

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 0,3 mg injekcinis tirpalas
Signifor 0,6 mg injekcinis tirpalas
Signifor 0,9 mg injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Signifor 0,3 mg injekcinis tirpalas

Vienoje ampulėje (1 ml tirpalo) yra 0,3 mg pazireotido (*pasireotidum*) (pazireotido diaspartato pavidalu).

Signifor 0,6 mg injekcinis tirpalas

Vienoje ampulėje (1 ml tirpalo) yra 0,6 mg pazireotido (*pasireotidum*) (pazireotido diaspartato pavidalu).

Signifor 0,9 mg injekcinis tirpalas

Vienoje ampulėje (1 ml tirpalo) yra 0,9 mg pazireotido (*pasireotidum*) (pazireotido diaspartato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kušingo ligai gydyti suaugusiems pacientams, kuriems negali būti atlikta operacija arba kuriems operacinis gydymas buvo nesėkmingas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė po oda leidžiama pazireotido dozė yra po 0,6 mg du kartus per parą.

Praėjus dviems mėnesiams nuo gydymo Signifor pradžios, reikia įvertinti klinikinę naudą pacientams. Pacientams, kuriems nustatomas reikšmingai sumažėjęs laisvojo kortizolio šlapime (LKŠ) kiekis, gydymą Signifor reikia tęsti tol, kol bus stebima klinikinė nauda. Galima svarstyti dėl dozės didinimo iki po 0,9 mg du kartus per parą, remiantis reakcija į gydymą ir jeigu pacientas gerai toleruoja 0,6 mg dozę. Jeigu po dviejų gydymo mėnesių reakcijos į Signifor nėra, reikia spręsti dėl vaistinio preparato vartojimo šiems pacientams nutraukimo.

Bet kuriuo vaistinio preparato vartojimo metu pasireiškus įtariamoms nepageidaujamoms reakcijoms, gali reikėti laikinai sumažinti Signifor dozę. Siūloma dozę mažinti laipsniškai po 0,3 mg du kartus per parą.

Jeigu Signifor dozė praleidžiama, kita dozė turi būti sušvirkšta planuotu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Į raumenis leidžiamų vaistinių preparatų keitimas į po oda leidžiamus

Nėra klinikinių duomenų apie į raumenis leidžiamų pazireotido vaistinių preparatų keitimą į po oda leidžiamus. Jei reikia keisti vartojimo metodą, rekomenduojama išlaikyti ne mažiau kaip 28 dienų intervalą tarp paskutinės injekcijos į raumenis ir pirmosios injekcijos po oda, pradinė po oda leidžiama pazireotido dozė yra po 0,6 mg du kartus per parą. Reikia stebėti paciento organizmo atsaką ir toleravimą, nes gali prireikti koreguoti kitas dozes.

Specialios pacientų grupės

Vaikų populiacija

Signifor saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Duomenų apie Signifor vartojimą vyresniems kaip 65 metų pacientams yra nedaug, tačiau nėra jokių įrodymų, kurie rodytų, kad šiems pacientams reikėtų keisti vaistinio preparato dozę (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla

Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems sutrikusi kepenų veikla

Pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child Pugh A klasės), vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas (Child Pugh B klasės), rekomenduojama pradinė vaistinio preparato dozė yra po 0,3 mg du kartus per parą (žr. 5.2 skyrių). Didžiausia rekomenduojama dozė šiems pacientams yra po 0,6 mg du kartus per parą. Signifor negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child Pugh C klasės) (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vartojimo metodas

Signifor yra leidžiamas po oda paties paciento. Gydytojas arba sveikatos priežiūros specialistas turi pateikti pacientui nurodymus apie tai, kaip Signifor susišvirkšti po oda.

Nerekomenduojama du kartus iš eilės švirkšti vaistinio preparato į tą pačią injekcijos vietą. Reikia vengti vaistinio preparato švirkšti į tas sritis, kuriose yra uždegimo ar sudirginimo požymių. Rekomenduojama vaistinio preparato švirkšti po viršutinės šlaunų srities ir pilvo oda (išskyrus bambos ir juosmens linijos sritis).

Išsami informacija apie tai, kaip paruošti vaistinį preparatą, pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sunkus kepenų veiklos sutrikimas (C klasės pagal Child Pugh).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gliukozės metabolizmas

Dažnai gauta pranešimų apie pazireotidu gydytiems pacientams ir sveikiems savanoriams pasireiškusius gliukozės koncentracijos kraujyje pokyčius. Pazireotido klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems tiriamiesiems asmenims buvo nustatyta hiperglikemijos ir, rečiau, hipoglikemijos atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Nustatyta, kad hiperglikemija yra didesnė pacientams, kuriems yra diabeto atsiradimą skatinančių būklių arba jau diagnozuotas cukrinis diabetas. Pagrindinio tyrimo metu HbA_{1c} reikšmė reikšmingai padidėjo ir stabilizavosi, tačiau negrįžo iki pradinių reikšmių (žr. 4.8 skyrių). Po 0,9 mg dozės du kartus per parą vartojusiems pacientams nustatyta daugiau su hiperglikemija susijusių vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo atvejų ir dažniau pasireiškusių sunkių nepageidaujamų reiškinių.

Manoma, kad hiperglikemijos išsivystymas yra susijęs su sumažėjusia insulino (ypatingai laikotarpiu po dozės vartojimo), hormonų inkretinų (t. y., į gliukagoną panašaus peptido-1 [angl. *glucagon-like peptide-1* – GLP-1] ir nuo gliukozės priklausomo insulinotropinio polipeptido [angl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* – GIP]) sekrecija.

Prieš pradedant skirti gydymą pazireotidu, pacientus reikia ištirti dėl galimo gliukozės metabolizmo sutrikimo (įvertinti gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius ir glikozilinto hemoglobino A_{1c} [HbA_{1c}] reikšmę). Gydymo metu stebint gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius ir HbA_{1c} reikšmes, reikia laikytis patvirtintų rekomendacijų. Pacientai patys turėtų tirti gliukozės koncentraciją kraujyje ir (arba) gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius kartą per savaitę pirmaisiais dviem ar trimis gydymo mėnesiais ir paskui reguliariai, kaip kliniškai reikalinga, taip pat po pirmųjų 2-4 savaičių, po bet kokio dozės padidavimo. Be to, po gydymo pabaigos gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius reikia stebėti dar 4 savaites, o HbA_{1c} reikšmę reikia stebėti dar 3 mėnesius.

Jeigu Signifor vartojančiam pacientui išsivysto hiperglikemija, rekomenduojama pradėti skirti gydymą nuo diabeto arba pastarąjį atitinkamai koreguoti, remiantis patvirtintomis hiperglikemijos gydymo rekomendacijomis. Jeigu nepaisant tinkamo medikamentinio gydymo išlieka blogai kontroliuojama hiperglikemija, reikėtų mažinti Signifor dozę arba nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Po Signifor pateikimo į rinką buvo gauta pranešimų apie pasireiškusių ketoacidozės atvejus pacientams, anksčiau sirgusiems ar nesirgusiems cukriniu diabetu. Jeigu pasireiškia sunkių metabolinės acidozės požymių ir simptomų, pacientus reikia ištirti dėl galimos ketoacidozės, neatsižvelgiant į tai, ar pacientas anksčiau sirgo diabetu.

Pacientams, kuriems blogai kontroliuojama gliukozės koncentracija kraujyje (apibūdinama, kaip HbA_{1c} reikšmė >8 % skiriant gydymą nuo diabeto), prieš pradedant skirti pazireotido ir vaistinio preparato vartojimo metu reikia intensyviau gydyti diabetą ir stebėti pacientų būklę.

Kepenų funkcijos tyrimai

Pazireotido vartojusiems pacientams dažnai stebima laikinai ir nedaug padidėjusių aminotransferazių koncentracijų atvejų. Taip pat nustatyta retų atvejų, kai kartu buvo daugiau kaip tris kartus virš viršutinės normos ribos (3 x VNR) padidėjusi ALT (alanino aminotransferazės) koncentracija ir daugiau kaip 2 x VNR padidėjusi bilirubino koncentracija (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradedant skirti gydymą pazireotidu ir vėliau po vienos, dviejų, keturių, aštuonių bei dvylikos gydymo savaičių, rekomenduojama tirti kepenų funkciją. Paskui kepenų funkcijos rodiklius reikia stebėti, kaip kliniškai reikalinga.

Pacientų, kuriems padidėja transaminazių koncentracija, būklę reikia stebėti, ir jiems reikia atlikti antrąjį kepenų funkcijos tyrimą, siekiant patvirtinti pokyčius. Jeigu šie pokyčiai patvirtinami, pacientui reikia dažnai tirti kepenų funkciją, kol rodiklių reikšmės tampa tokios pat, kaip prieš pradedant gydymą. Gydymą pazireotidu reikia nutraukti tuomet, kai pacientui pasireiškia gelta ar kiti kliniškai reikšmingą kepenų funkcijos sutrikimą rodantys požymiai, kai nustatomas ilgalaikis AST (aspartato aminotransferazės) ar ALT koncentracijos padidėjimas 5 x VNR ar daugiau, arba kai kartu daugiau kaip 3 x VNR padidėja ALT ar AST koncentracija ir daugiau kaip 2 x VNR padidėja bilirubino koncentracija. Nutraukus gydymą pazireotidu, pacientų būklę reikia stebėti, kol kepenų funkcija atsistatys. Gydymas negali būti atnaujintas.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Gauta pranešimų apie pazireotido vartojimo metu pasireiškusių bradikardijos atvejus (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama atidžiai stebėti širdies ligomis sergančių pacientų ir (arba) tų, kuriems yra bradikardijos pasireiškimo rizikos veiksnių, pavyzdžiui, anksčiau buvusi kliniškai reikšminga bradikardija arba ūminis miokardo infarktas, didelio laipsnio širdies laidumo blokada, stazinis širdies nepakankamumas (III ar IV klasės pagal NYHA klasifikaciją), nestabili krūtinės angina, ilgalaikė skilvelių tachikardija ar skilvelių virpėjimas, būklę. Gali reikėti koreguoti kartu vartojamų vaistinių preparatų, pavyzdžiui, beta adrenoblokatorių, kalcio kanalų blokatorių arba elektrolitų pusiausvyrą palaikančių vaistinių preparatų, dozes (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Dviejų tyrimų skirtų su sveikais savanoriais duomenimis nustatyta, kad pazireotidas ilgina EKG QT intervalą. Klinikinė šio QT intervalo pailgėjimo reikšmė nežinoma.

