disopyramíð), lyf við hjartsláttartruflunum af flokki III (t.d. amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid og ibutilid), ákveðin bakteríudrepandi lyf (erytromycin sem gefið er í bláæð, pentamidín til inndælingar, claritromycin og moxifloxacin), ákveðin geðrofslyf (t.d. chlorpromazín, thioridazín, fluphenazín, pimozid, haloperídol, tiaprid, amisulprid, sertindol og metadon), ákveðin andhistamín (t.d. terfenadín, astemizol og mizolastín), lyf við malaríu (t.d. cloroquin, halofantrín og lumefantrín), ákveðin sveppalyf (ketoconazol, nema í hársápu) (sjá einnig kafla 4.4).

##### Lyf sem hægja á hjartslætti

Ráðlagt er að haft sé klínískt eftirlit með hjartsláttartíðni, einkum í upphafi meðferðar, hjá sjúklingum sem fá meðferð með pasireotídi samhliða lyfjum sem hægja á hjartslætti, svo sem betablokkum (t.d. metoprolól, carteolól, propranolól og sotalól), acetylcholinesterasahemlum (t.d. rivastigminín og fysostigminín), ákveðnum kalsíumgangalokum (t.d. verapamíli, diltiazemí og beprídíli), ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum (sjá einnig kafla 4.4).

##### Insúlín og sykursýkilyf

Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum (minnka eða auka) insúlíns og sykursýkilyfja (t.d. metformíns, liraglutíds, vildagliptíns og nateglíníds) þegar þau eru gefin samhliða pasireotídi (sjá einnig kafla 4.4).

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun pasireotíds á meðgöngu. Dýrarannsóknir þar sem pasireotid var gefið undir húð hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Pasireotid er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir (sjá kafla 4.4).

##### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort pasireotid skilst út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar hafa sýnt að pasireotid skilst út í móðurmjólk hjá rottum þegar pasireotid er gefið undir húð (sjá kafla 5.3). Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með Signifor stendur.

##### Frjósemi

Rannsóknir hjá rottum, þegar pasireotid er gefið undir húð, hafa sýnt áhrif á frjósemisstuðla hjá kvendýrum (sjá kafla 5.3). Klínískt mikilvægi þessara áhrifa hjá mönnum er ekki þekkt.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Signifor getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að gæta varúðar við akstur eða notkun véla ef þeir finna fyrir þreytu, sundli eða höfuðverk meðan á meðferð með Signifor stendur.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Upplýsingar um öryggi pasireotíds til notkunar í vöðva eru í samræmi við flokk somatostatín

hliðstæðna, nema hvað varðar aukinn alvarleika og hærri tíðni blóðsykurshækkunar sem hefur komið fram við notkun pasireotids í vöðva. Upplýsingar um öryggi pasireotids til notkunar í vöðva voru að miklum hluta svipaðar hvað varðar ábendingar við æsavexti og Cushings sjúkdómi.

#### Æsavöxtur

Við æsavexti var mat á öryggi byggt á 491 sjúklingi sem fékk pasireotid (419 sjúklingar fengu pasireotid í vöðva og 72 sjúklingar fengu pasireotid undir húð) í I., II. og III. stigs rannsóknum. Algengustu aukaverkanirnar (tíðni  $\geq 1/10$ ) úr samanteknum öryggisupplýsingum úr III. stigs rannsóknunum C2305 og C2402 voru (eftir lækandi tíðni): niðurgangur (algengast í rannsókn C2305), gallsteinar, blóðsykurshækkun (algengast í rannsókn C2402) og sykursýki. CTC (Common Toxicity Criteria) aukaverkanir af stigi 3 og 4 tengdust yfirleitt blóðsykurshækkun.

#### Cushings sjúkdómur

Við Cushings sjúkdómi var mat á öryggi fyrir samsetninguna til notkunar í vöðva byggt á 150 sjúklingum sem fengu pasireotid í III. stigs rannsókninni G2304 (miðgildi útsetningartíma: 57 vikur). Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annaðhvort 10 mg eða 30 mg upphafsskammt af pasireotidi með möguleika á skammtaaukningu að 40 mg hámarksskammti á 28 daga fresti. Algengustu aukaverkanirnar (tíðni  $\geq 1/10$ ) í III. stigs rannsókninni G2304 voru blóðsykurshækkun, niðurgangur, gallsteinar og sykursýki. Tíðni og alvarleiki aukaverkana hafði tilhneigingu til að vera meiri með stærri 30 mg upphafsskammtinum, en það var ekki samræmi í þessu á milli allra aukaverkananna.

#### Aukaverkanir settar fram í töflu

Í töflu 1 eru meðtalin tilvik aukaverkana sem tilkynnt var um í lykilrannsóknum á samsetningunni til notkunar í vöðva hjá sjúklingum með æsavöxt og með Cushings sjúkdóm. Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar eftir tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðniflokkarnir eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 1 Aukaverkanir eftir valheiti (preferred term) fyrir pasireotid til notkunar í vöðva**

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Blóð og eitlar</b>		Blóðleysi		
<b>Innkirtlar</b>		Skert starfsemi nýrnahetta*		
<b>Efnaskipti og næring</b>	Of hár blóðsykur, sykursýki	Sykursýki af tegund 2, skert sykurlól, minnkuð matarlyst		Ketónblóðsýring af völdum sykursýki
<b>Taugakerfi</b>		Höfuðverkur, sundl		
<b>Hjarta</b>		Hægur sínustaktur*, lenging QT bils		
<b>Meltingarfæri</b>	Niðurgangur, ógleði, kviðverkir*	Paninn kviður, uppköst		
<b>Lifur og gall</b>	Gallsteinar	Gallblöðrubólga*, gallteppa		
<b>Húð og undirhúð</b>		Hárlos, kláði		
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	Þreyta*	Viðbrögð á stungustað*		
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>		Aukning á sykurtengdu hemóglóbíni, aukning alanín amínótransferasa, aukning asparat amínótransferasa, aukning gamma-glutamyltransferasa, blóðsykurshækkun, aukning kreatínfosfókínasa í blóði, aukning lipasa	Aukning amýlasa, lenging próþrombínítíma	
* Flokkuð heiti: Skert starfsemi nýrnahetta felur í sér skerta starfsemi nýrnahetta og lækkun á kortisóli í blóði. Hægur sínustaktur felur í sér hægán hjartslátt og hægán sínustaktur. Kviðverkir fela í sér verki í kvið og verki í efri hluta kviðar. Viðbrögð á stungustað felur í sér verk á stungustað, hnúð á stungustað, óþægindi á stungustað, mar á stungustað, kláða á stungustað, viðbrögð á stungustað, ofnæmi á stungustað og þrota á stungustað. Gallblöðrubólga felur í sér bráða gallblöðrubólgu og langvinna gallblöðrubólgu. Þreyta felur í sér þreytu og þróttleysi.				

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir sem tengjast efnaskiptum sykurs

Æsavöxtur

Hjá sjúklingum með æsavöxt var blóðsykurshækkun hjá fastandi sjúklingum algengasta 3./4. stigs aukaverkunin sem kom fram í rannsóknaniðurstöðum í III. stigs rannsóknunum tveimur. Í rannsókn C2305 var greint frá 3. stigs hækkun á fastandi blóðsykri hjá 9,7% og 0,6% og 4. stigs hjá 0,6% og 0% sjúklinga með æsavöxt á meðferð með pasireotidi til notkunar í vöðva og octreotidi til notkunar í vöðva (tilgreint í sömu röð). Í rannsókn C2402 var greint frá 3. stigs hækkun á fastandi blóðsykri hjá 14,3% sjúklinga með æsavöxt sem fengu meðferð með 40 mg af pasireotidi til notkunar í vöðva og hjá 17,7% sjúklinga með æsavöxt sem fengu meðferð með 60 mg af pasireotidi til notkunar í vöðva og hjá engum sjúklingi í hópnum sem fékk virkt samburðarlyf. Greint var frá tveimur neyðartilvikum sem tengdust blóðsykurshækkun (ketónblóðsýring af völdum sykursýki [diabetic ketoacidosis] og

sykursýkisdá vegna of hás blóðsykurs [diabetic hyperglycaemic coma]) eftir að skammtar pasireotids voru auknir í 60 mg hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið lyfjameðferð. Annað tilvikið kom fram hjá sjúklingi með ómeðhöndlaða blóðsykurshækkun og HbA<sub>1c</sub> >8% áður en meðferð með pasireotidi var hafin og hitt hjá sjúklingi með ómeðhöndlaða blóðsykurshækkun og fastandi glúkósa í plasma 359 mg/dl, tilgreint í sömu röð. Í báðum rannsóknunum náði meðalþéttni fastandi glúkósa í plasma og HbA<sub>1c</sub> hámarki á fyrstu þremur mánuðum meðferðar með pasireotidi til notkunar í vöðva. Hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið lyfjameðferð (rannsókn C2305) var heildarhækkun á fastandi glúkósa í plasma og HbA<sub>1c</sub> að meðaltali svipuð á flestum tímapiunktum hjá öllum sjúklingum á meðferð með pasireotidi til notkunar í vöðva óháð upphafsgildi.

Alvarleiki og tíðni blóðsykurshækkunar sem kom fram í lykilrannsóknunum tveimur hjá sjúklingum með æsavöxt var hærrí hjá Signifor til notkunar í vöðva en hjá virkum samanburðarhópi (octreotid til notkunar í vöðva eða lanreotid til inndælingar djúpt undir húð). Í samantekinni greiningu á lykilrannsóknunum tveimur var heildartíðni aukaverkana sem tengdust blóðsykurshækkun 58,6% (öll stig) og 9,9% (CTC stig 3 og 4) fyrir Signifor til notkunar í vöðva samanborið við 18,0% (öll stig) og 1,1% (CTC stig 3 og 4) fyrir virka samanburðarhópinn. Í lykilrannsókninni hjá sjúklingum sem fengu ekki næga stjórnun á öðrum somatostatin hliðstæðum var hlutfall sjúklinga sem ekki höfðu áður fengið meðferð með sykursýkilyfi og sem þurftu að hefja meðferð með sykursýkilyfi meðan á rannsókninni stóð 17,5% og 16,1% í Signifor hópnum sem fengu 40 mg og 60 mg samanborið við 1,5% í virka samanburðarhópnum. Í lykilrannsókninni hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið lyfjameðferð var hlutfall sjúklinga sem þurftu að hefja meðferð með sykursýkilyfi meðan á rannsókninni stóð 36% í Signifor hópnum samanborið við 4,4% í virka samanburðarhópnum.

#### *Cushings sjúkdómur*

Hjá sjúklingum með Cushings sjúkdóm var hækkun fastandi glúkósa í plasma (FPG) það sem oftast var tilkynnt um af CTC 3. stigs óeðlilegum rannsóknaniðurstöðum (14,7% sjúklinga) í III. stigs rannsókninni G2304. Ekki var tilkynnt um nein 4. stigs tilvik. Meðalaukning í HbA<sub>1c</sub> var ekki eins áberandi hjá sjúklingum með eðlilegt blóðsykursgildi við upphaf rannsóknar eins og hjá sjúklingum með forstig sykursýki eða sykursýki. Algengt var að meðalaukning yrði á FPG á fyrsta mánuði meðferðar en lækkun og stöðugleiki kom fram á mánuðunum sem fylgdu. Hækkun FPG og HbA<sub>1c</sub> var skammtaháð og gildin lækkuðu almennt eftir að notkun pasireotids í vöðva var hætt en héldust yfir upphafsgildum. Heildartíðni aukaverkana sem tengdust blóðsykurshækkun var 75,3% (öll stig) og 22,7% (CTC 3. stig). Aukaverkanir vegna blóðsykurshækkunar og sykursýki leiddu til þess að 3 (2,0%) og 4 sjúklingar (2,7%) hættu í rannsókninni, talið í sömu röð.

Hækkun fastandi glúkósa í plasma og HbA<sub>1c</sub> sem kom fram við meðferð með pasireotidi í vöðva gengur til baka þegar meðferð er hætt.

Ráðlagt er að hafa eftirlit með blóðsykursþéttni hjá sjúklingum á meðferð með Signifor (sjá kafla 4.4).

#### *Meltingarfærakvillar*

Oft var greint frá meltingarfærakvillum af völdum Signifor. Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar, kröfðust ekki inngríps og minnkuðu við áframhaldandi meðferð. Hjá sjúklingum með æsavöxt voru meltingarfærakvillar sjaldgæfari hjá sjúklingum sem ekki höfðu náð fullnægjandi stjórn á sjúkdómnum samanborið við sjúklinga sem ekki höfðu áður fengið lyfjameðferð.

#### *Viðbrögð á stungustað*

Í III. stigs rannsóknunum voru aukaverkanir sem tengdust viðbrögðum á stungustað (t.d. verkur á stungustað, óþægindi á stungustað) aðallega 1. eða 2. stigs. Tíðni slíkra aukaverkana var mest á fyrstu 3 mánuðum meðferðar. Í rannsóknunum á æsavexti voru tilvik sambærileg á milli sjúklinga sem fengu meðferð með pasireotidi í vöðva og octreotidi í vöðva og voru sjaldgæfari hjá sjúklingum sem ekki höfðu náð fullnægjandi stjórn á sjúkdómnum samanborið við sjúklinga sem ekki höfðu áður fengið lyfjameðferð.

#### *Lenging QT bils*

Í rannsókn C2305 á æsavexti var hlutfall sjúklinga með nýtilkomin greinanleg QT/QTc bil sambærilegur milli þeirra sem fengu pasireotid í vöðva og þeirra sem fengu octreotid í vöðva fram að



víxlun, með fáeinum greinanlegum fráviksgildum. Greint var frá QTcF >480 msek. hjá 3 sjúklingum sem fengu pasireotid í vöðva samanborið við 2 sjúklinga hjá þeim sem fengu octreotid í vöðva og greint var frá QTcF >60 msek. lengingu frá upphafsgildi hjá 2 samanborið við 1 sjúkling í samsvarandi hópum. Í rannsókn C2402 var eina greinanlega fráviksgildið QTcF gildi >480 msek. hjá 1 sjúklingi í hópnum sem fékk 40 mg af pasireotidi í vöðva. Í rannsókn G2304 á æsavexti var greint frá QTcF >480 msek. hjá 2 sjúklingum. Enginn sjúklingur var með QTcF gildi >500 msek í neinni lykilorannsókninni.