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo Kušingo liga sirgę pacientai, duomenimis, ilgesnis kaip 500 ms QTcF intervalas nustatytas dviems iš 201 paciento. Šie QT intervalo pailgėjimo epizodai buvo atsitiktiniai, nustatyti tik vieną kartą ir klinikinių pasekmių nesukėlė. Minėtų klinikinių tyrimų ar kitų tyrimų, kuriuose dalyvavo kitokios pacientų grupės, metu polimorfinės skilvelių tachikardijos (*torsade de pointes*) epizodų stebėta nebuvo.

Pazireotido reikia atsargiai skirti bei atidžiai įvertinti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį pacientams, kuriems yra reikšmingai padidėjusi rizika atsirasti QT intervalo pailgėjimui, pavyzdžiui:

- jeigu yra įgimtas ilgo QT intervalo sindromas;
- jeigu yra blogai kontroliuojama arba reikšminga širdies liga, įskaitant neseniai persirgtą miokardo infarktą, stazinį širdies nepakankamumą, nestabilią krūtinės anginą ar kliniškai reikšmingą bradikardiją;
- jeigu vartojama antiaritminių vaistinių preparatų ar kitų medžiagų, kurios ilgina QT intervalą (žr. 4.5 skyrių);
- jeigu yra hipokalemija ir (arba) hipomagnezija.

Prieš pradėdant skirti gydymą Signifor, praėjus vienai savaitei nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios ir vėliau kaip kliniškai reikalinga, reikėtų užregistruoti EKG ir patariama stebėti vaistinio preparato poveikį QTc intervalui. Prieš pradėdant skirti Signifor, būtina koreguoti esamas hipokalemiją ir (arba) hipomagneziją, o vėliau gydymo metu reguliariai tirti kalio ir magnio koncentracijas kraujyje.

Hipokortizolizmas

Kušingo liga sergančius pacientus gydant Signifor, greitai slopinama AKTH (adrenokortikotropinio hormono) sekrecija. Greitas, visiškas arba beveik visiškas AKTH sekrecijos slopinimas gali sumažinti kraujyje cirkuliuojančio kortizolio kiekį ir galimai sukelti laikiną hipokortizolizmą arba hipoadrenalizmą.

Todėl būtina stebėti pacientų būklę ir jiems nurodyti galimus su hipokortizolizmu susijusius požymius bei simptomus (pvz., silpnumą, nuovargį, apetito nebuvimą, pykinimą, vėmimą, hipotenziją, hiperkalemiją, hiponatremiją, hipoglikemiją). Dokumentais patvirtinus hipokortizolizmo pasireiškimą, gali reikėti laikinai skirti pakaitinę terapiją egzogeniniais steroidais (gliukokortikoidais) ir (arba) sumažinti Signifor dozę ar šio vaistinio preparato vartojimą kuriam laikui nutraukti.

Tulžies pūslės ir panašūs sutrikimai

Tulžies pūslės akmenligė (tulžies akmenys) yra žinoma nepageidaujama reakcija, susijusi su ilgalaikiu somatostatino analogų vartojimu; apie šią reakciją buvo dažnai pranešama ir pazireotido klinikinių tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių). Po vaistinio preparato pateikimo į rinką buvo gauta pranešimų apie pasireiškusių cholangito atvejus, kurie daugiausiai buvo registruoti kaip tulžies akmenų komplikacijos pacientams, vartojantiems Signifor. Todėl prieš pradėdant skirti Signifor ir vėliau gydymo metu kas 6 – 12 mėnesių rekomenduojama ultragarsu ištirti paciento tulžies pūslę. Signifor

gydomiems pacientams tulžies pūslės akmenys dažniausiai yra besimptomiai. Jeigu nustatoma akmenligės simptomų, pacientus reikia gydyti laikantis įprastos klinikinės praktikos.

Posmegeninės liaukos (hipofizės) hormonai

Kadangi farmakologinis pazireotido poveikis panašus į somatostatino poveikį, negalima atmesti ir kitų nei AKTH posmegeninės liaukos hormonų sekrecijos slopinimo galimybių. Todėl atsižvelgiant į tai, prieš pradedant skirti Signifor ir vėliau reguliariai gydymo metu gali reikėti stebėti posmegeninės liaukos funkciją (pvz., tirti TTH ar laisvojo T₄ hormono, GH ar IGF-1 koncentracijas), kaip kliniškai reikalinga.

Poveikis moterų vaisingumui

Kortizolio lygių serume sumažinimo ar normalizavimo Kušingo liga sergančioms moterims terapinė nauda gali potencialiai grąžinti vaisingumą. Vaisingo amžiaus moterys turi būti informuotos gydymo Signifor metu naudoti adekvatų kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimas

Dėl nesurišto vaistinio preparato ekspozicijos padidėjimo, Signifor reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba paskutinės stadijos inkstų liga (žr. 5.2 skyrių).

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozės sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tikėtina farmakokinetinė sąveika, galinti turėti įtakos pazireotido poveikiui

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrime, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, buvo tirta verapamilio P-gp inhibitoriaus įtaka leidžiamo po oda pazireotido farmakokinetikai. Jokių pokyčių pazireotido farmakokinetikai (išsiskyrimo greičiui ar pasiskirstymui) nebuvo nustatyta.

Tikėtina farmakokinetinė sąveika, galinti turėti įtakos kitų vaistinių preparatų poveikiui

Pazireotidas gali mažinti ciklosporino santykinį biologinį prieinamumą. Jeigu pazireotido skiriama kartu su ciklosporinu, norint išlaikyti terapinį poveikį gali reikėti koreguoti ciklosporino dozę.

Tikėtina farmakodinaminė sąveika

Vaistiniai preparatai, kurie ilgina QT intervalą

Pazireotido reikia atsargiai skirti pacientams, kurie kartu vartoja QT intervalą ilginančių vaistinių preparatų, pavyzdžiui, Ia klasės antiaritminių preparatų (pvz., chinidino, prokainamido, dizopiramido), III klasės antiaritminių preparatų (pvz., amjodarono, dronedarono, sotalolio, dofetilido, ibutilido), tam tikrų antibakterinių preparatų (į veną leidžiamo eritromicino, pentamidino injekcijų, klaritromicino, moksifloksacino), tam tikrų antipsichozinių preparatų (pvz., chlorpromazino, tioridazino, flufenazino, pimozido, haloperidolio, tiaprido, amisulprido, sertindolio, metadono), tam tikrų antihistamininių preparatų (pvz., terfenadino, astemizolo, mizolastino), preparatų nuo maliarijos (pvz., chlorokvino, halofantrino, lumefantrino), tam tikrų priešgrybelinių preparatų (ketokonazolo, išskyrus šio preparato sudėtyje turintį šampūną) (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Bradikardiją sukeliantys vaistiniai preparatai

Pacientams, kurie pazireotido vartoja kartu su bradikardiją sukeliančiais vaistiniais preparatais, pavyzdžiui, beta adrenoblokatoriais (pvz., metoprololiu, karteololiu, propranololiu, sotaloliu), acetilcholinesterazės inhibitoriais (pvz., rivastigminu, fizostigminu), tam tikrais kalcio kanalų

blokatoriais (pvz., verapamilu, diltiazemu, bepridiliu) ar tam tikrais antiaritminiais preparatais, rekomenduojama stebėti širdies susitraukimų dažnį, ypačiai gydymo pradžioje (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Insulinas ir diabetui gydyti skiriami vaistiniai preparatai

Pazireotido vartojantiems pacientams gali reikėti koreguoti kartu vartojamų insulino ir diabetui gydyti skiriamų vaistinių preparatų (pvz., metformino, liraglutido, vildagliptino, nateglinido) dozes, t. y., jas mažinti arba didinti (taip pat žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie pazireotido vartojimą nėštumo metu kiekis yra ribotas. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Pazireotido nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar pazireotido išsiskiria į motinos pieną. Turimi duomenys rodo, kad pazireotido išsiskiria į laktuojančių žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Gydymo Signifor metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Su žiurkėmis atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad pazireotidas veikia patelių reprodukcijos rodiklius (žr. 5.3 skyrių). Šių efektų klinikinis aktualumas žmonėms yra nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Signifor gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams reikia patarti atsargiai vairuoti ir valdyti mechanizmus, jeigu Signifor vartojimo metu jiems pasireiškia nuovargis, galvos svaigimas ar galvos skausmas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

II ir III fazės klinikinių tyrimų metu Signifor buvo skiriama iš viso 201 Kušingo liga sirgusiam pacientui. Signifor saugumo duomenų pobūdis atitiko somatostatino analogų klasei būdingą saugumo pobūdį, išskyrus hipokortizolizmo pasireiškimą ir hiperglikemijos lygį.

Toliau pateikti III fazės tyrimo metu surinkti duomenys, kai Signifor buvo skiriama 162 Kušingo liga sirgusiems pacientams. Tyrimo pradžioje pacientai buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į dvi grupes ir jiems du kartus per parą buvo skiriamos arba 0,6 mg, arba 0,9 mg Signifor dozės. Pacientų amžiaus vidurkis buvo maždaug 40 metų, o dauguma pacientų (77,8 %) buvo moteriškos lyties. Daugeliui pacientų (83,3 %) buvo nustatyta nuolatinė arba pasikartojanti Kušingo liga; keliems pacientams (≤ 5 %) abeiose grupėse anksčiau buvo skirtas spindulinis posmegeninės liaukos gydymas. Gydymo trukmės mediana iki pirminės veiksmingumo ir saugumo duomenų analizės pradžios buvo 10,37 mėnesio (0,03-37,8 mėnesio), o 66,0 % pacientų vaistinio preparato ekspozicija buvo mažiausiai šešių mėnesių trukmės.