### Lifransím

Greint hefur verið frá tímabundnum hækkunum á lifransímum í tengslum við notkun somatostatin hliðstæða og þetta kom einnig fram hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum sem fengu pasireotid í klínískum rannsóknum. Hækkarnir voru yfirleitt einkennalausar, vægar og gengu til baka þegar meðferð var haldið áfram. Fáein tilvik samhliða hækkana á ALT umfram 3 x ULN og bilirúbíni umfram 2 x ULN hafa komið framvið notkun lyfjaforma undir húð, en ekki hjá sjúklingum á meðferð með pasireotidi í vöðva. Öll tilvik samhliða hækkana sem komið hafa fram greindust innan tíu daga frá því að meðferð hófst. Sjúklingarnir jöfnuðu sig án klínískra afleiðinga og gildi í rannsóknum á lifrarstarfsemi urðu aftur eins og þau voru í upphafi, eftir að meðferð var hætt.

Ráðlagt er að hafa eftirlit með lifransímum áður en meðferð með Signifor hefst og meðan á henni stendur (sjá kafla 4.4) eftir því sem er klínískt viðeigandi.

### Brisensím

Einkennalausar hækkarnir á lípasa og amýlasa komu fram hjá sjúklingum á meðferð með pasireotidi í klínískum rannsóknum. Hækkarnir voru yfirleitt vægar og gengu til baka þegar meðferð var haldið áfram. Brisbólga er hugsanleg aukaverkun í tengslum við notkun somatostatin hliðstæða vegna tengsla milli gallsteina og bráðrar brisbólgu.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtun**

Ef ofskömmtun á sér stað er ráðlagt að hefja viðeigandi stuðningsmeðferð í samræmi við klínískt ástand sjúklingsins þar til einkennin hverfa.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Hormónar heiladinguls og undirstúku (pituitary og hypothalamic) og hliðstæður, somatostatin og hliðstæður, ATC-flokkur: H01CB05

### Verkunarháttur

Pasireotid er cyclohexapeptíð somatostatin hliðstæða sem hægt er að gefa með inndælingu. Eins og náttúrulegu peptíð hormónarnir somatostatin-14 og somatostatin-28 (einnig þekkt sem hömlunarpáttur á losun somatotropins [somatotropin release inhibiting factor]) og aðrar somatostatin hliðstæður, eru lyfjafraðileg áhrif pasireotids fyrir tilstilli tengingar við somatostatin viðtaka. Fimm undirgerðir somatostatin viðtaka eru þekktar hjá mönnum: hsst1, 2, 3, 4 og 5. Þessar undirgerðir viðtaka er að finna í mismunandi vefjum við eðlilegt lífeðlisfræðilegt ástand. Somatostatin hliðstæður bindast hsst viðtökum af mismiklum krafti (sjá töflu 2). Pasireotid binst fjórum af fimm hsst viðtökum með mikilli sækni.

**Tafla 2 Bindisækni somatostatins (SRIF-14), pasireotids, octreotids og lanreotids við fimm undirgerðir somatostatin viðtaka hjá mönnum (hsst1-5)**

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

Niðurstöður eru meðaltal±meðalskekkja (SEM) af IC<sub>50</sub> gildum tilgreindar í nmól/l.

### Lyfhrif

Somatostatin viðtaka er að finna í mörgum vefjum, sérstaklega í taugainnkirtlaæxlum þar sem hormónum er seynt í miklu magni, þar með talið vaxtarhormóni í æsavexti og ACTH í Cushings sjúkdómi.

*In vitro* rannsóknir hafa sýnt að æxlisfrumur úr sjúklingum með Cushings sjúkdóm sem mynda corticotropin, tjá marga hsst5 viðtaka, en aðrir undirflokkar viðtakanna eru annaðhvort ekki tjáðir eða tjáðir í minna mæli. Pasireotid binst og virkjar fjóra af fimm hsst viðtökum, sérstaklega hsst5, í frumum sem mynda ACTH (corticotrophs) í kirtilæxlum, sem leiðir til hömlunar á seytingu ACTH.

Vegna breiðrar tengingar við somatostatin viðtaka getur pasireotid hugsanlega örvað bæði hsst2 og hsst5 undirflokkar viðtaka sem skipta máli varðandi hömlun á seyti vaxtarhormóns og IGF-1 og þar með virkað í meðferð við æsavexti.

### Efnaskipti sykurs

Í slembaðri, tvíblindri rannsókn á verkunarhætti hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum tengdist framkoma blóðsykurshækkunar við meðferð með pasireotidi, gefnu undir húð í 0,6 og 0,9 mg skömmtum tvisvar á sólarhring, marktækri minnkun á seytingu insúlíns sem og inkretín hormóna (þ.e. glúkagon-líku peptíði-1 [GLP-1] og glúkósa-háðu insúlínörvandi fjölpeptíði [GIP]). Pasireotid hafði ekki áhrif á insúlínnæmi.

### Verkun og öryggi

Sýnt hefur verið fram á verkun pasireotids til notkunar í vöðva í tveimur III. stigs, fjölsetra rannsóknum hjá sjúklingum með æsavöxt og í einni III. stigs fjölsetra rannsókn hjá sjúklingum með Cushings sjúkdóm.

### Rannsókn C2402 á æsavexti, sjúklingar sem ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn hjá

Rannsókn C2402 var III. stigs, fjölsetra, slembuð þriggja arma rannsókn með samhliða hópum á tvíblindu pasireotidi til notkunar í vöðva 40 mg og 60 mg samanborett við opið octreotid til notkunar í vöðva 30 mg eða lanreotid til inndælingar djúpt undir húð 120 mg hjá sjúklingum með æsavöxt sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á. Samtals 198 sjúklingum var slembiraðað þannig að þeir fengu pasireotid til notkunar í vöðva 40 mg (n=65), pasireotid til notkunar í vöðva 60 mg (n=65) eða virkt samanburðarlýf (n=68). 192 sjúklingar fengu meðferð. Samtals 181 sjúklingur lauk lykilafla (24 vikur) rannsóknarinnar.

Í rannsókn C2402 voru sjúklingar sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn hjá skilgreindir sem sjúklingar með meðalþéttu vaxtarhormóns á 5 punkta ferli yfir 2 klst. tímabil >2,5 µg/l og IGF-1 >1,3 x eðlileg efri mörk (ULN) leiðrétt fyrir kyni og aldri. Sjúklingar þurftu að hafa fengið meðferð með tilætluðum hámarksskammti af octreotidi til notkunar í vöðva (30 mg) eða lanreotidi til inndælingar djúpt undir húð (120 mg) í að minnsta kosti 6 mánuði fyrir slembiröðunina. Þrjár fjórðu af sjúklingunum höfðu áður fengið meðferð með octreotidi til notkunar í vöðva og fjórðungur með lanreotidi til inndælingar djúpt undir húð. Nálægt helmingur sjúklinganna hafði til viðbótar áður

fengið lyfjameðferð við æsavexti með öðru en somatostatin hliðstæðu. Tveir þriðju allra sjúklinganna höfðu áður gengist undir skurðaðgerð. Meðalgildi vaxtarhormóns í upphafi var 17,6 µg/l hjá hópnum sem fékk 40 mg, 12,1 µg/l hjá hópnum sem fékk 60 mg og 9,5 µg/l hjá hópnum sem fékk virkt samanburðarlyf: Meðalgildi IGF-1 í upphafi voru 2,6 x ULN hjá hópnum sem fékk 40 mg, 2,8 x ULN hjá hópnum sem fékk 60 mg og 2,9 x ULN hjá hópnum sem fékk virkt samanburðarlyf.

Fyrsti endapunktur verkunar var til að bera saman hlutfall sjúklinga sem náðu lífefnafræðilegri stjórn (skilgreint sem meðalþéttni vaxtarhormóns <2,5 µg/l og gildi IGF-1 leiðrétt fyrir kyni og aldri orðin eðlileg) eftir 24 vikna meðferð með pasireotidi til notkunar í vöðva 40 mg eða 60 mg samanborið við áframhaldandi meðferð með virku samanburðarlyfi (octreotid til notkunar í vöðva 30 mg eða lanreotid til inndælingar djúpt undir húð 120 mg), hvort fyrir sig. Rannsóknin náði fyrsta endapunkti verkunar fyrir báða skammta pasireotids til notkunar í vöðva. Hlutfall sjúklinga sem náði lífefnafræðilegri stjórn var 15,4% (p-gildi = 0,0006) hjá þeim sem fengu pasireotid 40 mg í vöðva og 20,0% (p-gildi <0,0001) hjá þeim sem fengu pasireotid 60 mg í vöðva, eftir 24 vikur samanborið við núll í hópnum sem fékk virkt samanburðarlyf (tafla 3).

**Tafla 3 Lykilniðurstöður eftir 24 vikur (rannsókn C2402)**

	<b>Signifor til notkunar í vöðva 40 mg N=65 n (%), p gildi</b>	<b>Signifor til notkunar í vöðva 60 mg N=65 n (%), p gildi</b>	<b>Virkt samanburðarlyf N=68 n (%)</b>
Vaxtarhormón <2,5 µg/l og gildi IGF-1 eðlileg*	10 (15,4%), p=0,0006	13 (20,0%), p<0,0001	0 (0%)
Eðlileg gildi IGF-1	16 (24,6%), p<0,0001	17 (26,2%), p<0,0001	0 (0%)
Vaxtarhormón <2,5 µg/l	23 (35,4%)-	28 (43,1%)-	9 (13,2%)

\* Fyrsti endapunktur (sjúklingar með IGF-1 < eðlileg neðri mörk (LLN) voru ekki taldir „svara meðferð“).

Þegar fram kom minnkun á þéttni vaxtarhormóns og IGF-1 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pasireotidi í vöðva sást það á fyrstu 3 mánuðum meðferðar og hélst fram að 24. viku.

Hlutfall sjúklinga þar sem heiladingulsæxli minnkaði eða engin breyting varð á stærð þess eftir 24 vikur var 81,0% hjá þeim sem fengu pasireotid 40 mg til notkunar í vöðva, 70,3% hjá þeim sem fengu pasireotid 60 mg til notkunar í vöðva og 50,0% hjá þeim sem fengu virkt samanburðarlyf. Enn fremur náði herra hlutfall sjúklinga sem fékk pasireotid til notkunar í vöðva (18,5% sem fengu 40 mg og 10,8% sem fengu 60 mg) að minnsta kosti 25% minnkun á rúmmáli æxlis, samanborið við þá sem fengu virkt samanburðarlyf (1,5%).

Heilsutengd lífsgæði mæld samkvæmt AcroQol bentu til tölfræðilega marktækrar bætingar frá upphafsgildum fram að 24. viku á líkamlegum, sálfræðilegum og almennum þáttum hjá þeim sem fengu 60 mg og líkamlegum undirþáttum hjá þeim sem fengu 40 mg. Breytingar hjá þeim sem fengu octreotid til notkunar í vöðva eða lanreotid til inndælingar djúpt undir húð voru ekki tölfræðilega marktækar. Bætingin sem fram kom fram að 24. viku milli meðferðarhópanna var heldur ekki tölfræðilega marktæk.

#### Rannsókn C2305 á æsavexti, sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið lyfjameðferð

III. stigs, fjölsetra, slembuð, blinduð rannsókn var gerð til að meta öryggi og verkun pasireotids til notkunar í vöðva samanborið við octreotid til notkunar í vöðva hjá sjúklingum með virkan æsavöxt sem ekki höfðu áður fengið lyfjameðferð. Samtals 358 sjúklingum var slembiraðað og þeir meðhöndlaðir. Sjúklingunum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 í annan hvorn meðferðarhópin í hvorn af eftirtöldum undirhópum: 1) sjúklingar sem höfðu gengist undir eina eða fleiri skurðaðgerðir á heiladingli en höfðu ekki fengið lyfjameðferð eða 2) *de novo* (nýir) sjúklingar sem voru með kirtilæxli

í heiladingli, greinanleg með segulómun, og höfðu hafnað skurðaðgerð á heiladingli eða þar sem skurðaðgerð á heiladingli var frábending fyrir hjá.

Gott jafnvægi var milli meðferðarhópanna tveggja lýðfræðilega og varðandi sjúkdómseinkenni í upphafi. 59,7% sjúklinganna í hópnum sem fékk pasireotid í vöðva og 56% sjúklinganna í hópnum sem fékk octreotid í vöðva voru sjúklingar sem ekki höfðu gengist undir skurðaðgerð á heiladingli (*de novo*).

Upphafsskammturinn var 40 mg fyrir pasireotid í vöðva og 20 mg fyrir octreotid í vöðva. Skammtaaukning fyrir verkun var leyfð samkvæmt ákvörðun rannsakandans eftir þriggja og sex mánaða meðferð ef lífefnafræðileg mæligildi sýndu að meðaltal vaxtarhormóns  $\geq 2,5 \mu\text{g/l}$  og/eða IGF-1  $> \text{ULN}$  (tengt aldri og kyni). Leyfður hámarksskammtur var 60 mg fyrir pasireotid til notkunar í vöðva og 30 mg fyrir octreotid til notkunar í vöðva.

Fyrsti endapunktur verkunar var hlutfall sjúklinga sem náðu minnkun á meðalþéttni vaxtarhormóns niður í  $< 2,5 \mu\text{g/l}$  og IGF-1 gildi inn fyrir eðlileg mörk (eftir aldri og kyni) eftir 12 mánuði. Fyrsti endapunktur verkunar náðist; hlutfall sjúklinga sem náði lífefnafræðilegri stjórn var 31,3% hjá þeim sem fengu pasireotid í vöðva og 19,2% hjá þeim sem fengu octreotid í vöðva, sem sýndi tölfræðilega marktækar yfirburðarniðurstöður pasireotidi til notkunar í vöðva í hag ( $p\text{-gildi} = 0,007$ ) (tafla 4).

**Tafla 4 Lykilniðurstöður eftir 12 mánuði - III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með æsavöxt**

	<b>Pasireotid til notkunar í vöðva</b> n (%) N=176	<b>Octreotid til notkunar í vöðva</b> n (%) N=182	<b>p-gildi</b>
Vaxtarhormón $< 2,5 \mu\text{g/l}$ gildi IGF-1 eðlileg*	31,3%	19,2%	p=0,007
Vaxtarhormón $< 2,5 \mu\text{g/l}$ og IGF-1 $\leq \text{ULN}$	35,8%	20,9%	-
Eðlileg gildi IGF-1	38,6%	23,6%	p=0,002
Vaxtarhormón $< 2,5 \mu\text{g/l}$	48,3%	51,6%	p=0,536

\* Fyrsti endapunktur (sjúklingar með IGF-1  $<$  eðlileg neðri mörk (LLN) voru ekki taldir „svara meðferð“)

ULN = eðlileg efri mörk

Lífefnafræðileg stjórn náðist snemma í rannsókninni (þ.e. eftir 3 mánuði) með herra hlutfalli sjúklinga í hópnum sem fékk pasireotid í vöðva en hjá hópnum sem fékk octreotid í vöðva (30,1% og 21,4%) og hélst þannig í öllum úttektum meðan á lykilkafnanum stóð.