Pirmojo ir antrojo sunkumo laipsnių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė 57,4 % pacientų. 3-čiojo sunkumo laipsnio nepageidaujamų reakcijų pastebėta 35,8 % pacientų, o 4-ojo sunkumo laipsnio nepageidaujamų reakcijų – 2,5 % pacientų. 3-čiojo ir 4-ojo sunkumo laipsnių nepageidaujamų reakcijų daugiausia buvo susijusios su hiperglikemija. Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (kurių dažnis ≥ 10 %) buvo viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas, tulžies pūslės akmenligė, injekcijos vietos reakcijos, hiperglikemija, cukrinis diabetas, nuovargis ir padidėjusi

glikozilinto hemoglobino koncentracija.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Iki minėtos duomenų analizės pradžios pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų nurodytos 1 lentelėje. Nepageidaujamų reakcijų išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamų reakcijų suskirstytos pagal pasireiškimo dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamų reakcijų išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamų reakcijų dažniai nurodyti naudojant tokius apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. III fazės tyrimo metu ir vaistiniam preparatui esant rinkoje pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų Kušingo liga sirgusiems pacientams

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Anemija	
Endokrininiai sutrikimai		Antinksčių nepakankamumas		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hiperglikemija, cukrinis diabetas	Sumažėjęs apetitas, 2 tipo cukrinis diabetas, gliukozės tolerancijos sutrikimas		Diabetinė ketoacidozė
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas, svaigulys		
Širdies sutrikimai		Sinusinė bradikardija, QT intervalo pailgėjimas		
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija		
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, pilvo skausmas, pykinimas	Vėmimas, viršutinės pilvo dalies skausmas		Steatorėja, pakitusios spalvos išmatos
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Tulžies pūslės akmenligė	Cholecistitas *, cholestazė		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Plikimas, niežulys		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Raumenų skausmas, sąnarių skausmas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Injekcijos vietos reakcija, nuovargis			

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Tyrimai	Padidėjusi glikozilinto hemoglobino koncentracija	Padidėjusi gama-glutamilttransferazės koncentracija, padidėjusi alanino aminotransferazės koncentracija, padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas kraujyje, padidėjusi lipazės koncentracija, padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje, padidėjusi amilazės koncentracija kraujyje, pailgėjęs protrombino laikas		
* Cholecistitas apima ir ūminį cholecistitą				

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Gliukozės metabolizmo sutrikimai

III fazės klinikinio tyrimo metu Kušingo liga sirgusiems pacientams padidėjusi gliukozės koncentracija buvo dažniausiai pasireiškęs 3-čiojo sunkumo laipsnio laboratorinių tyrimų pokytis (pranešta 23,2 % pacientų). Vidutinis HbA_{1c} reikšmės padidėjimas buvo ne toks ryškus tiems pacientams (iš viso, n = 62), kuriems tyrimo pradžioje glikemija buvo normali (t. y., po 0,6 mg ir po 0,9 mg vaistinio preparato dozės du kartus per parą vartojusiųjų grupėse HbA_{1c} reikšmės buvo, atitinkamai, 5,29 % ir 5,22 % tyrimo pradžioje bei 6,50 % ir 6,75 % po 6 mėnesių), lyginant su pacientais, kuriems buvo prediabetas (t. y., n = 38; 5,77 % ir 5,71 % tyrimo pradžioje bei 7,45 % ir 7,13 % po 6 mėnesių) arba cukrinis diabetas (t. y., n = 54; 6,50 % ir 6,42 % tyrimo pradžioje bei 7,95 % ir 8,30 % po 6 mėnesių). Gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius rodiklio vidurkis dažniausiai padidėdavo per pirmąjį gydymo mėnesį, o vėlesniais mėnesiais sumažėdavo ir stabilizuodavosi. Nutraukus pazireotido vartojimą, gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius ir HbA_{1c} reikšmės per 28 dienas paprastai sumažėdavo, tačiau išlikdavo didesnės nei buvo nustatytos tyrimo pradžioje. Ilgalaikio stebėjimo duomenų nėra. Nustatyta tendencija, kad pacientams, kurių pradinė HbA_{1c} reikšmė buvo ≥ 7 % arba kurie prieš randomizaciją vartojo vaistinių preparatų nuo diabeto, buvo didesnis vidutinis gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius ir HbA_{1c} reikšmių pokytis, lyginant su kitais pacientais. Dėl nepageidaujamų hiperglikemijos ir cukrinio diabeto atvejų pasireišimo dalyvavimą tyrime reikėjo nutraukti, atitinkamai, 5 (3,1 %) ir 4 (2,5 %) pacientams. Signifor panaudojimo labdaros tikslu programos metu nustatytas vienas ketozės ir vienas ketoacidozės pasireišimo atvejis.

Signifor gydomiems pacientams rekomenduojama tikrinti gliukozės koncentraciją kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimai

Skiriant Signifor dažnai pranešta apie pasireiškusius virškinimo trakto sutrikimus. Šios reakcijos paprastai buvo nesunkios, dėl jų pasireišimo jokių intervencijų skirti nereikėjo ir jos praeidavo nutraukus vaistinio preparato vartojimą.

Injekcijos vietos reakcijos

13,6 % į III fazės klinikinį tyrimą įtrauktų Kušingo liga sirgusių pacientų pasireiškė injekcijos vietos reakcijų. Šių reakcijų taip pat pasireiškė atliekant klinikinius tyrimus su kitomis pacientų grupėmis. Dažniausiai injekcijos vietos reakcijos pasireiškė kaip lokalus skausmas, eritema, kraujosruva, kraujavimas ir niežėjimas. Šios reakcijos praėjo savaime, dėl jų pasireišimo jokių intervencijų skirti nereikėjo.

Kepenų fermentų pokyčiai

Vartojant somatostatino analogų, nustatyta laikino kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo atvejų; šių pokyčių taip pat pastebėta klinikinių tyrimų metu pacientams skiriant pazireotido. Kepenų fermentų padidėjimo atvejai daugiausia buvo besimptomiai, nesunkūs ir praeidavo nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Nustatyta retų atvejų, kai kartu buvo daugiau kaip 3 x VNR padidėjusi ALT koncentracija ir daugiau kaip 2 x VNR padidėjusi bilirubino koncentracija. Visi šių abiejų rodiklių padidėjimo kartu atvejai buvo nustatyti per dešimt dienų nuo Signifor vartojimo pradžios. Nutraukus vaistinio preparato vartojimą, pacientai pasveiko be klinikinių pasekmių, o kepenų funkcijos tyrimų rodikliai sumažėjo iki pradinių reikšmių.

Prieš pradėdant skirti gydymą Signifor ir vėliau gydymo metu, rekomenduojama tirti kepenų fermentų koncentracijas (žr. 4.4 skyrių), kaip kliniškai reikalinga.

Kasos fermentų pokyčiai

Klinikinių tyrimų metu pazireotido vartojusiems pacientams nustatyta besimptomio padidėjusių lipazės ir amilazės koncentracijų atvejų. Dažniausiai šie atvejai buvo nesunkūs ir praeidavo nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Pankreatitas yra galima su somatostatino analogų vartojimu susijusi nepageidaujama reakcija, kadangi yra ryšys tarp tulžies pūslės akmenligės ir ūminio pankreatito pasireiškimo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Sveikiems savanoriams buvo skiriamos iki po 2,1 mg du kartus per parą vaistinio preparato dozės, tuomet dažnai pastebėta viduriavimo (kaip nepageidaujamos reakcijos) atvejų.

Perdozavus vaistinio preparato, rekomenduojama taikyti tinkamas palaikomojo gydymo priemones, atsižvelgiant į klinikinę paciento būklę, kol perdozavimo simptomai išnyks.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – posmegeninės liaukos ir pogumburio hormonai bei jų analogai, somatostatinas ir jo analogai, ATC kodas – H01CB05.

Veikimo mechanizmas

Pazireotidas yra naujos kartos cikloheksapeptidas, švirkščiamas somatostatino analogas. Kaip ir natūralių hormonų peptidų somatostatino-14 ir somatostatino-28 (taip pat vadinamų somatotropino sekreciją slopinančiu faktoriumi [angl. *somatotropin release inhibiting factor* – SRIF]) bei kitų somatostatino analogų, pazireotido farmakologinis poveikis pasireiškia jam jungiantis prie somatostatino receptorių. Žinomi penki žmogaus somatostatino receptorių potipiai (angl. *human somatostatin receptor subtypes*): hsst1, hsst2, hsst3, hsst4 ir hsst5. Įprastomis fiziologinėmis sąlygomis šie receptorių potipiai ekspresuojami skirtinguose audiniuose. Somatostatino analogai jungiasi prie hsst receptorių skirtingu stiprumu (žr. 2 lentelę). Pazireotidui būdingas didelis jungimosi afinitetas su keturiais iš penkių hsst receptorių.

2 lentelė. Somatostatino (SRIF-14), pazireotido, oktreotido ir lanreotido jungimosi afinitetas prie penkių žmogaus somatostatino receptorių potipių (hsst1-5)

Medžiaga	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatinas (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pazireotidas	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1 000	0,16±0,01
Oktreotidas	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1 000	6,3±1,0
Lanreotidas	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Pateikiami rezultatai yra IC₅₀ reikšmės vidurkiai ± vidurkio standartinė paklaida (SEM), išreikšti nmol/l.

Farmakodinaminis poveikis

Somatostatino receptoriai ekspresuojami daugelyje audinių, ypatingai neuroendokrininių auglių ląstelėse, kurios gausiai sekretuoja hormonus, įskaitant AKTH Kušingo ligos atveju.

In vitro tyrimų metu nustatyta, kad Kušingo liga sergančių pacientų kortikotrofinės auglio ląstelės gausiai ekspresuoja hsst5 receptorių, tuo tarpu kiti receptorių potipiai iš viso neekspresuojami arba jų ekspresuojama labai nedaug. Pazireotidas jungiasi ir aktyvuoja keturis iš penkių hsst receptorių, ypatingai hsst5, kortikotrofinės AKTH sekretuojančios adenomos ląstelėse ir dėl to slopina AKTH sekreciją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atliktas III fazės, daugiacentrinis, atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kurio metu buvo tiriamas skirtingų Signifor dozių vartojimo saugumas ir veiksmingumas, vaistinio preparato skiriant dvylikos mėnesių laikotarpiu Kušingo liga sergantiems pacientams, kuriems buvo diagnozuota nuolatinė arba pasikartojanti liga, arba tiems, kuriems buvo naujai nustatyta liga ir kuriems negalėjo būti taikomas chirurginis gydymas arba pacientai atsisakė operacijos.