Eftir 12 mánuði var minnkun á rúmmáli æxlis sambærileg milli meðferðarhópanna og hvort sem sjúklingarnir höfðu gengist undir skurðaðgerð á heiladingli eða ekki. Hlutfall sjúklinga sem náði minnkun á rúmmáli æxlis um meira en 20% eftir 12 mánuði var 80,8% hjá þeim sem fengu pasireotid í vöðva og 77,4% hjá þeim sem fengu octreotid í vöðva.

Heilsutengd lífsgæði mæld samkvæmt AcroQol bentu til tölfræðilega marktækrar bætingar á líkamlegum, sálfræðilegum og almennum þáttum hjá báðum meðferðarhópnum eftir 12 mánuði. Meðalbæting frá upphafsgildi var meiri hjá þeim sem fengu pasireotid í vöðva en þeim sem fengu octreotid í vöðva án þess að munurinn væri tölfræðilega marktækur.

#### *Framlengingarstig*

Við lok lykilkafnans gátu sjúklingar sem náðu lífefnafræðilegri stjórn eða höfðu ávinning af meðferðinni, samkvæmt mati rannsakandans, haldið áfram að fá meðferð á framlengingarstigi með rannsóknarmeðferðinni sem þeim var upphaflega slembiraðað á.

Á framlengingarstiginu fengu 74 sjúklingar áfram meðferð með pasireotidi í vöðva og 46 sjúklingar fengu áfram meðferð með octreotidi í vöðva. Eftir 25 mánuði höfðu 48,6% sjúklinganna (36/74) í

hópnum sem fékk pasireotid í vöðva og 45,7% (21/46) í hópnum sem fékk octreotid í vöðva náð lífefnafræðilegri stjórn. Hlutfall sjúklinga sem voru með meðalgildi vaxtarhormóns <2,5 µg/l og eðlileg gildi IGF-1 á sama tímupunkti var einnig sambærilegt milli meðferðarhópanna tveggja.

Æxlisrúmmálið hélt áfram að minnka á framlengingarstiginu.

#### *Víxlunarstig*

Við lok lykilaflans fengu sjúklingar sem ekki svöruðu upphaflegu meðferðinni á fullnægjandi hátt að skipta um meðferð. 81 sjúklingi var víxlað af octreotidi til notkunar í vöðva yfir á pasireotid til notkunar í vöðva og 38 sjúklingum var víxlað af pasireotidi til notkunar í vöðva yfir á octreotid til notkunar í vöðva.

Tólf mánuðum eftir víxlunina var hlutfall sjúklinga sem náði lífefnafræðilegri stjórn 17,3% (14/81) hjá þeim sem fengu pasireotid í vöðva en 0% (0/38) hjá þeim sem fengu octreotid í vöðva. Hlutfall sjúklinga sem náðu lífefnafræðilegri stjórn, þar með talið sjúklingar með IGF-1 <LLN, var 25,9% hjá þeim sem fengu pasireotid í vöðva en 0% hjá þeim sem fengu octreotid í vöðva.

Frekari minnkun á rúmmáli æxlis kom fram 12 mánuðum eftir víxlun í báðum meðferðarhópnum og var meiri hjá sjúklingum sem var víxlað yfir á meðferð með pasireotidi til notkunar í vöðva (-24,7%) en hjá sjúklingum sem var víxlað yfir á octreotid til notkunar í vöðva (-17,9%).

#### *Rannsókn G2304 á Cushings sjúkdómi*

Verkun og öryggi pasireotids til notkunar í vöðva var metið í III. stigs fjölsetra rannsókn á 12 mánaða meðferðartíma hjá sjúklingum með Cushings sjúkdóm með þrálátan eða endurkominn sjúkdóm eða *de novo* sjúklingum þar sem skurðaðgerð átti ekki við eða sem neituðu skurðaðgerð. Inntökuskilyrði tóku til meðaltalgilda af fríu kortisóli í þvagi (mUFC) á bilinu frá 1,5 til 5-föld eðlileg efri mörk (ULN) við skimun. Þátttakendur í rannsókninni voru 150 sjúklingar. Meðalaldur var 35,8 ár og meirihluti sjúklinganna voru konur (78,8%). Flestir sjúklinganna (82,0%) höfðu áður farið í skurðaðgerð á heiladingli og meðaltal mUFC við grunnlínu var 470 nmól/24 klst. (ULN: 166,5 nmól/24 klst.).

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá sem upphafsskammt annaðhvort 10 mg eða 30 mg af pasireotidi í vöðva á 4 vikna fresti. Eftir meðferð í fjóra mánuði héldu sjúklingar með mUFC ≤1,5xULN áfram á blinduðum skammti sem þeim var slembiraðað til að fá og hjá sjúklingum með mUFC >1,5xULN var skammturinn aukinn á blindaðan hátt úr 10 mg í 30 mg eða úr 30 mg í 40 mg, svo fremi að þeir þyldu meðferð vel. Auk þess var skammtaaðlögun (í allt að 40 mg hámarksskammt) leyfð eftir 7 mánuði og 9 mánuði af kjarnahluta meðferðarinnar. Fyrsti endapunktur verkunar var hlutfall sjúklinga í hvorum hópi sem náði 24 klst. meðalgildi ≤ULN eftir 7 mánaða meðferð, óháð fyrri skammtaaukningu. Aðrir endapunktur fólu í sér þessar breytingar frá grunnlínu: 24 klst. frítt kortisól í þvagi, ACTH í plasma, kortisólgildi í sermi og klínískar vísbendingar eða einkenni Cushings sjúkdóms. Allar greiningar voru gerðar á grundvelli slembiraðaðra skammtahópa.

#### *Niðurstöður*

Rannsóknin stóðst aðalmarkmið fyrir báða skammtahópa (lægri viðmið 95% CI fyrir hlutfall svörunar í hvorum meðferðarhópi >15%). Eftir 7. mánuð náðist mUFC svörun hjá 41,9% og 40,8% sjúklinga sem slembiraðað var til að fá 10 mg og 30 mg upphafsskammt, tilgreint í sömu röð. Hlutfall sjúklinga sem annaðhvort náðu mUFC ≤ULN eða lækkun í mUFC frá grunnlínu um að minnsta kosti 50% var 50,0% í 10 mg skammtahópnum og 56,6% í 30 mg skammtahópnum (tafla 5).

Í báðum skammtahópnum leiddi Signifor til lækkunar á meðaltali UFC eftir 1 meðferðarmánuð og það hélt á rannsóknartímanum. Einnig var sýnt fram á lækkun með heildarhlutfalli breytinga frá grunnlínu á meðal- og miðgildi mUFC eftir mánuð 7 og 12. Lækkun á gildum fyrir kortisól í sermi og ACTH í plasma kom einnig fram eftir mánuð 7 og 12 hjá hvorum skammtahópi fyrir sig.

**Tafla 5 Lykilniðurstöður – III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með Cushings sjúkdóm (samsetning til notkunar í vöðva)**

	<b>Pasireotid 10 mg N=74</b>	<b>Pasireotid 30 mg N=76</b>
Hlutfall sjúklinga með:		
mUFC $\leq$ ULN á 7. mánuði (95% CI) *	41,9 (30,5; 53,9)	40,8 (29,7; 52,7)
mUFC $\leq$ ULN og engin fyrri skammtaaukning á 7. mánuði (95% CI)	28,4 (18,5; 40,1)	31,6 (21,4; 43,3)
mUFC $\leq$ ULN eða $\geq$ 50% lækkun frá grunnlínu á 7. mánuði (95% CI)	50,0 (38,1; 61,9)	56,6 (44,7; 67,9)
Miðgildi (min.; max) % mUFC breytinga frá grunnlínu á 7. mánuði	-47,9% (-94,2; 651,1)	-48,5% (-99,7; 181,7)
Miðgildi (min.; max) % mUFC breytinga frá grunnlínu á 12. mánuði	-52,5% (-96,9; 332,8)	-51,9% (-98,7; 422,3)

\* Aðalendapunktur samkvæmt LOCF (last observation carried forward)

mUFC: meðalgildi af fríu kortísóli í þvagi; ULN: eðlileg efri mörk; CI: öryggisbil

Lækkun á slagbils- og lagbilsþrýstingi og líkamsþyngd kom fram í báðum skammtahópum á 7. mánuði. Heildarminnkun á þessum mælistærðum hafði tilhneigingu til að vera meiri hjá sjúklingum sem svöruðu mUFC. Svipuð tilhneiging sást á 12. mánuði.

Á 7. mánuði komu fram hjá flestum sjúklingunum annaðhvort framfarir eða stöðugar vísbendingar Cushings sjúkdóms svo sem ofhæring, húðsliit (striae), mar og vöðvastyrkur. Roði í andliti varð minni hjá 43,5% (47/108) sjúklinga og meira en þriðjungur sjúklinga sýndi framfarir hvað varðar fituhnúð fyrir ofan viðbein (34,3%) og baklægán fituhnúð (34,6%). Svipaðar niðurstöður sást einnig á 12. mánuði.

Lagt var mat á heilsutengd lífsgæði samkvæmt niðurstöðum sem sjúklingur greinir frá sjálfur fyrir ákveðinn sjúkdóm (disease-specific patient-reported outcome measure) (Cushing QoL) og almenn lífsgæði (SF-12v2 General health Survey). Breyting til batnaðar kom fram í báðum skammtahópum hvað varðar CushingQoL og MCS (Mental Component Summary) í SF-12v2, en ekki hvað varðar PSC (Physical Component Summary) í SF-12v2.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Signifor hjá öllum undirhópum barna við æsavexti og dingulrisavexti (pituitary gigantism) og við Cushings sjúkdómi sem tengist heiladingli, offramleiðslu á ACTH í heiladingli og ofvirkni í nýrnahettum sem er háð heiladingulsstarfsemi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Pasireotid til notkunar í vöðva er hannað sem öragnir með forðalosun. Eftir staka inndælingu sýnir plasmabéttni pasireotids snögga upphaflega losun á inndælingardegi og fall frá degi 2 til dags 7 í kjölfarið, síðan hæga aukningu fram að hámarksþéttni í kringum dag 21 og loks hægán minnkunarfasa á næstu vikum samhliða endanlegu niðurbroti á fjölliðustöðgrind lyfjaformsins.

## Frásög

Hlutfallslegt aðgengi pasireotids til notkunar í vöðva fram yfir pasireotid til notkunar undir húð er ótvírætt betra. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta nýtingu pasireotids hjá mönnum.

## Dreifing

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði pasireotid til notkunar í vöðva mikla dreifingu innan mikils dreifingarrúmmáls ( $V_z/F > 100$  lítrar). Dreifing milli blóðfrumna og plasma er óháð þéttni og sýnir að

pasireotid er fyrst og fremst að finna í plasma (91%). Próteinbinding í plasma er í meðallagi mikil (88%) og óháð þéttni.

Samkvæmt *in vitro* niðurstöðum virðist pasireotid vera hvarfefni fyrir útflæðisflutningspróteinið P-gp (P-glykóprótein). Samkvæmt *in vitro* niðurstöðum er pasireotid ekki hvarfefni fyrir útflæðisflutningspróteinið BCRP (breast cancer resistance protein) né heldur fyrir innflæðisflutningspróteinin OCT1 (organic cation transporter 1), OATP (organic anion-transporting polypeptide) 1B1, 1B3 eða 2B1. Við meðferðarþéttni er pasireotid heldur ekki hemill á UGT1A1, OATP1B1 eða 1B3, OAT1 eða OAT3, OCT1 eða OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 og BSEP.

### Umbrot

Pasireotid er mjög stöðugt hvað varðar efnaskipti og *in vitro* niðurstöður sýna að pasireotid er ekki hvarfefni, hemill eða hvati fyrir CYP450. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum er pasireotid fyrst og fremst að finna á óbreyttu formi í plasma, þvagi og saur.

### Brotthvarf

Pasireotid skilst fyrst og fremst út í gegnum lifur (útskilnaður með galli), en að litlu leyti um nýru. Í rannsókn á ADME hjá mönnum endurheimtust  $55,9 \pm 6,63\%$  af geislavirkum skammti af pasireotidi gefnum undir húð á fyrstu 10 dögnum eftir gjöf, þar með talið  $48,3 \pm 8,16\%$  af geislavirkninni í hægðum og  $7,63 \pm 2,03\%$  í þvagi.

Úthreinsun (CL/F) pasireotids til notkunar í vöðva hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum er að meðaltali 4,5-8,5 lítrar/klst. Á grundvelli lyfjahvarfagreiningar var áætluð úthreinsun (CL/F) um það bil 4,8 til 6,5 lítrar/klst. hjá dæmigerðum sjúklingum með Cushings sjúkdóm og um það bil 5,6 til 8,2 lítrar/klst. hjá dæmigerðum sjúklingum með æsavöxt.

### Línulegt samband og tenging við tíma

Jafnvægi í lyfjahvörfum pasireotids til notkunar í vöðva næst eftir þrjú mánuði. Eftir endurtekna mánaðarlega skammta sýnir pasireotid til notkunar í vöðva lyfjahvarfaútsetningu sem er um það bil í réttu hlutfalli við skammt á skammtabilinu 10 mg til 60 mg á 4 vikna fresti.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá börnum.

#### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Úthreinsun um nýru er lítil þáttur í brotthvarfi pasireotids hjá mönnum. Í klínískri rannsókn þar sem gefinn var stakur 900 µg skammtur af pasireotidi undir húð hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi, reyndist vægt skert, í meðallagi skert eða verulega skert nýrnastarfsemi, eða nýrnabilun á lokastigi ekki hafa marktæk áhrif á heildarútsetningu fyrir pasireotidi í plasma. Útsetning fyrir óbundnu pasireotidi í plasma ( $AUC_{inf,u}$ ) var aukin hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (vægt skert: 33%, í meðallagi skert: 25%, verulega skert: 99%, nýrnabilun á lokastigi: 143%) borið saman við viðmiðunarhóp.

#### Sjúklingar með skerta lifr starfsemi

Engar klínískar rannsóknir á pasireotidi til notkunar í vöðva hafa verið gerðar hjá einstaklingum með skerta lifr starfsemi. Í klínískri rannsókn á stökum skammti af pasireotidi undir húð hjá einstaklingum með skerta lifr starfsemi, kom fram tölfræðilega marktækur munur milli einstaklinga með í meðallagi mikla og verulega skerta lifr starfsemi (Child-Pugh B og C). Hjá einstaklingum með í meðallagi mikla og verulega skerta lifr starfsemi jókst  $AUC_{inf}$  um 60% og 79%,  $C_{max}$  jókst um 67% og 69% og CL/F minnkaði um 37% og 44%, tilgreint í sömu röð.

### Aldraðir sjúklingar ( $\geq 65$ ára)

Aldur er ekki marktæk skýribreyta (covariate) í greiningunni á lyfjahvörfum hjá mismunandi hópum sjúklinga.

### Lýðfræði

Lyfjahvarfagreining fyrir pasireotid til notkunar í vöðva hjá mismunandi hópum bendir til þess að kynþáttur hafi ekki áhrif á lyfjahvarfagildi. Lyfjahvarfaútsetning var með lítilsháttar fylgni við líkamsþyngd í rannsókninni hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið lyfjameðferð, en ekki í rannsókninni hjá sjúklingum sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn hjá. Konur með æsavöxt voru með 32% og 51% meiri útsetningu en karlar í rannsóknnum á sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið lyfjameðferð og hjá sjúklingum sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn hjá, tilgreint í sömu röð. Þessi munur á útsetningu var ekki klínískt mikilvægur samkvæmt upplýsingum um verkun og öryggi.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar um öryggi úr rannsóknnum sem gerðar voru á pasireotidi gefnu undir húð benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Að auki voru gerðar rannsóknir á þoli og eiturverkunum eftir endurtekna skammta með pasireotidi gefnu í vöðva. Flest það sem fram kom í rannsóknnum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta gekk til baka og mátti rekja til lyfjafræðilegra eiginleika pasireotids. Áhrif í forklínískum rannsóknnum komu einungis fram við útsetningu sem talin var nægjanlega mikið meiri en hámarks útsetning hjá mönnum til að teljast hafa litla þýðingu við klíníska notkun.

Pasireotid gefið undir húð hafði engin áhrif á frjósemi hjá karlkyns rottum en eins og búist var við út frá lyfjafræðilegum eiginleikum pasireotids kom fram óeðlilegur tíðahringur eða tíðaleysi hjá kvendýrum og fækkun á gulbúum og bólfestustöðum. Eiturverkanir á fósturvísi komu fram hjá rottum og kanínum við skammta sem ollu eiturverkunum á móðurina en engin fósturskemmandi áhrif komu fram. Í rannsóknnum hjá rottum fyrir og eftir got hafði pasireotid engin áhrif á fæðingarhríðir og fæðingu, en olli smávægilegri seinkun á þroska er varðar aðskilnað ytra eyra (pinna detachment) og leiddi til minni líkamsþyngdar afkvæmisins.

Eiturefnafræðilegar niðurstöður sem liggja fyrir hjá dýrum hafa sýnt að pasireotid skilst út í mjólk.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Stungulyfsstofn

Poly(D,L-laktíð-co-glykólíð) (50-60:40-50)

Poly(D,L- laktíð-co-glykólíð) (50:50)

#### Leysir

Natríum karmellósi

Mannitól

Poloxamer 188

Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.



### 6.3 Geymsluþol

3 ár

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

### 6.5 Gerð fláts og innihald

Duft: brúnleitt hettuglas (gler) með gúmmítappa (klóróbútýlgúmmí), sem inniheldur virka efnið (pasireotid).

Leysir: litlaus áfyllt sprauta (gler) með tappa að framan og á stimpli (klóróbútýlgúmmí), sem inniheldur 2 ml af leysi.

Stakpakkningar (allir styrkleikar): Hver pakkning inniheldur þynnubakka með einu setti af búnaði til inndælingar (eitt hettuglas og í sérstökum innsigliðum umbúðum ein áfyllt sprauta, eitt millistykki fyrir hettuglös og ein nál til inndælingar með öryggisbúnaði).

Fjölpakkningar (40 mg og 60 mg styrkleikar eingöngu): Hver fjölpakkning inniheldur 3 innri öskjur, sem hver inniheldur þynnubakka með einu setti af búnaði til inndælingar (eitt hettuglas og í sérstökum innsigliðum umbúðum ein áfyllt sprauta, eitt millistykki fyrir hettuglös og ein nál til inndælingar með öryggisbúnaði).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssettir.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Það eru tvö mikilvæg skref við blöndun Signifor. **Sé þeim ekki fylgt getur það valdið því að ekki er hægt að gefa inndælinguna á réttan hátt.**

- **Inndælingarbúnaðurinn verður að ná stofuhita.** Taktu inndælingarbúnaðinn úr kælinum og láttu hann standa við stofuhita í að minnsta kosti 30 mínútur fyrir blöndun en ekki lengur en 24 klst.
- Eftir að leysirinn hefur verið settur út í **skal hrista hettuglasið hóflega** í að minnsta kosti 30 sekúndur **þar til einsleit dreifa hefur myndast.**

#### **Innifalið í inndælingarbúnaðinum:**

- a Eitt hettuglas með stungulyfsstofninum
- b Ein áfyllt sprauta með leysinum
- c Eitt millistykki fyrir hettuglös til nota við blöndun lyfsins
- d Ein öryggisnál til inndælingar (20G x 1,5")

Fylgið vandlega leiðbeiningunum hér að neðan til að tryggja rétta blöndun Signifor stungulyfsstofns og leysis, dreifu fyrir inndælingu djúpt í vöðva.

Einungis má útbúa Signifor dreifu rétt fyrir notkun.

Einungis þjálfaður heilbrigðisstarfsmaður skal gefa Signifor.

Vinsamlegast fylgið eftirfarandi leiðbeiningum við að útbúa Signifor til inndælingar djúpt í vöðva:

1. Taktu Signifor inndælingarbúnaðinn úr kælinum. **ATHUGIÐ: Mikilvægt er að hefja ekki blöndunarferilinn fyrr en eftir að inndælingarbúnaðurinn nær stofuhita. Láttu búnaðinn standa við stofuhita í að minnsta kosti 30 mínútur fyrir blöndun, en ekki**

- lengur en 24 klst.** Ef hann er ekki notaður innan 24 klst. má setja inndælingarbúnaðinn aftur í kælinn.
2. Fjarlægðu plasthettuna af hettuglasinu og hreinsaðu gúmmítappann á hettuglasinu með sprittþurrku.
  3. Fjarlægðu filmuna sem lokar pakkningunni með millistykkinu fyrir hettuglös en **EKKI** taka millistykkið úr pakkningunni.
  4. Haltu um pakkninguna með millistykkinu fyrir hettuglös og staðsettu millistykkið ofan á hettuglasinu og þrýstu því alveg niður þannig að það smelli á réttan stað, staðfest með „smelli“.
  5. Fjarlægðu pakkninguna af millistykkinu með því að lyfta henni beint upp.
  6. Fjarlægðu hettuna af sprautunni sem er áfyllt með leysinum og **skrúfaðu** sprautuna ofan á millistykkið.
  7. Þrýstu stimplinum hægt alla leið niður til að flytja allan leysinn yfir í hettuglasið.
  8. **ATHUGIÐ:** Haltu stimplinum niðri og hristu hettuglasið **hóflega í að minnsta kosti 30 sekúndur** til að stungulyfsstofninn verði algerlega að dreifu. **Hristu hettuglasið aftur hóflega í 30 sekúndur ef stungulyfsstofninn er ekki algerlega orðinn að dreifu.**
  9. Snúðu sprautunni og hettuglasinu á hvolf, dragðu stimpilinn **hægt** til baka og dragðu allt innihaldið úr hettuglasinu upp í sprautuna.
  10. Skrúfaðu sprautuna af millistykkinu.
  11. Skrúfaðu öryggisnálinu á sprautuna.
  12. Dragðu hlífðarhulstrið beint af nálinni. Til að koma í veg fyrir botnfall getur þú hrist sprautuna varlega til að viðhalda einsleitri dreifu. Sláðu varlega á sprautuna til að fjarlægja allar sjáanlegar loftbólur og losaðu þær úr sprautunni. Signifor blandan er nú tilbúin til **tafarlausrar** notkunar.
  13. Signifor má einungis gefa með inndælingu djúpt í vöðva. Undirbúðu stungustaðinn með sprittþurrku. Stingdu nálinni alveg inn í vinstri eða hægri rassvöðvann í 90° horni við húðina. Dragðu stimpilinn hægt til baka til að athuga hvort stungið hafi verið í æð (skiptu um stað ef stungið hefur verið í æð). Þrýstu hægt á stimpilinn þar til sprautan er tóm. Dragðu nálinu úr stungustaðnum og virkjaðu öryggishlífinu.
  14. Virkjaðu öryggisbúnaðinn á nálinni með annarri hvorri eftirtalinna aðferða:
    - annaðhvort með því að þrýsta þeim hluta öryggishlífarinnar sem er á hjörum á hart yfirborð
    - eða með því að ýta hjörunum fram með fingrinum
 Heyranlegur „smellur“ staðfestir rétta virkjun. Fargaðu sprautunni tafarlaust í ílát fyrir beitta hluti.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Signifor 10 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa  
 EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa  
 EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa  
EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa  
EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa  
EU/1/12/753/016-017

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. apríl 2012

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. nóvember 2016

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Signifor 0,3 mg stungulyf, lausn  
pasireotid

### 2. VIRK(T) EFNI

1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 0,3 mg af pasireotidi (sem pasireotid diaspartat).

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: Mannítól, tartarsýru (vínsýru), natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

6 lykjur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP



**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/753/001      6 lykjur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Signifor 0,3 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  
**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)**

**1. HEITI LYFS**

Signifor 0,3 mg stungulyf, lausn  
pasireotid

**2. VIRK(T) EFNI**

1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 0,3 mg af pasireotidi (sem pasireotid diaspartat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: Mannitól, tartarsýru (vínsýru), natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari  
upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

6 lykjur. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja stakan.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Signifor 0,3 mg

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)

#### 1. HEITI LYFS

Signifor 0,3 mg stungulyf, lausn  
pasireotid

#### 2. VIRK(T) EFNI

1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 0,3 mg af pasireotidi (sem pasireotid diaspartat).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: Mannitól, tartarsýru (vínsýru), natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

Fjölþakning: 18 lykjur (3 þakningar með 6 lykjum).

Fjölþakning: 30 lykjur (5 þakningar með 6 lykjum).

Fjölþakning: 60 lykjur (10 þakningar með 6 lykjum).

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Signifor 0,3 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á LYKJU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Signifor 0,3 mg stungulyf  
pasireotid  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 ml

**6. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA****1. HEITI LYFS**

Signifor 0,6 mg stungulyf, lausn  
pasireotid

**2. VIRK(T) EFNI**

1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 0,6 mg af pasireotidi (sem pasireotid diaspartat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: Mannitól, tartarsýru (vínsýru), natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

6 lykjur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/753/005      6 lykjur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Signifor 0,6 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  
**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)**

**1. HEITI LYFS**

Signifor 0,6 mg stungulyf, lausn  
pasireotid

**2. VIRK(T) EFNI**

1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 0,6 mg af pasireotidi (sem pasireotid diaspartat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: Mannitól, tartarsýru (vínsýru), natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

6 lykjur. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja stakan.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Signifor 0,6 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  
**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)**

**1. HEITI LYFS**

Signifor 0,6 mg stungulyf, lausn  
pasireotid

**2. VIRK(T) EFNI**

1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 0,6 mg af pasireotidi (sem pasireotid diaspartat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: Mannitól, tartarsýru (vínsýru), natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

Fjölþakking: 18 lykjur (3 þakkingar með 6 lykjum).

Fjölþakking: 30 lykjur (5 þakkingar með 6 lykjum).

Fjölþakking: 60 lykjur (10 þakkingar með 6 lykjum).

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Signifor 0,6 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á LYKJU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Signifor 0,6 mg stungulyf  
pasireotid  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 ml

**6. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Signifor 0,9 mg stungulyf, lausn  
pasireotid

**2. VIRK(T) EFNI**

1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 0,9 mg af pasireotidi (sem pasireotid diaspartat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: Mannitól, tartarsýru (vínsýru), natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

6 lykjur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/753/009

6 lykjur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Signifor 0,9 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  
**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)**

**1. HEITI LYFS**

Signifor 0,9 mg stungulyf, lausn  
pasireotid

**2. VIRK(T) EFNI**

1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 0,9 mg af pasireotidi (sem pasireotid diaspartat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: Mannitól, tartarsýru (vínsýru), natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

6 lykjur. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja stakan.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP



**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Signifor 0,9 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  
**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)**

**1. HEITI LYFS**

Signifor 0,9 mg stungulyf, lausn  
pasireotid

**2. VIRK(T) EFNI**

1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 0,9 mg af pasireotidi (sem pasireotid diaspartat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: Mannitól, tartarsýru (vínsýru), natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

Fjölþakking: 18 lykjur (3 þakkingar með 6 lykjum).

Fjölþakking: 30 lykjur (5 þakkingar með 6 lykjum).

Fjölþakking: 60 lykjur (10 þakkingar með 6 lykjum).

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Signifor 0,9 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á LYKJU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Signifor 0,9 mg stungulyf  
pasireotid  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 ml

**6. ANNAÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA FYRIR STAKPAKKNINGAR

#### 1. HEITI LYFS

Signifor 10 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa pasireotid

#### 2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 10 mg af pasireotidi (sem pasireotid pamoat).

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig:

Stungulyfsstofn: Poly(D,L- laktíð-co-glýkólíð) (50-60:40-50), poly(D,L- laktíð-co-glýkólíð) (50:50).

Leysir: Natríum karmellósi, mannítól, poloxamer 188, vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, dreifa

1 hettuglas með stungulyfsstofni  
1 áfyllt sprauta með 2 ml af leysi  
1 nál með öryggisbúnaði  
1 millistykki fyrir hettuglös

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/753/018

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Signifor 10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Signifor 10 mg stungulyfsstofn  
pasireotid  
i.m.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

10 mg

**6. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á ÁFYLLTA SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Leysir fyrir Signifor

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

2 ml

**6. ANNAÐ**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA FYRIR STAKPAKKNINGAR

#### 1. HEITI LYFS

Signifor 20 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa pasireotid

#### 2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 20 mg af pasireotidi (sem pasireotid pamoat).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig:

Stungulyfsstofn: Poly(D,L- laktíð-co-glýkólíð) (50-60:40-50), poly(D,L- laktíð-co-glýkólíð) (50:50).