Į tyrimą buvo įtraukti 162 pacientai, kuriems prieš pradedant tyrimą nustatytas laisvojo kortizolio šlapime (LKŠ) kiekis buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnis už viršutinę normos ribą (VNR). Pacientai buvo atsitiktiniu būdu santykiu 1:1 suskirstyti į dvi grupes ir jiems po oda buvo švirkščiamos arba po 0,6 mg, arba po 0,9 mg Signifor dozės du kartus per parą. Po trijų tiriamojo vaistinio preparato vartojimo mėnesių, tiems pacientams, kurių 24 valandų LKŠ reikšmės vidurkis buvo ≤2 x VNR arba lygus ar mažesnis už pradinę reikšmę, toliau dvigubai aklai būdu atliekamame tyrime buvo skiriama randomizacijos metu parinkta dozė iki 6-ojo mėnesio. Šių kriterijų neatitikusių pacientų duomenys buvo išslaptinti ir jiems vaistinio preparato dozė buvo padidinti po 0,3 mg du kartus per parą. Baigę pradinį 6 mėnesių trukmės tyrimo etapą, pacientai galėjo toliau dalyvauti papildomame atviraime 6 mėnesių trukmės tyrime. Jeigu po 6 mėnesių nebuvo pasiektas klinikinis atsakas arba jeigu papildomo atviro gydymo laikotarpio metu atsakas nebuvo išlaikomas, vaistinio preparato dozė galėjo būti didinama po 0,3 mg du kartus per parą. Jeigu vaistinis preparatas buvo blogai toleruojamas, bet kuriuo tyrimo metu preparato dozė buvo galima mažinti laipsniškai po 0,3 mg du kartus per parą.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems po 6 mėnesių trukmės gydymo 24 valandų LKŠ kiekio vidurkis normalizavosi (LKŠ ≤VNR) ir kuriems šiuo laikotarpiu nereikėjo didinti vaistinio preparato dozės (lyginant su randomizacijos metu parinkta dozė), dalis kiekvienoje tiriamojoje šakoje. Vienos iš antrinių vertinamųjų baigčių buvo šios: 24 valandų LKŠ kiekio, AKTH koncentracijos plazmoje, kortizolio koncentracijos serume ir Kušingo ligos klinikinių požymių bei simptomų pokyčiai, lyginant su tyrimo pradžios rodikliais. Visų duomenų analizė buvo atlikta kiekvienoje atsitiktiniu būdu atrinktoje pacientų grupėje.

Abejose atsitiktiniu būdu suskirstytose pacientų grupėse pradiniai demografiniai rodikliai buvo sulyginami ir atitiko ligos epidemiologinį pobūdį. Vidutinis pacientų amžius buvo maždaug 40 metų, o dauguma pacientų (77,8 %) buvo moteriškos lyties. Daugeliui pacientų (83,3 %) buvo nustatyta

nuolatinė arba pasikartojanti Kušingo liga; keliems pacientams ($\leq 5\%$) abejose grupėse anksčiau buvo skirtas spindulinis posmegeninės liaukos gydymas.

Abejose atsitiktiniu būdu suskirstytose pacientų grupėse tarp pradinių sulyginamų demografinių rodiklių reikšmingai skyrėsi tik 24 valandų LKŠ kiekio vidurkis (1156 nmol/24 val. po 0,6 mg du kartus per parą vaistinio preparato dozę vartojusiųjų grupėje ir 782 nmol/24 val. po 0,9 mg du kartus per parą preparato dozę vartojusiųjų grupėje; normalių reikšmių ribos yra 30-145 nmol/24 val.).

Rezultatai

Po 6 mėnesių 24 valandų LKŠ kiekio vidurkis normalizavosi 14,6 % (95 % PI 7,0-22,3) ir 26,3 % (95 % PI 16,6-35,9), atitinkamai, po 0,6 mg arba po 0,9 mg pazireotido dozė du kartus per parą vartojusių pacientų. Tyrimo duomenimis, pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pasiekta tik po 0,9 mg dozė du kartus per parą vartojusiųjų grupėje, kadangi žemiausia 95 % PI reikšmės riba yra didesnė už iš anksto pasirinktą 15 % ribą. Atrodo, kad po 0,9 mg dozė du kartus per parą vartojusiųjų grupėje atsakas buvo didesnis tiems pacientams, kuriems nustatyta mažesnė pradinė LKŠ kiekio vidurkio reikšmė. Pacientų, kuriems nustatytas atsakas po 12 mėnesių, dalis buvo panaši į pacientų dalį, kuriems atsakas buvo nustatytas po 6 mėnesių, ir buvo lygi 13,4 % ir 25,0 %, atitinkamai, po 0,6 mg arba po 0,9 mg dozė du kartus per parą vartojusių pacientų.

Buvo atlikta patvirtinamoji veiksmingumo analizė, kurios metu pacientai, kuriems nustatytas atsakas, buvo papildomai suskirstyti į tris atsako kategorijas, neatsižvelgiant į poreikį didinti vaistinio preparato dozę po 3 mėnesių: visiškai kontroliuojama liga (LKŠ $\leq 1,0 \times$ VNR), iš dalies kontroliuojama liga (LKŠ $> 1,0 \times$ VNR, tačiau LKŠ kiekio sumažėjimas $\geq 50\%$ lyginant su pradine reikšme) arba nekontroliuojama liga (LKŠ kiekio sumažėjimas $< 50\%$). Bendroji randomizuotų pacientų, kuriems po 6 mėnesių nustatytas visiškai kontroliuojamas arba iš dalies kontroliuojamas vidutinis LKŠ kiekis, dalis buvo 34 % ir 41 % (atitinkamai, po 0,6 mg arba po 0,9 mg dozė du kartus per parą vartojusiųjų tarpe). Pacientams, kuriems tiek po pirmojo, tiek po antrojo mėnesio liga buvo nekontroliuojama, greičiausiai (90 % tikimybė) liga išliks nekontroliuojama ir po 6 bei 12 mėnesių.

Abiejų tiriamųjų grupių pacientams jau po pirmojo mėnesio nustatyta, kad Signifor sumažino LKŠ vidurkio reikšmes, ir tokios reikšmės išliko visą tyrimo laikotarpį.

Tyrimo duomenimis nustatyta, kad taip pat sumažėjo LKŠ kiekio vidurkio ir medianos reikšmės po 6 mėnesių ir po 12 mėnesių, lyginant procentine dalimi nuo pradinių reikšmių (žr. 3 lentelę). Be to, abejose tiriamosiose grupėse visais tyrimo laikotarpiais nustatyta sumažėjusi AKTH koncentracija plazmoje.

3 lentelė. LKŠ kiekio vidurkio ir medianos reikšmių procentinis pokytis, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, po 6 mėnesių ir po 12 mėnesių kiekvienoje tiriamųjų grupėje

		Pazireotidas, po 0,6 mg du kartus per parą pokytis, % (n)	Pazireotidas, po 0,9 mg du kartus per parą pokytis, % (n)
LKŠ kiekio vidurkio procentinis pokytis, lyginant su pradinėmis reikšmėmis	6 mėn.	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	12 mėn.	-41,3 (37)	-54,5 (35)
LKŠ kiekio medianos procentinis pokytis, lyginant su pradinėmis reikšmėmis	6 mėn.	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	12 mėn.	-67,6 (37)	-62,4 (35)

* Įskaitant vieną pacientą, kuriam nustatytas reikšmingas užribinis rodiklis, t. y., procentinis pokytis lyginant su pradinėmis reikšmėmis buvo +542,2 %.

Po 6 mėnesių abejose tiriamųjų grupėse nustatytos sumažėjusios sėdint išmatuoto sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio, kūno masės indekso (KMI) bei bendrojo cholesterolio koncentracijos

reikšmės. Apskirtai šie rodikliai sumažėjo pacientams, kuriems nustatytas visiškai kontroliuojamas arba iš dalies kontroliuojamas vidutinis LKŠ kiekis, tačiau pastebėta tendencija, kad šie rodikliai labiau sumažėjo tiems pacientams, kuriems normalizavosi LKŠ reikšmės. Panaši tendencija pastebėta ir po 12 tyrimo mėnesių.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Signifor tyrimų su visais vaikų, sergančių posmegeninės liaukos veiklos sutrikimų sukelta Kušingo liga, padidėjusia AKTH sekrecija posmegeninėje liaukoje ir posmegeninės liaukos veiklos sutrikimų sukeltu hiperadrenokorticismu, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Tyrimų su sveikais savanoriais duomenimis, pazireotidas greitai absorbuojamas, ir didžiausia jo koncentracija plazmoje susidaro po 0,25-0,5 val. Skiriant vienkartinę ir kartotines vaistinio preparato dozes, C_{max} ir AUC rodikliai yra beveik proporcingi dozei.

Biologinio pazireotido prieinamumo žmonėms tyrimų neatlikta.

Pasiskirstymas

Tyrimų su sveikais savanoriais duomenimis, pazireotidas plačiai pasiskirsto organizme; jo tariamas pasiskirstymo tūris yra didelis ($V_z/F > 100$ litrų). Pasiskirstymas tarp kraujo ląstelių ir plazmos nepriklauso nuo koncentracijos; nustatyta, kad pazireotido daugiausia cirkuliuoja plazmoje (91 %). Pazireotidas vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų (88 %) ir tai nepriklauso nuo koncentracijos.

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad pazireotidas yra vaistinių preparatų eliminacijos nešiklio P-gp (P-glikoproteino) substratas. Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, pazireotidas nėra nei vaistinių preparatų eliminacijos nešiklio BCRP (angl. *breast cancer resistance protein*), nei kitų vaistinių preparatų eliminacijos nešiklių OCT1 (angl. *organic cation transporter 1*), OATP (angl. *organic anion-transporting polypeptide*) 1B1, 1B3 ar 2B1 substratas. Vartojant terapinėmis dozėmis pazireotidą, jis taip pat nėra UGT1A1, OATP, 1B1 ar 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 ir BSEP inhibitorius.

Biotransformacija

Metabolizmo požiūriu pazireotidas yra labai stabilus, o *in vitro* atliktų tyrimų duomenys rodo, kad pazireotidas nėra nė vieno svarbiausio CYP450 fermento substratas, inhibitorius ar induktorius. Tyrimų su sveikais savanoriais duomenimis, pazireotido daugiausia aptinkama nepakitusi pavidalu plazmoje, šlapime ir išmatose.

Eliminacija

Pazireotidas daugiausia šalinamas pro kepenis (ekskrecijos su tulžimi būdu), pro inkstus šalinama tik nedidelė vaistinio preparato dalis. Vaistinio preparato farmakokinetikos (angl. *adsorption, distribution, metabolism and elimination – ADME*) tyrimo su žmonėmis duomenimis, $55,9 \pm 6,63$ % radioaktyviuoju izotopu žymėto vaistinio preparato dozės buvo nustatyta per pirmąsias 10 dienų po vartojimo, kai $48,3 \pm 8,16$ % šios dozės buvo nustatyta išmatose ir $7,63 \pm 2,03$ % – šlapime.