Leysir: Natríum karmellósi, mannítól, poloxamer 188, vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, dreifa

1 hettuglas með stungulyfsstofni  
1 áfyllt sprauta með 2 ml af leysi  
1 nál með öryggisbúnaði  
1 millistykki fyrir hettuglös

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/753/013

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Signifor 20 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Signifor 20 mg stungulyfsstofn  
pasireotid  
i.m.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

20 mg

**6. ANNÆÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á ÁFYLLTA SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Leysir fyrir Signifor

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

2 ml

**6. ANNAÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA FYRIR STAKPAKKNINGAR

#### 1. HEITI LYFS

Signifor 30 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa pasireotid

#### 2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 30 mg af pasireotidi (sem pasireotid pamoat).

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig:

Stungulyfsstofn: Poly(D,L- laktíð-co-glýkólíð) (50-60:40-50), poly(D,L- laktíð-co-glýkólíð) (50:50).

Leysir: Natríum karmellósi, mannítól, poloxamer 188, vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, dreifa

1 hettuglas með stungulyfsstofni  
1 áfyllt sprauta með 2 ml af leysi  
1 nál með öryggisbúnaði  
1 millistykki fyrir hettuglös

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/753/019

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Signifor 30 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Signifor 30 mg stungulyfsstofn  
pasireotid  
i.m.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

30 mg

**6. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á ÁFYLLTA SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Leysir fyrir Signifor

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

2 ml

**6. ANNAÐ**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA FYRIR STAKPAKKNINGAR

#### 1. HEITI LYFS

Signifor 40 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa pasireotid

#### 2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 40 mg af pasireotidi (sem pasireotid pamoat).

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig:

Stungulyfsstofn: Poly(D,L- laktíð-co-glýkólíð) (50-60:40-50), poly(D,L- laktíð-co-glýkólíð) (50:50).

Leysir: Natríum karmellósi, mannítól, poloxamer 188, vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, dreifa

1 hettuglas með stungulyfsstofni  
1 áfyllt sprauta með 2 ml af leysi  
1 nál með öryggisbúnaði  
1 millistykki fyrir hettuglös

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/753/014

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Signifor 40 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  
**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)**

**1. HEITI LYFS**

Signifor 40 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa pasireotid

**2. VIRK(T) EFNI**

1 hettuglas inniheldur 40 mg af pasireotídi (sem pasireotid pamoat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig:  
Stungulyfsstofn: Poly(D,L- laktíð-co-glýkólíð) (50-60:40-50), poly(D,L- laktíð-co-glýkólíð) (50:50).  
Leysir: Natríum karmellósi, mannítól, poloxamer 188, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyfsstofn og leysir, dreifa

1 glas með stungulyfsstofni + 1 áfyllt sprauta með 2 ml af leysi + 1 nál með öryggisbúnaði + 1 millistykki fyrir hettuglös.  
Hluti af fjölpakkingu. Má ekki selja stakan.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í vöðva.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/753/015

Fjölpakkning sem inniheldur 3 innri öskjur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Signifor 40 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  
**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)**

**1. HEITI LYFS**

Signifor 40 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa pasireotid

**2. VIRK(T) EFNI**

1 hettuglas inniheldur 40 mg af pasireotidi (sem pasireotid pamoat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig:  
Stungulyfsstofn: Poly(D,L- laktíð-co-glýkólíð) (50-60:40-50), poly(D,L- laktíð-co-glýkólíð) (50:50).  
Leysir: Natríum karmellósi, mannítól, poloxamer 188, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyfsstofn og leysir, dreifa

FjölpaKKning: 3 pakkningar með 1 inndælingarbúnaði

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í vöðva.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/753/015

Fjölpakkning sem inniheldur 3 innri öskjur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Signifor 40 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Signifor 40 mg stungulyfsstofn  
pasireotid  
i.m.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

40 mg

**6. ANNAÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á ÁFYLLTA SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Leysir fyrir Signifor

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

2 ml

**6. ANNAÐ**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA FYRIR STAKPAKKNINGAR

#### 1. HEITI LYFS

Signifor 60 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa pasireotid

#### 2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 60 mg af pasireotidi (sem pasireotid pamoat).

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig:

Stungulyfsstofn: Poly(D,L- laktíð-co-glýkólíð) (50-60:40-50), poly(D,L- laktíð-co-glýkólíð) (50:50).

Leysir: Natríum karmellósi, mannítól, poloxamer 188, vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, dreifa

1 hettuglas með stungulyfsstofni  
1 áfyllt sprauta með 2 ml af leysi  
1 nál með öryggisbúnaði  
1 millistykki fyrir hettuglös

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/753/016

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Signifor 60 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

#### 1. HEITI LYFS

Signifor 60 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa pasireotid

#### 2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 60 mg af pasireotidi (sem pasireotid pamoat).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig:

Stungulyfsstofn: Poly(D,L- laktíð-co-glýkólíð) (50-60:40-50), poly(D,L- laktíð-co-glýkólíð) (50:50).

Leysir: Natríum karmellósi, mannítól, poloxamer 188, vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, dreifa

1 glas með stungulyfsstofni + 1 áfyllt sprauta með 2 ml af leysi + 1 nál með öryggisbúnaði + 1 millistykki fyrir hettuglös.

Hluti af fjölpakkingu. Má ekki selja stakan.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/753/017

Fjölpakkning sem inniheldur 3 innri öskjur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Signifor 60 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  
**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)**

**1. HEITI LYFS**

Signifor 60 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa pasireotid

**2. VIRK(T) EFNI**

1 hettuglas inniheldur 60 mg af pasireotidi (sem pasireotid pamoat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig:  
Stungulyfsstofn: Poly(D,L- laktíð-co-glýkólíð) (50-60:40-50), poly(D,L- laktíð-co-glýkólíð) (50:50).  
Leysir: Natríum karmellósi, mannítól, poloxamer 188, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyfsstofn og leysir, dreifa

FjölpaKKning: 3 pakkningar með 1 inndælingarbúnaði

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í vöðva.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/753/017

Fjölpakkning sem inniheldur 3 innri öskjur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Signifor 60 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Signifor 60 mg stungulyfsstofn  
pasireotid  
i.m.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

60 mg

**6. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á ÁFYLLTA SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Leysir fyrir Signifor

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

2 ml

**6. ANNAÐ**



## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Signifor 0,3 mg stungulyf, lausn**

**Signifor 0,6 mg stungulyf, lausn**

**Signifor 0,9 mg stungulyf, lausn**

pasireotid

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Signifor og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Signifor
3. Hvernig nota á Signifor
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Signifor
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

## 1. Upplýsingar um Signifor og við hverju það er notað

Signifor er lyf sem inniheldur virka efnið pasireotid. Það er notað til meðferðar við Cushings sjúkdómi hjá fullorðnum þegar skurðaðgerð er ekki möguleg eða þegar skurðaðgerð hefur ekki borið árangur.

Cushings sjúkdómur er af völdum stækkunar í heiladingli (kirtli neðan á heila) sem kallast kirtilæxli í heiladingli. Þetta leiðir til þess að líkaminn framleiðir of mikið magn af hormóni sem kallast ACTH (adrenocorticotropic hormone), og það veldur offramleiðslu á öðru hormóni sem kallast kortisól.

Mannslíkaminn myndar efni sem kallast somatostatin sem hindrar myndun ákveðinna hormóna, þar með talið ACTH. Pasireotid verkar á mjög svipaðan hátt og somatostatin. Signifor getur þannig hindrað myndun ACTH og hjálpað til við að ná stjórn á offramleiðslu kortisóls og minnka einkenni Cushings sjúkdóms.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Signifor verkar eða af hverju þessu lyfi hefur verið ávísað fyrir þig, skaltu spyrja lækinn.

## 2. Áður en byrjað er að nota Signifor

### Ekki má nota Signifor

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pasireotidi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Signifor er notað ef þú ert með eða hefur verið með:

- sjúkdóma í tengslum við blóðsykur, hvort sem hann er of hár (eins og í blóðsykurshækkun/sykursýki) eða of lágur (blóðsykurslækkun);
- hjartasjúkdóma svo sem nýlegt hjartaáfall, hjartabilun (hjartasjúkdóm sem veldur því að hjartað getur ekki dælt nægilega miklu blóði um líkamann) eða skyndilegan þrýstingsverk fyrir brjósti (kemur yfirleitt fram sem þrýstingur, þyngsli, þrengslatilfinning, herpingstilfinning, eða verkur

- fyrir brjósti);
- hjartsláttartruflanir, svo sem óreglulegan hjartslátt eða óeðlileg rafboð, sem kallast „lenging á QT bili“ eða „QT lenging“;
- lítið magn kalíums eða magnesíums í blóði;
- gallsteina.

### **Meðan á meðferð með Signifor stendur**

- Signifor dregur úr offramleiðslu kortisóls. Það gæti dregið of mikið úr framleiðslu þess og þá gætir þú fundið fyrir einkennum sem tengjast skorti á kortisóli, svo sem mjög miklu máttleysi, þreytu, þyngdartapi, ógleði, uppköstum eða lágum blóðþrýstingi. Ef það gerist skaltu samstundis hafa samband við lækni.
- Signifor getur valdið hækkun á blóðsykri. Verið getur að læknirinn vilji hafa eftirlit með blóðsykrinum og hefja meðferð með sykursýkilyfjum eða breyta núverandi meðferð hjá þér.
- Signifor getur hægt á hjartslætti. Verið getur að læknirinn vilji hafa eftirlit með hjartsláttarhraða hjá þér með tæki sem mælir rafvirkni í hjartanu (hjartalínurit). Ef þú notar lyf við hjartasjúkdómi má vera að læknirinn þurfi einnig að breyta skömmtum þess.
- Læknirinn gæti ef til vill einnig viljað rannsaka gallblöðruna hjá þér reglulega og mæla lifransím og heiladingulshormón, því lyfið getur haft áhrif á alla þessa þætti.

### **Börn og unglingar**

Ekki skal nota þetta lyf handa börnum og unglingum yngri en 18 ára vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir um þennan aldurshóp.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Signifor**

Signifor getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Ef þú notar önnur lyf samhliða Signifor (þar með talið lyf sem fengin eru án lyfseðils), getur verið að læknirinn þurfi að hafa nánara eftirlit með hjartastarfsemi þinni eða breyta skammti Signifor eða hinna lyfjanna. Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Látið lækninn sérstaklega vita ef þú ert að nota:

- lyf við hjartsláttaróreglu, svo sem lyf sem innihalda disopyramíð, procainamíð, kínidín, sotalol, dofetilid, ibutilid, amiodaron eða dronedaron;
- lyf við bakteríusýkingum (til inntöku: claritromycin, moxifloxacin; til inndælingar: erythromycin, pentamidín);
- lyf við sveppasýkingum (ketoconazol, nema í hársápu);
- ákveðin geðlyf (chlorpromazin, thioridazin, fluphenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, methadon);
- lyf við frjókornaofnæmi og öðru ofnæmi (terfenadin, astemizol, mizolastin);
- lyf sem notuð eru til að fyrirbyggja eða meðhöndla malaríu (chloroquin, halofantrin, lumefantrin);
- lyf til að stjórna blóðþrýstingi eins og:
  - beta-blokkar (metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol)
  - kalsíumgangalokar (bepridil, verapamil, diltiazem)
  - kólnesterasahemlar (rivastigmin, fysostigmin);
- lyf til að stjórna jafnvægi á söltum (kalíum, magnesíum) í líkamanum.

Sérstaklega er mikilvægt að taka það fram ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja:

- ciclosporin (notað við líffæraflutninga til að draga úr virkni ónæmiskerfisins);
- lyf við of háum blóðsykri (eins og í sykursýki) eða of lágum blóðsykri, svo sem:
  - insúlín;
  - metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid (sykursýkilyf).

### **Meðganga, brjóstagið og frjósemi**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

- Signifor á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ef þú ert þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð, er mikilvægt að láta lækninn vita, en hann mun ræða við þig um hvort þú getir notað Signifor á meðgöngunni.
- Ekki á að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Signifor stendur. Ekki er vitað hvort

Signifor berst yfir í brjóstamjólk.

- Ef þú ert kona sem stundar kynlíf átt þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur. Leitaðu ráða hjá læknum um nauðsyn þess að nota getnaðarvörn áður en lyfið er notað.

### **Akstur og notkun véla**

Signifor getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna þess að sumar af aukaverkunum sem geta komið fram meðan á meðferð með Signifor stendur, svo sem sundl, höfuðverkur og þreyta, geta dregið úr hæfni til aksturs og öruggar notkunar véla.

### **Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Signifor**

Signifor inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

## **3. Hvernig nota á Signifor**

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum eða lyfjafræðingi. Lyfið er í lykju, þ.e. litlu glerfláti.

### **Hversu mikið nota á af Signifor**

Ráðlagður skammtur er ein lykja af Signifor 0,6 mg tvisvar á sólarhring. Með því að nota Signifor alltaf á sama tíma sólarhringsins er auðveldara að muna eftir því hvenær á að nota lyfið. Eftir að meðferðin er hafin getur lækningurinn einnig ákveðið að auka skammtinn í eina 0,9 mg lykju af Signifor tvisvar á sólarhring.

Ef aukaverkanir koma fram getur lækningurinn minnkað skammtinn tímabundið um 0,3 mg í hverri inndælingu.

Ef þú ert með lifrarsjúkdóm áður en þú byrjar á meðferð með Signifor, má vera að lækningurinn vilji hefja meðferðina með skammti sem er ein 0,3 mg lykja af Signifor tvisvar á sólarhring.

Fáanlegar eru lykjur með mismunandi styrkleikum Signifor (0,3 mg, 0,6 mg og 0,9 mg) til þess að gefa nákvæmlega þann skammt sem lækningurinn ávísar.

Lækningurinn mun athuga reglulega hve árangursrík meðferðin með Signifor er og ákveða hvaða skammtur hentar þér best.

### **Hvernig nota á Signifor**

Lækningurinn eða hjúkrunarfræðingur mun leiðbeina þér um hvernig þú átt að gefa þér Signifor með inndælingu. Lestu einnig leiðbeiningarnar aftast í þessum fylgiseðli. Ef þú hefur einhverjar spurningar skaltu hafa samband við lækninginn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

Signifor er ætlað til notkunar undir húð. Það þýðir að því er sprautað með stuttri nál inn í fituvefningu rétt undir húðinni. Lærin og kviðurinn eru góðir staðir til að gefa inndælingu undir húð. Með því að velja annan stungustað en notaður var við síðustu inndælingu, í hvert skipti, má koma í veg fyrir eymsli og ertingu í húðinni. Einnig ber að forðast að stinga í svæði sem eru aum eða þar sem erting er í húðinni.

Ekki nota Signifor ef þú sérð að lausnin er ekki tær eða hún inniheldur agnir. Lausnin á að vera án sýnilegra agna, tær og litlaus.

### **Hversu lengi nota á Signifor**

Haltu áfram að nota Signifor eins lengi og lækningurinn hefur gefið fyrirmæli um.

### **Ef notaður er stærri skammtur af Signifor en mælt er fyrir um**

Ef þú notar fyrir slysi meira af Signifor en lækningurinn ávísaði, skaltu strax hafa samband við lækninginn,

hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

### **Ef gleymist að nota Signifor**

Ekki gefa tvöfaldan skammt af Signifor til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Ef þú gleymir að nota skammt af Signifor, skaltu einfaldlega nota næsta skammt á venjulegum tíma.

### **Ef hætt er að nota Signifor**

Ef þú gerir hlé á meðferðinni með Signifor getur kortisólmagnið í líkama þínum aukist aftur og einkennin geta komið aftur. Því skaltu ekki hætta að nota Signifor nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### **Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Látið lækninn strax vita ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldu:**

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Breytingar á blóðsykri. Þú gætir fundið fyrir miklum þorsta, tíðum þvaglátum, aukinni matarlyst ásamt þyngdartapi, þreytu, ógleði, uppköstum, kviðverk.
- Gallsteinar eða tengdir fylgikvillar. Þú gætir fundið fyrir hita, kuldahrolli, gulnun húðar/augna, skyndilegum verk í baki eða verk hægra megin í kvið.
- Mikil þreyta.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Lítið kortisól í blóði. Þú gætir fundið fyrir miklu máttleysi, þreytu, þyngdartapi, ógleði, uppköstum og lágum blóðþrýstingi.
- Hægur hjartsláttur.
- Lágur blóðþrýstingur. Þú gætir fundið fyrir sundli, svimatilfinningu og sundli eða yfirliði við að standa upp.
- Vandamál varðandi flæði galls (gallteppa). Þú getur fundið fyrir að húðin gulni, þvag dökkni, hægðir lýsist og fengið kláða.
- Bólga í gallblöðru (gallblöðrubólga)

### **Aðrar aukaverkanir Signifor geta verið:**

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Niðurgangur
- Ógleði
- Kviðverkir
- Verkur á stungustað

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Lenging á QT bili (óeðlileg rafboð í hjartanu sem hægt er að greina í rannsóknum)
- Lystarleysi
- Uppköst
- Höfuðverkur
- Sundl
- Hárlos
- Kláði
- Vöðvaverkir
- Liðverkir

- Óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi
- Óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á brisstarfsemi
- Truflanir á blóðstorknun

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Lítið magn af rauðum blóðkornum (blóðleysi)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Aukið magn ketóna (flokkur efna sem myndast í lifrinni) í þvagi eða blóði (ketónblóðsýring af völdum sykursýki) sem fylgikvilli aukins magns sykurs í blóðinu. Þú getur fundið fyrir ávaxtalykt af andardrætti, öndunarerfiðleikum og ringlun.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Signifor

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á lykjunni og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Signifor inniheldur

- Virka innihaldsefnið er pasireotid.  
Signifor 0,3 mg: Ein lykja með 1 ml af lausn inniheldur 0,3 mg af pasireotidi (sem pasireotid diaspartat).  
Signifor 0,6 mg: Ein lykja með 1 ml af lausn inniheldur 0,6 mg af pasireotidi (sem pasireotid diaspartat).  
Signifor 0,9 mg: Ein lykja með 1 ml af lausn inniheldur 0,9 mg af pasireotidi (sem pasireotid diaspartat).
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, tartarsýra (vínsýra), natríum hýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Signifor og pakkningastærðir

Signifor stungulyf, lausn er tær, litlaus lausn í lykju. Hver lykja inniheldur 1 ml af stungulyfi, lausn.

Signifor er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 6 lykjur eða í fjölpakkningum sem innihalda 18 (3 pakkningar með 6 lykjum), 30 (5 pakkningar með 6 lykjum) eða 60 (10 pakkningar með 6 lykjum) lykjur.

Ekki er víst að allir styrkleikar eða pakkningastærðir séu markaðssettar hér á landi.

**Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

Recordati  
Tel: +32 2 46101 36  
België

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Recordati Hellas  
Τηλ: +30 210 6773822

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Recordati AB.  
Tel : +46 8 545 80 230

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.



## NOTKUNARLEIÐBEININGAR FYRIR SIGNIFOR STUNGULYF, LAUSN

Lyfið er í lykju, þ.e. litlu glerfláti. Signifor á að gefa með dauðhreinsuðum einnota sprautum og nálum.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun hafa gefið þér leiðbeiningar um hvernig nota eigi Signifor lykjur. Hinsvegar skaltu lesa eftirfarandi leiðbeiningar vandlega áður en þú notar lykjuna. Ef þú ert ekki viss um hvernig þú átt að gefa þér inndælinguna, eða ef þú hefur einhverjar spurningar skaltu leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum.

Við undirbúning inndælingarinnar má annaðhvort nota tvær mismunandi nálar, aðra til að draga upp og hina til að gefa lausnina, eða nota eina stutta fína nál við báðar aðgerðirnar. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun segja þér hvora aðferðina þú átt að nota eftir því hver venjan er á hverjum stað. Fylgdu leiðbeiningunum frá þeim.

Geymið Signifor lykjur samkvæmt geymsluskilyrðum sem tilgreind eru á öskjunni.

### Mikilvægar öryggisupplýsingar

**Varúð: Geymið lykjurnar þar sem börn hvorki ná til né sjá.**

#### Hvað þarf ég

Til að gefa sjálfri/sjálfum þér inndælinguna þarftu:

1. Eina Signifor lykju
2. Sprittþurrkur eða annað sambærilegt
3. Eina dauðhreinsaða sprautu
4. Eina langa, grófa, oddlausu, dauðhreinsaða nál til að draga upp lausnina (læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun láta þig vita ef þörf er á þessu)
5. Eina stutta, fína, dauðhreinsaða nál
6. Ílát fyrir beitta hluti eða annað hart lokað ílát til förgunar

#### Stungustaðurinn

Stungustaðurinn er staðurinn á líkamanum þar sem þú ætlar að gefa þér inndælinguna. Signifor er ætlað til notkunar undir húð. Það þýðir að því er sprautað með stuttri nál inn í fituvefinn rétt undir húðinni. Lærin og kviðurinn eru góðir staðir til að gefa inndælingu undir húð. Með því að velja annan stungustað en notaður var við síðustu inndælingu, í hvert skipti, má koma í veg fyrir eymsli og ertingu í húðinni. Einnig ber að forðast að stinga í svæði sem eru aum eða þar sem erting er í húðinni.

#### Undirbúningur

Þegar þú ert tilbúin/tilbúinn að gefa þér inndælinguna skaltu fylgja eftirfarandi skrefum vandlega:

- Þvoðu þér vandlega um hendurnar með sápu og vatni.
- Notaðu nýjar einnota nálar og sprautur í hvert skipti sem þú gefur þér inndælingu. Notaðu sprautur og nálar aðeins einu sinni. Deildu **aldrei** nálum og sprautum með öðrum.
- Taktu lykjuna úr öskjunni.
- Skoðaðu lykjuna. **EKKI MÁ NOTA** hana ef hún er brotin eða ef vökvinn virðist skýjaður eða inniheldur agnir. Í slíkum tilvikum skal skila pakkningunni í heild í apótekið.

Til að draga úr staðbundnum óþægindum er ráðlagt að láta lausnina ná stofuhita áður en hún er gefin.

Opna á lykjurnar rétt fyrir notkun og farga allri ónotaðri lausn.

#### Athugaðu fyrningardagsetninguna og skammtinn

Skoðaðu fyrningardagsetninguna sem kemur fram á merkimiðanum á lykjunni (á eftir „EXP“) og gakktu úr skugga um að lykjan innihaldi skammtinn sem læknirinn ávísaði.

**EKKI MÁ NOTA lyfið ef það er útrunnið eða ef skammturinn er rangur. Í báðum þessum tilvikum skal skila pakkningunni í heild í apótekið.**

## Hvernig gefa á Signifor með inndælingu



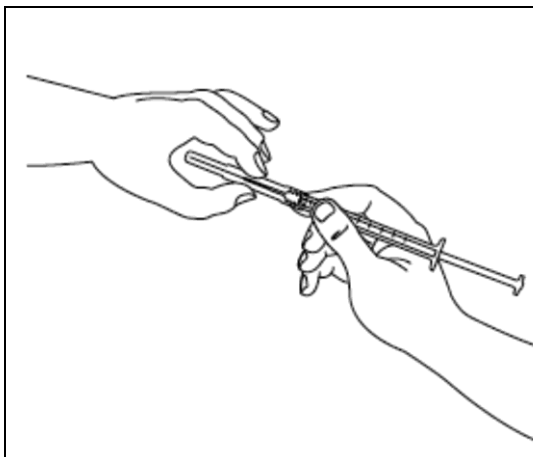
### Skref 1:

Signifor stungulyf, lausn er í lykjum sem hægt er að brjóta ofan af. Staðurinn á hálsi lykjunnar þar sem brjóta á lykjunna er merktur með lituðum depli á efri hluta hennar. Sláðu létt með fingri á lykjunna til að ganga úr skugga um að enginn vökvi sé í efri hlutanum þegar þú opnar lykjunna.



### Skref 2:

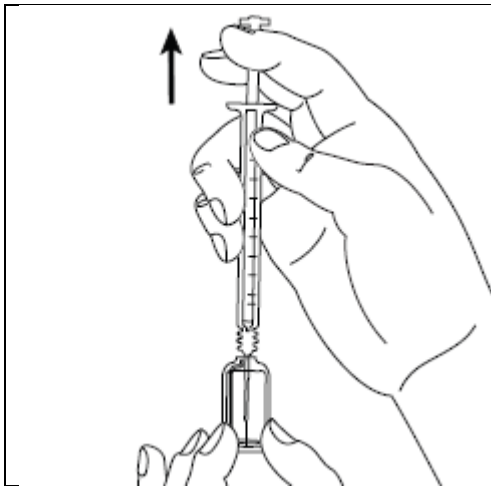
Ráðlögð aðferð: Haltu lykjunni í uppréttri stöðu þannig að litaði depillinn snúi frá þér. Haltu um neðri hluta lykjunnar með annarri hendinni. Haltu þumlunum saman fyrir ofan og neðan hálsinn og brjóttu efri hlutann af lykjunni við staðinn þar sem brjóta á lykjunna. Þegar búið er að opna lykjunna skaltu láta hana standa upprétta á hreinu, flötu yfirborði.



### Skref 3:

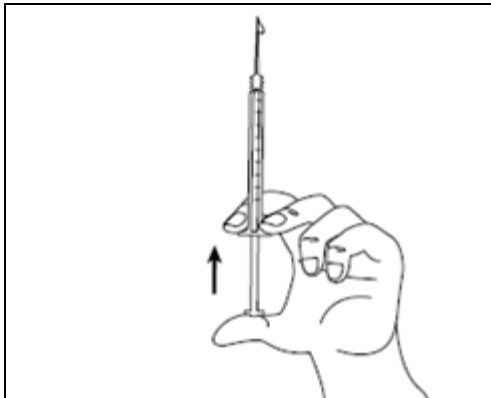
Taktu dauðhreinsuðu sprautuna og festu nálina á hana. Ef þér hefur verið sagt að nota tvær nálur skaltu nota löngu, grófu, oddlausu nálina í þessu skrefi.

Áður en þú byrjar á skrefi 4, skaltu hreinsa stungustaðinn með sprittþurrku.

**Skref 4:**

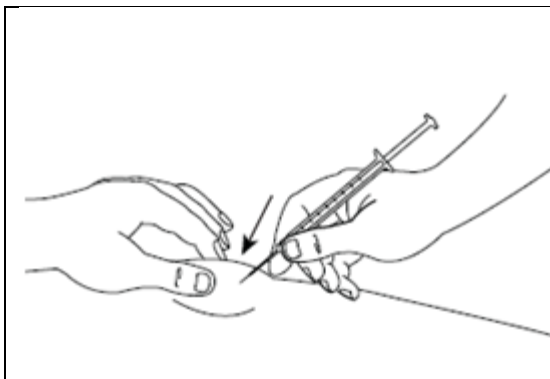
Fjarlægðu hettuna af nálinni. Settu nálina ofan í lykjuna og dragðu upp stimpilinn til að draga allt innihald lykjunnar upp í sprautuna.

Ef þér hefur verið sagt að nota tvær nálar skaltu núna skipta út löngu nálinni fyrir stuttu nálina.

**Skref 5:**

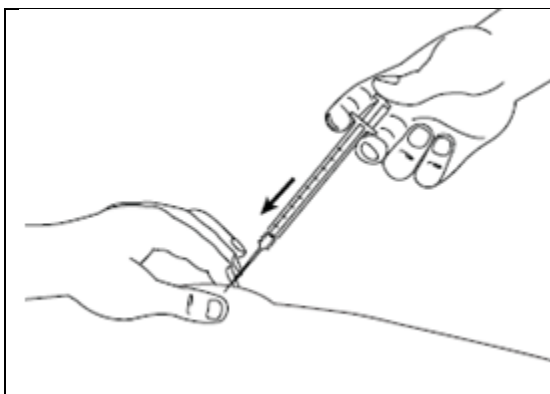
Haltu sprautunni í annarri hendi milli tveggja fingra með þumalinn á enda stimpilsins. Sláðu létt með fingri á sprautuna til að losna við loftbólur. Gakktu úr skugga um að engar loftbólur séu í sprautunni með því að þrýsta á stimpilinn þar til fyrsti dropinn birtist á oddinum á nálinni.

Ekki láta nálina snerta neitt. Þú ert nú tilbúin/tilbúinn til að gefa inndælinguna.

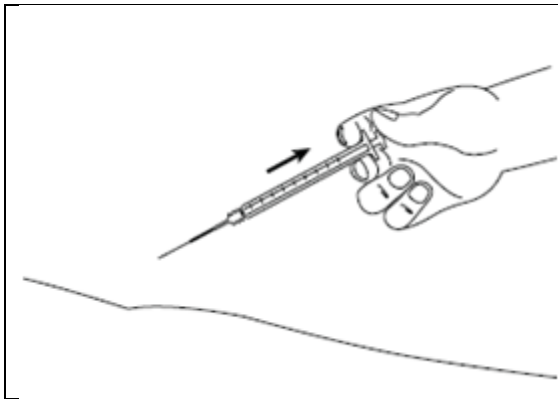
**Skref 6:**

Klíptu varlega í húðina á stungustaðnum og stingdu nálinni inn á meðan þú heldur henni með um það bil 45°halla (eins og sýnt er á myndinni).