Pazireotidui būdingas nedidelis klirensas ($CL/F \sim 7,6$ litro/val. sveikiems savanoriams ir $\sim 3,8$ litro/val. Kušingo liga sergantiems pacientams). Remiantis AUC rodiklio akumuliacijos santykiu, apskaičiuotasis tikrasis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2, \text{tikr}}$) sveikiems savanoriams yra maždaug 12 valandų.

Farmakokinetikos rodiklių tiesinis pobūdis ir priklausomybė nuo laiko

Nustatyta, kad Kušingo liga sergantiems pacientams pazireotido farmakokinetikai būdingas linijinis pobūdis ir kad jos rodikliai nepriklauso nuo laiko, skiriant vaistinio preparato nuo po 0,3 mg iki po 1,2 mg dozes du kartus per parą. Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenys rodo, kad remiantis $C_{\max}$ ir AUC rodikliais, 90 % pusiausvyrinės vaistinio preparato apykaitos Kušingo liga sergantiems pacientams susidaro po maždaug, atitinkamai, 1,5 ir 15 dienų.

Specialios pacientų grupės

Vaikų populiacija

Vaistinio preparato tyrimų su vaikais neatlikta.

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų veikla

Žmonių organizmuose pro inkstus šalinama tik nedidelė pazireotido dalis. Klinikinių tyrimų, kurių metu inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems tiriamiesiems po oda suleista vienkartinė 900 mikrogramų pazireotido dozė, duomenys rodo, kad lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) reikšmingos įtakos bendrai pazireotido ekspozicijai plazmoje nedarė. Nesusijungusio pazireotido ekspozicija plazmoje ($AUC_{inf, u}$) buvo padidėjusi pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (lengvas: 33 %; vidutinio sunkumo: 25 %, sunkus: 99 %, GSIL: 143 %), lyginant su kontrolinės grupės tiriamaisiais.

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų veikla

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems buvo sutrikusi kepenų veikla (Child-Pugh A, B ir C klasės), duomenimis, statistškai reikšmingų skirtumų nustatyta tik tiems tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child-Pugh B ir C klasės). Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas, AUC_{inf} rodiklis padidėjo, atitinkamai, 60 % ir 79 %, $C_{\max}$ rodiklis padidėjo, atitinkamai, 67 % ir 69 %, o CL/F rodiklis sumažėjo, atitinkamai, 37 % ir 44 %.

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Atliekant populiacinės farmakokinetikos analizę Kušingo liga sergantiems pacientams nustatyta, kad tiriamųjų asmenų amžius yra kovariantinis dydis. Didėjant amžiui pastebėtas sumažėjęs bendrasis organizmo klirensas ir padidėjusi farmakokinetinė ekspozicija. Klinikinių tyrimų metu tiriamiesiems asmenims, kurių amžius svyravo nuo 18 iki 73 metų, nustatyta, kad ploto po koncentracijos kreive rodiklis nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai vieno 12 valandų intervalo tarp dozių vartojimo metu (AUC_{ss}) svyravo nuo 86 % iki 111 %, lyginant su šiuo rodikliu tipiskam 41 metų amžiaus pacientui. Šis pokytis yra vidutinis ir laikomas mažai reikšmingu, atsižvelgiant į plačias amžiaus svyravimo ribas, kuriose toks pokytis buvo pastebėtas.

Duomenų apie vaistinio preparato poveikį vyresniems kaip 65 metų Kušingo liga sergantiems pacientams yra nedaug, tačiau jie nerodo, kad gali būti kokių nors kliniškai reikšmingų saugumo ir veiksmingumo skirtumų, lyginant su poveikiu jaunesniems pacientams.

Demografiniai rodikliai

Populiacinės Signifor farmakokinetikos analizės duomenys rodo, kad tiriamųjų asmenų rasinė kilmė ir lytis farmakokinetikos rodikliams įtakos neturi.

Atliekant populiacinės farmakokinetikos analizę Kušingo liga sergantiems pacientams nustatyta, kad tiriamųjų asmenų kūno svoris yra kovariantinis dydis. Vertinant 60-100 kg kūno svorio ribas numanoma, kad AUC_{ss} rodiklis didėjant tiriamųjų asmenų kūno svoriui sumažės maždaug 27 %, o toks pokytis laikomas vidutiniu ir kliniškai mažai reikšmingu.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys

specifinio pavojaus žmogui nerodo. Daugelis kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu nustatytų pakitimų buvo grįžtami ir paaiškinami farmakologinėmis pazireotido savybėmis. Iki klinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

In vitro ir *in vivo* tyrimų duomenimis, pazireotidas nesukelia genotoksinio poveikio.

Su žiurkėmis ir transgeninėmis pelėmis atlikti kancerogeniškumo tyrimai kokio nors kancerogeninio preparato poveikio neparodė.

Pazireotidas neturėjo įtakos žiurkių patinų vaisingumui. Tačiau, kaip ir buvo tikimasi atsižvelgiant į farmakologines pazireotido savybes, žiurkių patelėms nustatyti vaisingumo ciklą sutrikimai ar šių ciklą nebuvimas, taip pat sumažėjęs geltonkūnų ir implantacijos vietų skaičius. Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu nustatytas toksinis poveikis embrionams, kai buvo skiriamos patelėms toksiškos preparato dozės, tačiau teratogeninio poveikio nenustatyta. Tyrimo metu preparato skyrus žiurkėms prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu, pazireotido poveikio gimdymui ir palikuonių atsivedimui nenustatyta, tačiau preparatas šiek tiek sulėtino ausies kaušelių atsiskyrimą ir sumažino palikuonių kūno svorį.

Turimi su gyvūnais atliktų toksikologinių tyrimų duomenys rodo, kad pazireotido išsiskiria į gyvūnų pieną.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Vyno rūgštis
Natrio hidroksidas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Pažymėtoje vietoje nulaužiama, bespalvio I tipo stiklo ampulė, kurioje yra 1 ml tirpalo.

Kiekviena ampulė supakuota į kartono dėklą, kuris įdėtas į išorinę dėžutę.

Pakuotėse yra 6 ampulės arba sudėtinės pakuotės, kuriose yra 18 (3 x 6), 30 (5 x 6) ar 60 (10 x 6) ampulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Signifor injekciniam tirpale neturi būti matomų dalelių, jis turi būti skaidrus ir bespalvis. Negalima vartoti Signifor injekcinio tirpalo, jeigu tirpalas nėra skaidrus arba jame matoma dalelių.

Informacija apie vartojimo instrukcijas pateikta pakuotės lapelio pabaigoje „Kaip švirkšti Signifor“ skyriuje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

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

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. balandžio 24 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. lapkričio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 10 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
Signifor 20 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
Signifor 30 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
Signifor 40 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
Signifor 60 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Signifor 10 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai

Viename flakone yra 10 mg pazireotido (*pasireotidum*) (pazireotido pamoato pavidalu).

Signifor 20 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai

Viename flakone yra 20 mg pazireotido (*pasireotidum*) (pazireotido pamoato pavidalu).

Signifor 30 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai

Viename flakone yra 30 mg pazireotido (*pasireotidum*) (pazireotido pamoato pavidalu).

Signifor 40 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai

Viename flakone yra 40 mg pazireotido (*pasireotidum*) (pazireotido pamoato pavidalu).

Signifor 60 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai

Viename flakone yra 60 mg pazireotido (*pasireotidum*) (pazireotido pamoato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai (injekciniai milteliai).

Milteliai: šiek tiek gelsvi ar gelsvi milteliai.

Tirpiklis: skaidrus bespalvis arba šiek tiek gelsvas ar šiek tiek rusvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Akromegalija sergantiems suaugusiems pacientams gydyti, kuriems negali būti atlikta operacija arba kuriems operacija neišgydė ligos bei kurių būklė nepakankamai kontroliuojama skiriant gydymą kitais somatostatino analogais.

Kušingo ligai gydyti suaugusiems pacientams, kuriems negali būti atlikta operacija arba kuriems operacinis gydymas buvo nesėkmingas.

60 mg stiprumo vaistinis preparatas gali būti vartojamas tik akromegalijai gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Akromegalija

Rekomenduojama pradinė pazireotido dozė akromegalija sergantiems pacientams gydyti yra 40 mg,

kuri skiriama kas 4 savaites.

Dozę galima didinti iki didžiausios 60 mg dozės tiems pacientams, kuriems augimo hormono (AH) ir (arba) į insuliną panašaus augimo faktoriaus-1 (angl. *insulin-like growth factor-1* – IGF-1) koncentracijos nėra tinkamai kontroliuojamos po 3 mėnesių trukmės gydymo skiriant 40 mg Signifor dozę.

Pasireiškus įtariamoms nepageidaujamoms reakcijoms arba per stipriai reakcijai į gydymą (kai IGF-1 koncentracija tampa mažesnė už apatinę normos ribą), gali reikėti laikinai sumažinti Signifor dozę. Dozę galima laikinai ar visam laikui sumažinti.

Kušingo liga

Kušingo liga sergantiems pacientams gydyti rekomenduojama pradinė pazireotido dozė yra 10 mg, kuri leidžiama giliai į raumenis kas 4 savaites.

Klinikinę gydymo naudą pacientui reikia įvertinti praėjus pirmam gydymo mėnesiui ir vėliau periodiškai. Dozę galima titruoti kas 2-ą - 4-ą mėnesį, atsižvelgiant į paciento organizmo atsaką ir vaistinio preparato toleravimą. Didžiausia Signifor dozė Kušingo liga sergantiems pacientams gydyti yra 40 mg, kuri skiriama kas 4 savaites. Jeigu nestebima klinikinės naudos, reikia spręsti dėl vaistinio preparato vartojimo šiems pacientams nutraukimo.

Pasireiškus įtariamoms nepageidaujamoms reakcijoms arba per stipriai reakcijai į gydymą (kai kortizolio koncentracija tampa mažesnė už apatinę normos ribą), gali reikėti sumažinti Signifor dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti jo vartojimą.

Po oda leidžiamų Kušingo ligai gydyti vartojamų vaistinių preparatų keitimas į leidžiamų į raumenis

Nėra klinikinių duomenų apie po oda leidžiamų pazireotido vaistinių preparatų keitimą į leidžiamus į raumenis. Jei reikia keisti vartojimo metodą, rekomenduojama pradinė Kušingo ligai gydyti dozė yra 10 mg pazireotido, leidžiama giliai į raumenis kas 4 savaites. Reikia stebėti paciento atsaką ir toleravimą, nes gali prireikti koreguoti kitas dozes.

Praleista dozė

Jeigu Signifor dozė praleidžiama, praleistą tirpalą reikia suleisti kiek įmanoma greičiau. Kita dozė turi būti planuojama praėjus 4 savaitėms po vaistinio preparato suleidimo, kad tęsti įprastą vartojimo grafiką - viena dozė kas 4 savaitės.

Specialios pacientų grupės

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Duomenų apie Signifor vartojimą vyresniems kaip 65 metų pacientams yra nedaug, tačiau nėra jokių įrodymų, kurie rodytų, kad šiems pacientams reikėtų keisti vaistinio preparato dozę (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla

Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems sutrikusi kepenų veikla

Pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų veiklos sutrikimas (A klasės pagal Child Pugh), vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia.

Akromegalija. Akromegalija sergantiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal Child Pugh), rekomenduojama pradinė vaistinio preparato dozė yra po 20 mg kas 4 savaites, o didžiausia rekomenduojama dozė šiems pacientams yra po 40 mg kas 4 savaites (žr. 5.2 skyrių).

Kušingo liga. Kušingo liga sergantiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal Child Pugh), rekomenduojama pradinė vaistinio preparato dozė yra po 10 mg kas 4 savaites, o didžiausia rekomenduojama dozė šiems pacientams yra po 20 mg kas

4 savaites (žr. 5.2 skyrių).

Signifor negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas (C klasės pagal Child Pugh) (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Signifor saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Signifor yra leidžiamas giliai į raumenis patyrusio sveikatos priežiūros specialisto. Signifor suspensiją būtina paruošti tik prieš pat vartojimą.

Skiriant kartotines injekcijas į raumenis, vaistinio preparato turi būti leidžiama pakaitomis į kairiojo ir dešiniojo sėdmens raumenis.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sunkus kepenų veiklos sutrikimas (C klasės pagal Child Pugh).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gliukozės metabolizmas

Dažnai gauta pranešimų apie pazireotidu gydytiems pacientams ir sveikiems savanoriams pasireiškusius gliukozės koncentracijos kraujyje pokyčius. Pazireotido klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems tiriamiesiems asmenims buvo nustatyta hiperglikemijos ir, rečiau, hipoglikemijos atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems išsivystė hiperglikemija, būklė paprastai pagerėdavo paskyrus gydymą nuo diabeto. Pazireotido klinikinių tyrimų metu dėl pasireiškusios hiperglikemijos pazireotido dozę mažinti ar šio vaistinio preparato vartojimą nutraukti prireikė nedažnai.

Manoma, kad hiperglikemijos išsivystymas yra susijęs su sumažėjusia insulino, hormonų inkretinų (t. y., į gliukagoną panašaus peptido-1 [angl. *glucagon-like peptide-1* – GLP-1] ir nuo gliukozės priklausomo insulinitropinio polipeptido [angl. *glucose-dependent insulinitropic polypeptide* – GIP]) sekrecija.

Prieš pradėdant skirti gydymą pazireotidu, pacientus reikia ištirti dėl galimo gliukozės metabolizmo sutrikimo (įvertinti gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius ir glikozilinto hemoglobino A_{1c} [HbA_{1c}] reikšmę). Gydymo metu stebint gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius ir HbA_{1c} reikšmes, reikia laikytis patvirtintų rekomendacijų. Pacientai patys turėtų tirti gliukozės koncentraciją kraujyje ir (arba) gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius kartą per savaitę pirmaisiais trimis gydymo mėnesiais ir paskui reguliariai, kaip kliniškai reikalinga, taip pat po pirmųjų 4-6 savaičių po bet kokio dozės padidėjimo. Be to, po gydymo pabaigos gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius reikia stebėti dar 4 savaites, o HbA_{1c} reikšmę reikia stebėti dar 3 mėnesius.

Jeigu Signifor vartojančiam pacientui išsivysto hiperglikemija, rekomenduojama pradėti skirti gydymą nuo diabeto arba pastarąjį atitinkamai koreguoti, remiantis patvirtintomis hiperglikemijos gydymo rekomendacijomis. Jeigu nepaisant tinkamo medikamentinio gydymo išlieka blogai kontroliuojama hiperglikemija, reikėtų mažinti Signifor dozę arba nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Po Signifor pateikimo į rinką buvo gauta pranešimų apie pasireiškusius ketoacidozės atvejus pacientams, anksčiau sirgusiems ar nesirgusiems cukriniu diabetu. Jeigu pasireiškia sunkių metabolinės acidozės požymių ir simptomų, pacientus reikia ištirti dėl galimos ketoacidozės, neatsižvelgiant į tai, ar pacientas anksčiau sirgo diabetu.

Pacientams, kuriems blogai kontroliuojama gliukozės koncentracija kraujyje (apibūdinama, kaip HbA_{1c} reikšmė $>8\%$ skiriant gydymą nuo diabeto), prieš pradedant skirti pazireotido ir vaistinio preparato vartojimo metu reikia intensyviau gydyti diabetą ir stebėti pacientų būklę.

Kepenų funkcijos tyrimai

Pazireotido vartojusiems pacientams dažnai stebima laikinai ir nedaug padidėjusių aminotransferazių koncentracijų atvejų. Taip pat nustatyta retų atvejų, kai kartu buvo daugiau kaip tris kartus virš viršutinės normos ribos ($3 \times VNR$) padidėjusi ALT (alanino aminotransferazės) koncentracija ir daugiau kaip $2 \times VNR$ padidėjusi bilirubino koncentracija (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradedant skirti gydymą į raumenis leidžiamu pazireotidu, po pirmųjų 2-3 gydymo savaičių ir vėliau kas mėnesį tris mėnesius gydymo metu, rekomenduojama tirti kepenų funkciją. Paskui kepenų funkcijos rodiklius reikia stebėti, kaip kliniškai reikalinga.

Pacientų, kuriems padidėja transaminazių koncentracija, būklę reikia dažnai stebėti, kol rodiklių reikšmės tampa tokios pat, kaip prieš pradedant gydymą. Gydymą pazireotidu reikia nutraukti tuomet, kai pacientui pasireiškia gelta ar kiti kliniškai reikšmingą kepenų funkcijos sutrikimą rodantys požymiai, kai nustatomas ilgalaikis AST (aspartato aminotransferazės) ar ALT koncentracijos padidėjimas $5 \times VNR$ ar daugiau, arba kai kartu daugiau kaip $3 \times VNR$ padidėja ALT ar AST koncentracija ir daugiau kaip $2 \times VNR$ padidėja bilirubino koncentracija. Nutraukus gydymą pazireotidu, pacientų būklę reikia stebėti, kol kepenų funkcija atsistatys. Gydymas negali būti atnaujintas, jeigu įtariama, kad kepenų funkcijos sutrikimas yra susijęs su pazireotido vartojimu.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Gauta pranešimų apie pazireotido vartojimo metu pasireiškusius bradikardijos atvejus (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama atidžiai stebėti širdies ligomis sergančių pacientų ir (arba) tų, kuriems yra bradikardijos pasireiškimo rizikos veiksnių, pavyzdžiui, anksčiau buvusi kliniškai reikšminga bradikardija arba ūminis miokardo infarktas, didelio laipsnio širdies laidumo blokada, stazinis širdies nepakankamumas (III ar IV klasės pagal NYHA klasifikaciją), nestabili krūtinės angina, ilgalaikė skilvelių tachikardija ar skilvelių virpėjimas, būklę. Gali reikėti koreguoti kartu vartojamų vaistinių preparatų, pavyzdžiui, beta adrenoblokatorių, kalcio kanalų blokatorių arba elektrolitų pusiausvyrą palaikančių vaistinių preparatų, dozes (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Dviejų tyrimų su sveikais savanoriais, kai buvo skiriama po oda leidžiama farmacinė vaistinio preparato forma, duomenimis nustatyta, kad pazireotidas ilgina EKG QT intervalą. Klinikinė šio QT intervalo pailgėjimo reikšmė nežinoma. III fazės klinikinių tyrimų su akromegalija sergančiais pacientais metu nebuvo nustatyta jokių klinikinių požymių reikšmingų QT intervalo pailgėjimo atvejų skirtumų tarp į raumenis leidžiamo pazireotido vartojusių ir kitų somatostatino analogų (kaip veikliojo palyginamojo vaistinio preparato) vartojusių pacientų grupių. Visi su QT intervalo pailgėjimu susiję reiškiniai buvo grįžtami ir išnyko savaime neskiriant jokio gydymo.

Nė vieno pazireotido klinikinio tyrimo metu nebuvo stebėta polimorfinės skilvelių tachikardijos (*torsade de pointes*) epizodų.

Pazireotido reikia atsargiai skirti bei atidžiai įvertinti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį pacientams, kuriems yra reikšmingai padidėjusi rizika atsirasti QT intervalo pailgėjimui, pavyzdžiui:

- jeigu yra įgimtas ilgo QT intervalo sindromas;
- jeigu yra blogai kontroliuojama arba reikšminga širdies liga, įskaitant neseniai persirgtą miokardo infarktą, stazinę širdies nepakankamumą, nestabilią krūtinės angina ar kliniškai reikšmingą bradikardiją;

- jeigu vartojama antiaritminių vaistinių preparatų ar kitų medžiagų, kurios ilgina QT intervalą (žr. 4.5 skyrių);
- jeigu yra hipokalemija ir (arba) hipomagnezemia.

Prieš pradėdant skirti gydymą Signifor rekomenduojama užregistruoti pradinę EKG. Praėjus 21 dienai nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios ir vėliau kaip kliniškai reikalinga, patariama stebėti vaistinio preparato poveikį QTc intervalui. Prieš pradėdant skirti Signifor, būtina koreguoti esamas hipokalemiją ir (arba) hipomagnezemia, o vėliau gydymo metu reguliariai tirti kalio ir magnio koncentracijas kraujyje.

Hipokortikalizmas

Dėl AKTH (adrenokortikotropinio hormono) sekrecijos slopinimo Signifor gydomiems pacientams gali pasireikšti hipokortikalizmas. Todėl būtina stebėti pacientų būklę ir jiems nurodyti galimus su hipokortikalizmu susijusius požymius bei simptomus (pvz., silpnumą, nuovargį, apetito nebuvimą, pykinimą, vėmimą, hipotenziją, hiperkalemiją, hiponatremiją, hipoglikemiją). Dokumentais patvirtinus hipokortikalizmo pasireiškimą, gali reikėti laikinai skirti pakeičiamąją terapiją egzogeniniais steroidais (gliukokortikoidais) ir (arba) sumažinti Signifor dozę ar šio vaistinio preparato vartojimą kuriam laikui nutraukti. Greitai sumažėjus kortizolio koncentracijai, dėl to gali sumažėti baltųjų kraujo ląstelių kiekis.