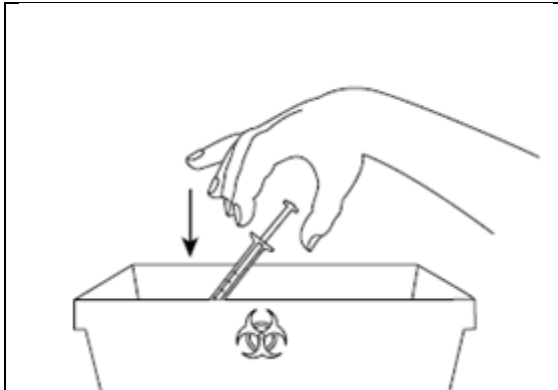
Togaðu lítillega í stimpilinn til að athuga hvort þú hafir stungið í æð. Ef þú sérð blóð í sprautunni skaltu fyrst fjarlægja nálina úr húðinni, síðan skaltu skipta um nál og setja nýja stutta nál á sprautuna og stinga henni í nýjan stungustað.

**Skref 7:**

Haltu alltaf utan um samanklipnu húðina, þrýstu stimplinum hægt eins langt niður og hann kemst þar til allri lausninni hefur verið dælt inn. Haltu stimplinum alveg inni og haltu sprautunni á staðnum í 5 sekúndur.

**Skref 8:**

Losaðu varlega takið af húðinni og dragðu nálina varlega út. Settu lokið aftur á nálina.

**Skref 9:**

Fargaðu notuðu sprautunni og nálinni strax í ílát fyrir beitta hluti eða annað hart lokað ílát til förgunar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Signifor 10 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa**  
**Signifor 20 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa**  
**Signifor 30 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa**  
**Signifor 40 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa**  
**Signifor 60 mg stungulyfsstofn og leysir, dreifa**  
pasireotid

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Signifor og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Signifor
3. Hvernig nota á Signifor
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Signifor
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Signifor og við hverju það er notað

Signifor er lyf sem inniheldur virka efnið pasireotid. Það er notað til meðferðar við æsavexti hjá fullorðnum. Það er líka notað til meðferðar við Cushings sjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum þegar skurðaðgerð er ekki möguleg eða þegar skurðaðgerð hefur ekki borið árangur.

##### Æsavöxtur

Æsavöxtur er af völdum æxlis sem kallast kirtilæxli í heiladingli og myndast í heiladingli sem er neðan á heila. Kirtilæxlið leiðir til þess að líkaminn framleiðir of mikið magn af hormónum sem stjórna vexti vefja, líffæra og beina en það veldur aukinni stærð beina og vefja, einkum í höndum og fótum.

Signifor dregur úr myndun þessara hormóna og hugsanlega einnig stærð kirtilæxlisins. Þar með dregur það úr einkennum æsavaxtar, sem eru höfuðverkur, aukin svitamyndun, dofi í höndum og fótum, þreyta og liðverkir.

##### Cushings sjúkdómur

Cushings sjúkdómur er af völdum stækkunar í heiladingli (kirtli neðan á heila) sem kallast kirtilæxli í heiladingli. Þetta leiðir til þess að líkaminn framleiðir of mikið magn af hormóni sem kallast ACTH (adrenocorticotrophic hormone) og það veldur offramleiðslu á öðru hormóni sem kallast kortisól.

Mannlíkaminn myndar efni sem kallast somatostatin sem hindrar myndun ákveðinna hormóna, þar með talið ACTH. Pasireotid verkar á mjög svipaðan hátt og somatostatin. Signifor getur þannig hindrað myndun ACTH og hjálpað til við að ná stjórn á offramleiðslu kortisóls og minnka einkenni Cushings sjúkdóms.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Signifor verkar eða af hverju þessu lyfi hefur verið ávísað fyrir þig, skaltu spyrja lækninn.

## 2. Áður en byrjað er að nota Signifor

### Ekki má nota Signifor

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pasireotídi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Signifor er notað ef þú ert með eða hefur verið með:

- sjúkdóma í tengslum við blóðsykur, hvort sem hann er of hár (eins og í blóðsykurhækkun/sykursýki) eða of lágur (blóðsykurslækkun);
- hjartasjúkdóma svo sem nýlegt hjartaáfall, hjartabilun (hjartasjúkdóm sem veldur því að hjartað getur ekki dælt nægilega miklu blóði um líkamann) eða skyndilegan þrýstingsverk fyrir brjósti (kemur yfirleitt fram sem þrýstingur, þyngsli, þrengslatilfinning, herpingstilfinning, eða verkur fyrir brjósti);
- hjartsláttartruflanir, svo sem óreglulegan hjartslátt eða óeðlileg rafboð, sem kallast „lenging á QT bili“ eða „QT lenging“;
- lítið magn kalíums eða magnesíums í blóði;
- gallsteina;
- eða ef þú notar segavarnarlyf (lyf sem notuð eru til að draga úr blóðstorknun), mun lækningin hafa eftirlit með blóðstorkugildum hjá þér og gæti breytt skammti segavarnarlyfsins.

Meðan á meðferð með Signifor stendur

- Signifor getur valdið hækkun á blóðsykri. Verið getur að lækningin vilji hafa eftirlit með blóðsykrinum og hefja meðferð með sykursýkilyfjum eða breyta núverandi sykursýkismeðferð hjá þér.
- Signifor dregur úr offramleiðslu kortisóls. Það gæti dregið of mikið úr framleiðslu þess og þá gætir þú fundið fyrir einkennum sem tengjast skorti á kortisóli, svo sem mjög miklu máttleysi, þreytu, þyngdartapi, ógleði, uppköstum eða lágum blóðþrýstingi. Ef það gerist skaltu samstundis hafa samband við lækni.
- Signifor getur hægt á hjartslætti. Verið getur að lækningin vilji hafa eftirlit með hjartsláttarhraða hjá þér með tæki sem mælir rafvirkni í hjartanu (hjartalínurit). Ef þú notar lyf við hjartasjúkdómi má vera að lækningin þurfi einnig að breyta skömmtum þess.
- Lækningin gæti ef til vill einnig viljað rannsaka gallblöðruna hjá þér reglulega og mæla lifrarendím og heiladingulshormón, því lyfið getur haft áhrif á alla þessa þætti.

### Börn og unglingar

Ekki skal nota þetta lyf handa börnum og unglungum yngri en 18 ára vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir um þennan aldurshóp.

### Notkun annarra lyfja samhliða Signifor

Signifor getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Ef þú notar önnur lyf samhliða Signifor (þar með talið lyf sem fengin eru án lyfseðils), getur verið að lækningin þurfi að hafa nánara eftirlit með hjartastarfsemi þinni eða breyta skammti Signifor eða hinna lyfjanna. Látið lækningin eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Látið lækningin sérstaklega vita ef þú ert að nota:

- lyf sem notuð eru við líffæraflutninga til að draga úr virkni ónæmiskerfisins (ciclosporin);
- lyf við of háum blóðsykri (eins og í sykursýki) eða of lágum blóðsykri, svo sem:
  - insúlín
  - metformín, liraglutíd, vildagliptín, nateglínid (sykursýkilyf);
- lyf við hjartsláttaróreglu, svo sem lyf sem innihalda disopyramíð, procainamíð, kínidín, sotalól, dofetilíd, ibutilíd, amiodaron eða dronedaron;
- lyf við bakteríusýkingum (til inntöku: claritromycín, moxifloxacin; til inndælingar: erythromycín, pentamidín);
- lyf við sveppasýkingum (ketoconazol, nema í hársápu);
- ákveðin geðlyf (chlorpromazín, thioridazín, fluphenazín, pimozíd, haloperídol, tiapríd, amisulpríd, sertíndól, methadon);

- lyf við frjókornaofnæmi og öðru ofnæmi (terfenadin, astemizol, mizolastin);
- lyf sem notuð eru til að fyrirbyggja eða meðhöndla malaríu (chloroquin, halofantrin, lumefantrin);
- lyf til að stjórna blóðþrýstingi eins og:
  - beta-blokkar (metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol)
  - kalsíumgangalokar (bepridil, verapamil, diltiazem)
  - kólínesterasahemlar (rivastigmin, fysostigmin);
- lyf til að stjórna jafnvægi á söltum (kalíum, magnesíum) í líkamanum.

### **Meðganga, brjóstagið og frjósemi**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

- Signifor á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.
- Við brjóstagið skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað því ekki er vitað hvort Signifor berst yfir í brjóstamjólk.
- Ef þú ert kona sem stundar kynlíf átt þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur. Leitaðu ráða hjá læknum um nauðsyn þess að nota getnaðarvörn áður en lyfið er notað.

### **Akstur og notkun véla**

Signifor getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna þess að sumar af aukaverkunum sem geta komið fram meðan á meðferð með Signifor stendur, svo sem höfuðverkur, sundl og þreyta, geta dregið úr hæfni til aksturs og öruggrar notkunar véla.

### **Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Signifor**

Signifor inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

## **3. Hvernig nota á Signifor**

Þjálfaður heilbrigðisstarfsmaður mun gefa þér lyfið.

### **Hversu mikið nota á af Signifor**

#### Æsavöxtur

Ráðlagður upphafsskammtur af Signifor við æsavexti er 40 mg á 4 vikna fresti. Eftir að meðferðin er hafin getur lækurinn endurmetið skammtinn. Í þessu getur falist mæling á magni vaxtarhormóns eða öðrum hormónum í blóðinu. Það fer eftir niðurstöðunum og líðan þinni hvort minnka þurfi eða stækka skammtinn af Signifor sem gefinn er hverju sinni. Skammturinn skal ekki vera stærri en 60 mg. Ef þú ert með lifrarsjúkdóm áður en þú byrjar á meðferð með Signifor við æsavexti, má vera að lækurinn vilji hefja meðferðina með 20 mg skammti.

#### Cushings sjúkdómur

Venjulegur upphafsskammtur af Signifor við Cushings sjúkdómi er 10 mg á 4 vikna fresti. Eftir að meðferð er hafin getur lækurinn endurmetið skammtinn. Í þessu getur falist mæling á kortisólgildi í blóði eða þvagi. Það fer eftir niðurstöðunum og líðan þinni hvort minnka þurfi eða stækka skammtinn af Signifor sem gefinn er hverju sinni. Skammturinn skal ekki vera stærri en 40 mg.

Lækurinn mun athuga reglulega hve árangursrík meðferðin með Signifor er og ákveða hvaða skammtur hentar þér best.

### **Hvernig nota á Signifor**

Lækurinn eða hjúkrunarfræðingur munu gefa þér Signifor inndælinguna. Ef þú hefur einhverjar spurningar skaltu hafa samband við lækurinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing.

Signifor er ætlað til notkunar í vöðva. Það þýðir að því er sprautað með nál inn í vöðvana í

rasskinnunum.

### **Hversu lengi nota á Signifor**

Þetta er langtímameðferð, sem stendur hugsanlega yfir í nokkur ár. Læknirinn mun hafa reglulegt eftirlit með sjúkdómnum til að ganga úr skugga um að meðferðin hafi tilætluð áhrif. Halda skal meðferðinni með Signifor áfram eins lengi og læknirinn telur nauðsynlegt.

### **Ef hætt er að nota Signifor**

Ef þú gerir hlé á meðferðinni með Signifor geta einkennin komið aftur. Því skaltu ekki hætta að nota Signifor nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### **Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Látið lækninn strax vita ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldu:**

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hár blóðsykur. Þú gætir fundið fyrir miklum þorsta, tíðum þvaglátum, aukinni matarlyst ásamt þyngdartapi, þreytu, ógleði, uppköstum, kviðverk.
- Gallsteinar eða tengdir fylgikvillar. Þú gætir fundið fyrir hita, kuldahrolli, gulnun húðar/augna, skyndilegum verk í baki eða verk hægra megin í kvið.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Lítið kortisól í blóði. Þú gætir fundið fyrir miklu máttleysi, þreytu, þyngdartapi, ógleði, uppköstum og lágum blóðþrýstingi.
- Hægur hjartsláttur.
- Lenging á QT bili (óeðlileg rafboð í hjartanu sem hægt er að greina í rannsóknum).
- Vandamál varðandi flæði galls (gallteppa). Þú getur fundið fyrir að húðin gulni, þvag dökkni, hægðir lýsist og fengið kláða.
- Bólga í gallblöðru (gallblöðrubólga)

### **Aðrar aukaverkanir Signifor geta verið:**

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Niðurgangur
- Ógleði
- Kviðverkir
- Máttstol

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Þreyta, máttstol, fölvi (einkenni lítils magns af rauðum blóðkornum)
- Minni matarlyst
- Höfuðverkur
- Uppþemba
- Uppköst
- Sundl
- Verkur, óþægindi, kláði og þroti á stungustað
- Breytingar á niðurstöðum úr rannsóknum á lifrarstarfsemi
- Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna (merki um mikið magn af kreatínfosfókínasa, sykrudum blóðrauða, lípasa í blóði)
- Hárlos



- Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- Breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna á brisstarfsemi (amýlasi)
  - Óeðlilegir storkunareiginleikar blóðs

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Aukið magn ketóna (flokkur efna sem myndast í lifrinni) í þvagi eða blóði (ketónblóðsýring af völdum sykursýki) sem fylgikvilli aukins magns sykurs í blóðinu. Þú getur fundið fyrir ávaxtalykt af andardrætti, öndunarerfiðleikum og ringlun.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Signifor

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á öskjunni, hettuglasinu eða áfylltu sprautunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Signifor inniheldur

- Virka innihaldsefnið er pasireotid.  
Signifor 10 mg: hvert hettuglas inniheldur 10 mg af pasireotidi (sem pasireotid pamoat).  
Signifor 20 mg: hvert hettuglas inniheldur 20 mg af pasireotidi (sem pasireotid pamoat).  
Signifor 30 mg: hvert hettuglas inniheldur 30 mg af pasireotidi (sem pasireotid pamoat).  
Signifor 40 mg: hvert hettuglas inniheldur 40 mg af pasireotidi (sem pasireotid pamoat).  
Signifor 60 mg: hvert hettuglas inniheldur 60 mg af pasireotidi (sem pasireotid pamoat).
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Í stungulyfsstofninum: poly(D,L-laktíð-co-glýkólíð) (50-60:40-50), poly(D,L-laktíð-co-glýkólíð) (50:50).
  - Í leysinum: natríum karmellósi, mannítól, poloxamer 188, vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Signifor og pakkningastærðir

Signifor stungulyfsstofn er lítillaga gulleitt eða gulleitt duft í hettuglasi. Leysirinn er tær, litlaus eða lítillaga gulleit eða lítillaga brúnleit lausn í áfylltri sprautu.

Signifor 10 mg er fáanlegt í stakpakkningum sem innihalda eitt hettuglas með stungulyfsstofni með 10 mg af pasireotidi og eina áfyllta sprautu með 2 ml af leysi.

Signifor 20 mg er fáanlegt í stakpakkningum sem innihalda eitt hettuglas með stungulyfsstofni með 20 mg af pasireotidi og eina áfyllta sprautu með 2 ml af leysi.

Signifor 30 mg er fáanlegt í stakpakkningum sem innihalda eitt hettuglas með stungulyfsstofni með 30 mg af pasireotidi og eina áfyllta sprautu með 2 ml af leysi.

Signifor 40 mg er fáanlegt í stakpakkningum sem innihalda eitt hettuglas með stungulyfsstofni með 40 mg af pasireotidi og eina áfyllta sprautu með 2 ml af leysi.

Signifor 60 mg er fáanlegt í stakpakkningum sem innihalda eitt hettuglas með stungulyfsstofni með 60 mg af pasireotidi og eina áfyllta sprautu með 2 ml af leysi.

Hver stakpakning inniheldur hettuglasið og áfylltu sprautuna í innsigliðum þynnubakka ásamt einu millistykki fyrir hettuglös og einni nál með öryggisbúnaði.

Signifor 40 mg og Signifor 60 mg eru einnig fáanleg í fjölpakningum sem innihalda 3 stakpakningar.

Ekki er víst að allir styrkleikar eða pakningastærðir séu markaðssettar hér á landi.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### **België/Belgique/Belgien**

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Recordati Hellas  
Τηλ: +30 210 6773822

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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

**Sverige**

Recordati AB.  
Tel : +46 8 545 80 230

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

## NOTKUNARLEIÐBEININGAR FYRIR SIGNIFOR STUNGULYFSSTOFN OG LEYSI, DREIFU

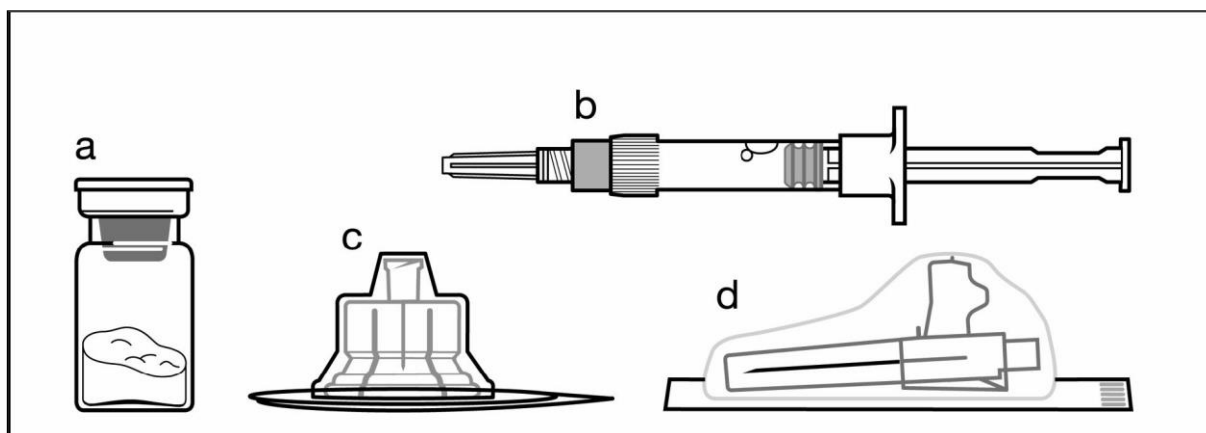
EINUNGIS TIL INNDÆLINGAR DJÚPT Í VÖÐVA.

### ATHUGIÐ:

Það eru tvö mikilvæg skref við blöndun Signifor. Sé þeim ekki fylgt getur það valdið því að ekki er hægt að gefa inndælinguna á réttan hátt.

- **Inndælingarbúnaðurinn verður að ná stofuhita.** Taktu inndælingarbúnaðinn úr kælinum og láttu hann standa við stofuhita í að minnsta kosti 30 mínútur fyrir blöndun en ekki lengur en 24 klst.
- Eftir að leysirinn hefur verið settur út í **skal hrista hettuglasið hóflega** í að minnsta kosti 30 sekúndur **þar til einsleit dreifa hefur myndast.**

Innifalið í inndælingarbúnaðinum:



- a Eitt hettuglas með stungulyfsstofninum
- b Ein áfyllt sprauta með leysinum
- c Eitt millistykki fyrir hettuglös til að nota við blöndun lyfsins
- d Ein öryggisnál til inndælingar (20G x 1,5")

Fylgið vandlega leiðbeiningunum hér að neðan til að tryggja rétta blöndun Signifor stungulyfsstofs og leysis, dreifu fyrir inndælingu djúpt í vöðva.

Einungis má útbúa Signifor dreifu rétt fyrir notkun.

Einungis þjálfaður heilbrigðisstarfsmaður skal gefa Signifor.

**Skref 1**

Taktu Signifor inndælingarbúnaðinn úr kælinum. **ATHUGIÐ: Mikilvægt er að hefja ekki blöndunarferilinn fyrr en eftir að inndælingarbúnaðurinn nær stofuhita. Láttu búnaðinn standa við stofuhita í að minnsta kosti 30 mínútur fyrir blöndun, en ekki lengur en 24 klst.**

Athugið: Ef hann er ekki notaður innan 24 klst. má setja inndælingarbúnaðinn aftur í kælinn.

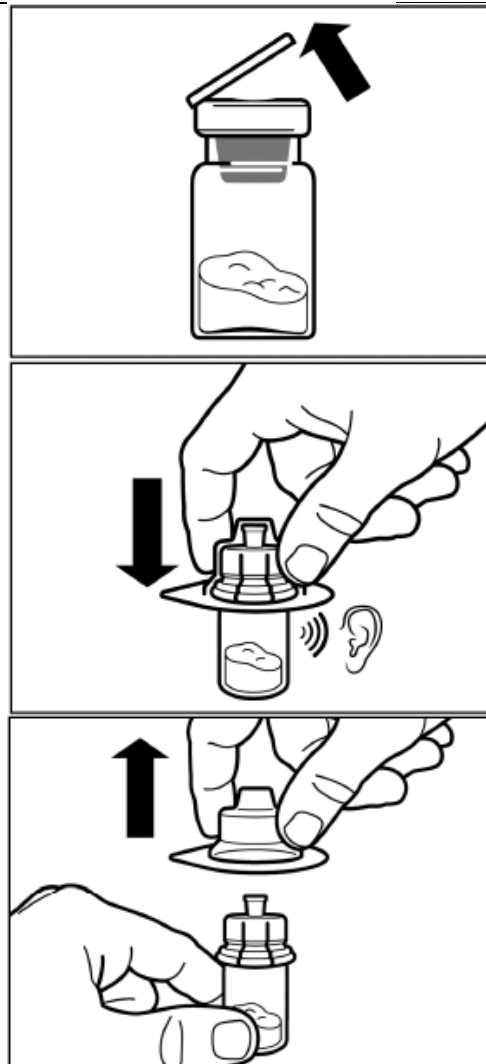
**Skref 2**

Fjarlægðu plasthettuna af hettuglasinu og hreinsaðu gúmmítappann á hettuglasinu með sprittþurrku.

Fjarlægðu filmuna sem lokar pakkningunni með millistykkinu fyrir hettuglös en **EKKI** taka millistykkið úr pakkningunni.

Haltu um pakkninguna með millistykkinu fyrir hettuglös og staðsettu millistykkið ofan á hettuglasinu og þrýstu því alveg niður þannig að það smelli á réttan stað, staðfest með „smelli“.

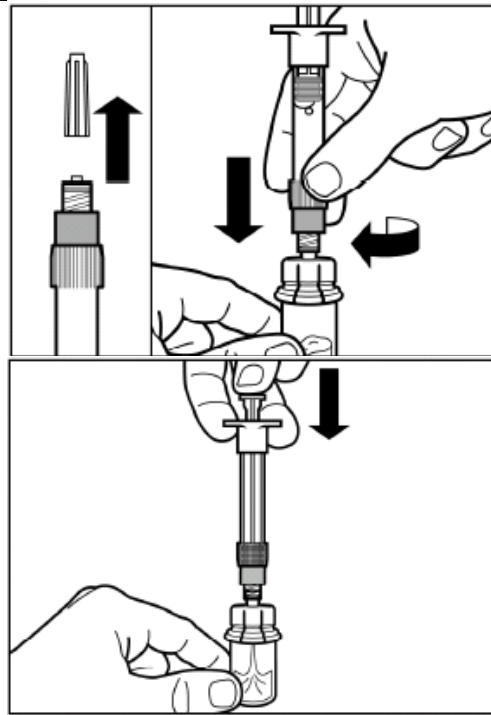
Fjarlægðu pakkninguna af millistykkinu með því að lyfta henni beint upp eins og sýnt er.



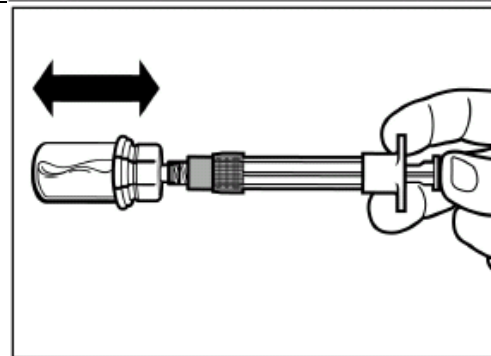
**Skref 3**

Fjarlægðu hettuna af sprautunni sem er áfyllt með leysinum og **skrúfaðu** sprautuna ofan á millistykkið.

Þrýstu stimplinum hægt alla leið niður til að flytja allan leysinn yfir í hettuglasið.

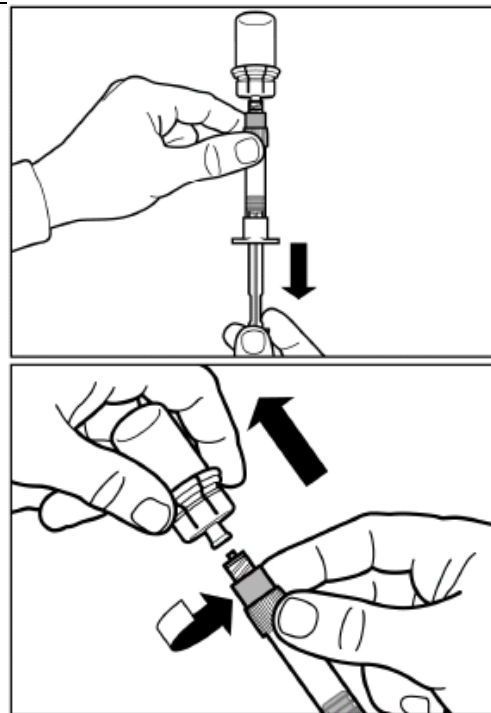
**Skref 4**

**ATHUGIÐ:** Haltu stimplinum niðri og hristu hettuglasið **hóflega í að minnsta kosti 30 sekúndur** til að stungulyfsstofninn verði algerlega að dreifu. **Hristu hettuglasið aftur hóflega í 30 sekúndur** ef stungulyfsstofninn er ekki algerlega orðinn að dreifu.

**Skref 5**

Snúðu sprautunni og hettuglasinu á hvolf, dragðu stimpilinn **hægt** til baka og dragðu allt innihaldið úr hettuglasinu upp í sprautuna.

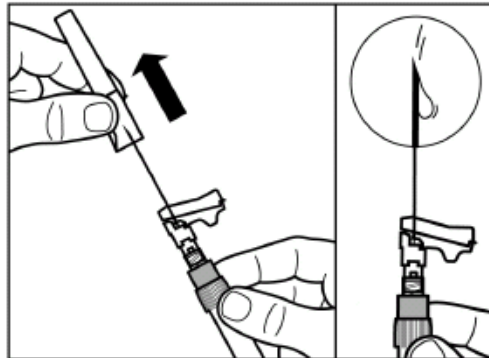
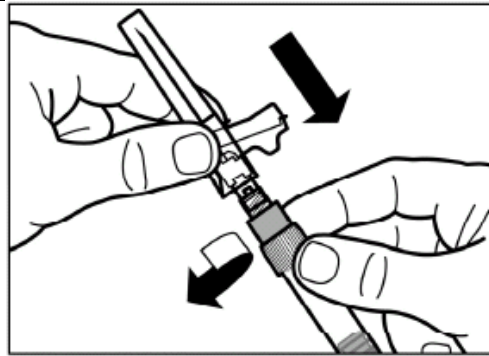
Skrúfaðu sprautuna af millistykkinu.



**Skref 6**

Skrúfaðu öryggisnálinu á sprautuna.

Dragðu hlífðarhulstrið beint af nálinni. Til að koma í veg fyrir botnfall getur þú hrist sprautuna varlega til að viðhalda einsleitri dreifu. Sláðu varlega á sprautuna til að fjarlægja allar sjáanlegar loftbólur og losaðu þær úr sprautunni. Signifor blandan er nú tilbúin til **tafarlausrar** notkunar.

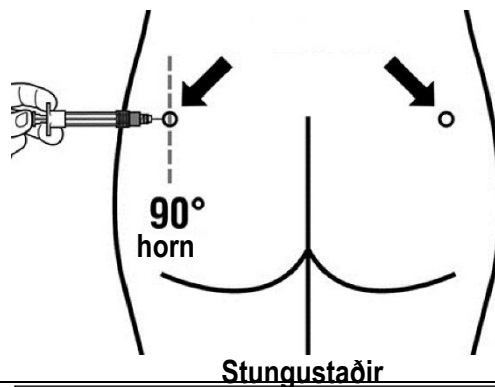
**Skref 7**

Signifor má einungis gefa með inndælingu djúpt í vöðva.

Undirbúðu stungustaðinn með sprittþurrku. Stingdu nálinni alveg inn í vinstri eða hægri rassvöðvann í 90° horni við húðina.

Dragðu stimpilinn hægt til baka til að athuga hvort stungið hafi verið í æð (skiptu um stað ef stungið hefur verið í æð).

Þrýstu hægt á stimpilinn þar til sprautan er tóm. Dragðu nálinu úr stungustaðnum og virkjaðu öryggishlífinu (eins og sýnt er í skrefi 8).

**Skref 8**

Virkjaðu öryggisbúnaðinn á nálinni með annarri hvorri eftirtalinna aðferða:

- annaðhvort með því að þrýsta þeim hluta öryggishlífarinnar sem er á hjörum á hart yfirborð (mynd A),
- eða með því að ýta hjörunum fram með fingrinum (mynd B).

Heyranlegur „smellur“ staðfestir rétta virkjun.

Fargaðu sprautunni tafarlaust í ílát fyrir beitta hluti.