Tulžies pūslės ir panašūs sutrikimai

Tulžies pūslės akmenligė (tulžies akmenys) yra žinoma nepageidaujama reakcija, susijusi su somatostatino analogų vartojimu; apie šią reakciją buvo dažnai pranešama ir pazireotido klinikinių tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių). Po vaistinio preparato pateikimo į rinką buvo gauta pranešimų apie pasireiškusius cholangito atvejus, kurie daugiausiai buvo registruoti kaip tulžies akmenų komplikacijos pacientams, vartojantiems Signifor. Todėl prieš pradėdant skirti Signifor ir vėliau gydymo metu kas 6 – 12 mėnesių rekomenduojama ultragarsu ištirti paciento tulžies pūslę. Signifor gydomiems pacientams tulžies pūslės akmenys dažniausiai yra besimptomiai. Jeigu nustatoma akmenligės simptomų, pacientus reikia gydyti laikantis įprastos klinikinės praktikos.

Posmegeninės liaukos (hipofizės) hormonai

Kadangi farmakologinis pazireotido poveikis panašus į somatostatino poveikį, negalima atmesti ir kitų nei AH ir (arba) IGF-1 posmegeninės liaukos hormonų sekrecijos slopinimo akromegalija sergantiems pacientams bei kitų nei AKTH ar kortizolio hormonų sekrecijos slopinimo Kušingo liga sergantiems pacientams galimybes. Todėl atsižvelgiant į tai, prieš pradėdant skirti Signifor ir vėliau reguliariai gydymo metu gali reikėti stebėti posmegeninės liaukos funkciją (pvz., tirti TTH ar laisvojo T₄ hormono koncentracijas), kaip kliniškai reikalinga.

Poveikis moterų vaisingumui

Terapinis vaistinio preparato poveikis mažinant augimo hormono (AH) kiekį ar normalizuojant į insuliną panašaus augimo faktoriaus-1 (IGF-1) koncentraciją akromegalija sergančioms moterims bei mažinant ar normalizuojant kortizolio koncentraciją serume Kušingo liga sergančioms moterims gali potencialiai grąžinti vaisingumą. Vaisingo amžiaus moterys turi būti informuotos gydymo Signifor metu naudoti adekvatų kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).

Koaguliacijos sutrikimai

Į pazireotido klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems nustatytos reikšmingai pailgėjusių protrombino laiko (PL) ir dalinio tromboplastino laiko (DTL) reikšmės, bei tie pacientai, kuriems buvo skiriama kumarino junginių ar heparino junginių antikoagulantų, kadangi derinio su šiais antikoaguliantais vartojimo saugumas neištirtas. Jeigu kumarino junginių ar heparino junginių antikoagulantų vartojimo kartu su į raumenis leidžiamu Signifor išvengti negalima, pacientams reikia reguliariai stebėti koaguliacijos rodmenis (tirti, ar nepakito PL ir DTL reikšmės) bei atitinkamai

koreguoti antikoagulantų dozę.

Inkstų veiklos sutrikimas

Dėl nesurišto vaistinio preparato ekspozicijos padidėjimo, Signifor reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba paskutinės stadijos inkstų liga (žr. 5.2 skyrių).

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozės sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tikėtina farmakokinetinė sąveika, galinti turėti įtakos pazireotido poveikiui

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrime, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, buvo tirta verapamilio P-gp inhibitoriaus įtaka leidžiamo po oda pazireotido farmakokinetikai. Jokių pokyčių pazireotido farmakokinetikai (išsiskyrimo greičiui ar pasiskirstymui) nebuvo nustatyta.

Tikėtina farmakokinetinė sąveika, galinti turėti įtakos kitų vaistinių preparatų poveikiui

Pazireotidas gali mažinti ciklosporino santykinę biologinę prieinamumą. Jeigu pazireotido skiriama kartu su ciklosporinu, norint išlaikyti terapinį poveikį gali reikėti koreguoti ciklosporino dozę.

Tikėtina farmakodinaminė sąveika

Vaistiniai preparatai, kurie ilgina QT intervalą

Pazireotido reikia atsargiai skirti pacientams, kurie kartu vartoja QT intervalą ilginančių vaistinių preparatų, pavyzdžiui, Ia klasės antiaritminių preparatų (pvz., chinidino, prokainamido, dizopiramido), III klasės antiaritminių preparatų (pvz., amjodarono, dronedarono, sotalolio, dofetilido, ibutilido), tam tikrų antibakterinių preparatų (į veną leidžiamo eritromicino, pentamidino injekcijų, klaritromicino, moksifloksacino), tam tikrų antipsichozinių preparatų (pvz., chlorpromazino, tioridazino, flufenazino, pimozido, haloperidolio, tiaprido, amisulprido, sertindolio, metadono), tam tikrų antihistamininių preparatų (pvz., terfenadino, astemizolo, mizolastino), preparatų nuo maliarijos (pvz., chlorokvino, halofantrino, lumefantrino), tam tikrų priešgrybelinių preparatų (ketokonazolo, išskyrus šio preparato sudėtyje turintį šampūną) (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Bradikardiją sukeliantys vaistiniai preparatai

Pacientams, kurie pazireotido vartoja kartu su bradikardiją sukeliančiais vaistiniais preparatais, pavyzdžiui, beta adrenoblokatoriais (pvz., metoprololiu, karteololiu, propranololiu, sotaloliu), acetilcholinesterazės inhibitoriais (pvz., rivastigminu, fizostigminu), tam tikrais kalcio kanalų blokatoriais (pvz., verapamiliu, diltiazemu, bepridiliu) ar tam tikrais antiaritminiais preparatais, rekomenduojama stebėti širdies susitraukimų dažnį, ypač gydymo pradžioje (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Insulinas ir diabetui gydyti skiriami vaistiniai preparatai

Pazireotido vartojantiems pacientams gali reikėti koreguoti kartu vartojamų insulino ir diabetui gydyti skiriamų vaistinių preparatų (pvz., metformino, liraglutido, vildagliptino, nateglinido) dozes, t. y., jas mažinti arba didinti (taip pat žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie pazireotido vartojimą nėštumo metu yra nedaug. Su gyvūnais atlikti tyrimai, kurių metu buvo skiriama po oda leidžiamo pazireotido, parodė toksišį poveikį reprodukcijai (žr.

5.3 skyrių). Pazireotido nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar pazireotido išsiskiria į motinos pieną. Turimi duomenys, kai buvo skiriama po oda leidžiamo pazireotido, rodo, kad pazireotido išsiskiria į laktuojančių žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Gydymo Signifor metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Su žiurkėmis atliktų tyrimų, kurių metu buvo skiriama po oda leidžiamo pazireotido, duomenimis nustatyta, kad pazireotidas veikia patelių reprodukcijos rodiklius (žr. 5.3 skyrių). Šių efektų klinikinis aktualumas žmonėms yra nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Signifor gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams reikia patarti atsargiai vairuoti ir valdyti mechanizmus, jeigu Signifor vartojimo metu jiems pasireiškia nuovargis, svaigulys ar galvos skausmas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Į raumenis leidžiamo pazireotido saugumo duomenų pobūdis atitiko somatostatino analogų klasei būdingą saugumo pobūdį, išskyrus didesnio laipsnio ir dažnesnę hiperglikemiją, kuri nustatyta į raumenis leidžiamo pazireotido vartojusiems pacientams. Į raumenis leidžiamo pazireotido saugumo duomenų pobūdis akromegalija ir Kušingo liga sergantiems pacientams iš esmės buvo panašus.

Akromegalija

Akromegalija sergantiems pacientams saugumo duomenys įvertinti remiantis 491 paciento analize, kai jiems pazireotido buvo skiriama I, II ir III fazių klinikinių tyrimų metu (419 pacientų buvo skirta į raumenis leidžiamo pazireotido, 72 pacientams buvo skirta po oda leidžiamo pazireotido). Apibendrinti III fazės C2305 ir C2402 tyrimų saugumo duomenys rodo, kad dažniausios nepageidaujamos reakcijos (kurių pasireiškimo dažnis $\geq 1/10$) yra tokios (nurodyta mažėjančio dažnio tvarka): viduriavimas (dažniausia reakcija C2305 tyrimo metu), tulžies pūslės akmenligė, hiperglikemija (dažniausia reakcija C2402 tyrimo metu) bei cukrinis diabetas. Nustatytos 3-iojo ir 4-ojo sunkumo laipsnių pagal bendruosius toksinio poveikio kriterijus (angl. *Common Toxicity Criteria – CTC*) nepageidaujamos reakcijos daugiausia buvo susijusios su hiperglikemija.

Kušingo liga

Kušingo liga sergantiems pacientams į raumenis leidžiamos pazireotido farmacinės formos saugumo duomenys buvo įvertinti remiantis 150 pacientų, kuriems pazireotido buvo skiriama III fazės G2304 tyrimo metu (ekspozicijos trukmės mediana: 57 savaitės), analize. Pacientai atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į dvi grupes ir jiems buvo skiriamos pradinės arba 10 mg, arba 30 mg pazireotido dozės, su galimybe vėliau dozę didinti iki didžiausios 40 mg dozės kas 28 dienas. Dažniausios III fazės G2304 tyrimo metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (kurių dažnis $\geq 1/10$) buvo hiperglikemija, viduriavimas, tulžies pūslės akmenligė ir cukrinis diabetas. Skiriant didesnę pradinę 30 mg dozę, stebėta tendencija, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas buvo didesni, tačiau tai nebuvo būdinga visoms nepageidaujamoms reakcijoms.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos apima pagrindinių į raumenis leidžiamos vaistinio preparato farmacinės formos tyrimų metu nustatytus reiškinius akromegalija arba Kušingo liga sergantiems pacientams. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų

sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal pasireišimo dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamų reakcijų dažniai nurodyti naudojant tokius apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Į raumenis leidžiamo pazireotido sukeltos nepageidaujamos reakcijos (nurodyti pirmaeiliai jų terminai)

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Anemija		
Endokrininiai sutrikimai		Antinksčių nepakankamumas*		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hiperglikemija, cukrinis diabetas	2 tipo cukrinis diabetas, sutrikusi gliukozės tolerancija, sumažėjęs apetitas		Diabetinė ketoacidozė
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas, svaigulys		
Širdies sutrikimai		Sinusinė bradikardija*, QT intervalo pailgėjimas		
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas*	Pilvo pūtimas, vėmimas		Steatorėja, pakitusios spalvos išmatos
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Tulžies pūslės akmenligė	Cholecistitas*, cholestazė		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Plikimas, niežėjimas		

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis*	Injekcijos vietos reakcija*		
Tyrimai		Padidėjusi gliukozilinto hemoglobino koncentracija, padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas, padidėjęs gama-glutamilttransferazės aktyvumas, padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje, padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs lipazės aktyvumas	Padidėjęs amilazės aktyvumas, pailgėjęs protrombino laikas	
* Sugrupuoti terminai: Antinksčių nepakankamumas apima antinksčių nepakankamumą ir sumažėjusį kortizolio kiekį kraujyje. Sinusinė bradikardija apima bradikardiją ir sinusinę bradikardiją. Pilvo skausmas apima pilvo skausmą ir viršutinės pilvo dalies skausmą. Injekcijos vietos reakcija apima injekcijos vietos skausmą, injekcijos vietos sukietėjimą, injekcijos vietos diskomforto pojūtį, injekcijos vietos kraujosruvą, injekcijos vietos niežulį, injekcijos vietos reakciją, padidėjusį injekcijos vietos jautrumą ir injekcijos vietos patinimą. Cholecistitas apima ūminį cholecistitą ir lėtinį cholecistitą. Nuovargis apima nuovargį ir asteniją.				

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Gliukozės metabolizmo sutrikimai

Akromegalija

Dviejų III fazės klinikinių tyrimų metu akromegalija sergantiems pacientams padidėjusi gliukozės koncentracija nevalgius buvo dažniausiai pasireiškęs 3/4-ojo sunkumo laipsnių laboratorinių tyrimų pokytis. C2305 tyrimo metu 3-iojo laipsnio padidėjusi gliukozės koncentracija nevalgius nustatyta, atitinkamai, 9,7 % ir 0,6 %, o 4-ojo laipsnio 0,6 % ir 0 % akromegalija sergančių pacientų, kurie buvo gydyti į raumenis leidžiamu pazireotidu arba į raumenis leidžiamu oktreotidu. C2402 tyrimo metu 3-iojo laipsnio padidėjusi gliukozės koncentracija nevalgius nustatyta, atitinkamai, 14,3 % ir 17,7 % akromegalija sergančių pacientų, kurie buvo gydyti 40 mg arba 60 mg į raumenis leidžiamo pazireotido doze, o šios reakcijos nenustatyta nė vienam veikliojo palyginamojo preparato vartojusiam pacientui. Nustatyti du su hiperglikemija susiję skubios pagalbos reikalavę atvejai (diabetinė ketoacidozė ir diabetinė hiperglikeminė koma), kai anksčiau negydytiems pacientams pazireotido doze buvo padidinta iki 60 mg; vienas atvejis pasireiškė pacientui, kuriam prieš pradedant skirti pazireotido nebuvo gydyta hiperglikemija ir HbA_{1c} buvo >8 %, o kitas atvejis – pacientui, kuriam nebuvo gydyta hiperglikemija ir gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius buvo 359 mg/dl. Abiejų tyrimų duomenimis, vidutinės gliukozės koncentracijos plazmoje ir HbA_{1c} reikšmės buvo didžiausios per pirmuosius tris gydymo į raumenis leidžiamu pazireotidu mėnesius. Anksčiau medikamentinio gydymo negavusių pacientų tarpe (C2305 tyrimo duomenimis) vidutinis absoliutus gliukozės koncentracijos plazmoje ir HbA_{1c} reikšmių padidėjimas buvo panašus daugelyje laikotarpių tiriant visus pacientus, kurie buvo gydyti į raumenis leidžiamu pazireotidu, nepriklausomai nuo pradinių reikšmių.

Dviejų pagrindinių tyrimų, kuriuose dalyvavo akromegalija sergantys pacientai, duomenimis nustatyta, kad hiperglikemija buvo didesnio laipsnio ir dažnesnė į raumenis leidžiamo Signifor vartojusiems pacientams nei tiems pacientams, kuriems buvo skiriama veikliojo palyginamojo

vaistinio preparato (į raumenis leidžiamo oktreotido arba giliai po oda švirkščiamo lanreotido). Bendra dviejų pagrindinių tyrimų duomenų analizė parodė, kad bendrasis su hiperglikemija susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis į raumenis leidžiamo Signifor vartojusiems pacientams buvo 58,6 % (visų sunkumo laipsnių) ir 9,9 % (3-iojo ir 4-ojo laipsnių pagal CTC kriterijus), lyginant su 18,0 % (visų sunkumo laipsnių) ir 1,1 % (3-iojo ir 4-ojo laipsnių pagal CTC kriterijus) dažniu veikliojo palyginamojo preparato vartojusiems pacientams. Vieno pagrindinio tyrimo, kai jame dalyvavo pacientai, kurių būklė nebuvo pakankamai kontroliuojama skiriant kitokio somatostatino analogo, duomenimis nustatyta, kad pacientų dalis, kurie anksčiau nebuvo gydomi vaistiniais preparatais nuo cukrinio diabeto ir kuriems prireikė paskirti gydymą šiais preparatais dalyvavimo tyrime metu, buvo atitinkamai 17,5 % ir 16,1 % Signifor 40 mg ir 60 mg dozes vartojusių grupėse, lyginant su 1,5 % veikliojo palyginamojo preparato vartojusių pacientų. Kito pagrindinio tyrimo, kai jame dalyvavo pacientai, kuriems anksčiau nebuvo skirtas medikamentinis gydymas, duomenimis nustatyta, kad pacientų, kuriems prireikė paskirti gydymą vaistiniais preparatais nuo cukrinio diabeto dalyvavimo tyrime metu, buvo 36 % Signifor vartojusių grupėse, lyginant su 4,4 % veikliojo palyginamojo preparato vartojusių pacientų.

Kušingo liga

III fazės G2304 tyrimo metu Kušingo liga sergantiems pacientams padidėjusi gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius buvo dažniausiai pasireiškęs 3-iojo laipsnio pagal CTC kriterijus laboratorinių tyrimų rodiklių pokytis (nustatytas 14,7 % pacientų); nebuvo nustatyta nė vieno 4-ojo laipsnio atvejo. Vidutinis HbA_{1c} reikšmių padidėjimas buvo mažiau išreikštas tiems pacientams, kuriems prieš pradedant dalyvauti tyrime buvo nustatyta normali gliukozės koncentracija kraujyje, lyginant su pacientais, kuriems buvo nustatytas pre-diabetas ar diabetas. Dažniausiai vidutinės gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius reikšmės didėjo per pirmąjį gydymo mėnesį, o vėlesniais mėnesiais mažėjo ir stabilizavosi. Padidėjusios gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius ir HbA_{1c} reikšmės buvo priklausomos nuo vaistinio preparato dozės ir paprastai jos sumažėdavo nutraukus į raumenis leidžiamo pazireotido skyrimą, tačiau išlikdavo didesnės nei nustatytosios prieš pradedant dalyvavimą tyrime. Bendrasis su hiperglikemija susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo 75,3 % (visų sunkumo laipsnių) ir 22,7 % (3-iojo laipsnio pagal CTC kriterijus). Dėl pasireiškusių hiperglikemijos ir cukrinio diabeto nepageidaujamų reakcijų dalyvavimą tyrime reikėjo nutraukti atitinkamai 3 (2,0 %) ir 4 pacientams (2,7 %).

Gliukozės koncentracijos plazmoje ir HbA_{1c} reikšmių padidėjimas, nustatytas į raumenis leidžiamo pazireotido vartojusiems pacientams, yra grįžtamas nutraukus vaistinio preparato vartojimą.

Signifor gydomiems pacientams rekomenduojama tikrinti gliukozės koncentraciją kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimai

Skiriant Signifor dažnai pranešta apie pasireiškusių virškinimo trakto sutrikimus. Šios reakcijos paprastai buvo nesunkios, dėl jų pasireiškimo jokių intervencijų skirti nereikėjo ir jos praeidavo nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Virškinimo trakto sutrikimų rečiau nustatyta tiems akromegalija sergantiems pacientams, kuriems ankstesnis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas, lyginant su tais, kuriems anksčiau nebuvo skirtas medikamentinis gydymas.

Injekcijos vietos reakcijos

III fazės tyrimų duomenimis, injekcijos vietos reakcijos (pvz., injekcijos vietos skausmas, injekcijos vietos diskomforto pojūtis) daugiausia buvo 1-ojo arba 2-ojo sunkumo laipsnių. Šių reiškinių pasireiškimo dažnis buvo didžiausias per pirmuosius 3 gydymo mėnesius. Akromegalija sergančių pacientų tyrimų metu šie reiškiniai buvo panašūs į raumenis leidžiamo pazireotido ir į raumenis leidžiamo oktreotido vartojusių pacientų tarpe, o jų rečiau nustatyta tiems pacientams, kuriems ankstesnis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas, lyginant su tais, kuriems anksčiau nebuvo skirtas medikamentinis gydymas.

QT intervalo pailgėjimas

Akromegalija sergančių pacientų C2305 tyrimo duomenimis, pacientų dalys, kuriems naujai nustatytas reikšmingai pailgėjęs QT/QTc intervalas, buvo panašios tiek į raumenis leidžiamo pazireotido, tiek į

raumenis leidžiamo oktreotido vartojusiųjų tarpe iki pat tyrimo grupių persikryžiavimo, o reikšmingai nukrypusių reikšmių buvo tik keletas. QTcF >480 ms ilgio intervalas pastebėtas, atitinkamai, 3 ir 2 pacientams, kuriems buvo skiriama į raumenis leidžiamo pazireotido arba į raumenis leidžiamo oktreotido, o QTcF intervalo pailgėjimas >60 ms nuo pradinių reikšmių nustatytas, atitinkamai, 2 ir 1 šių grupių pacientams. C2402 tyrimo duomenimis, vienintelė reikšmingai nukrypusi QTcF intervalo reikšmė buvo >480 ms vienam pacientui, kuriam buvo skirta 40 mg į raumenis leidžiamo pazireotido dozė. Kušingo liga sergančių pacientų G2304 tyrimo duomenimis, 2 pacientams nustatyta QTcF intervalo reikšmė >480 ms. Nė vieno iš pagrindinių tyrimų metu nepastebėta QTcF intervalo reikšmių >500 ms atvejų.

Kepenų fermentų pokyčiai

Vartojant somatostatino analogų, nustatyta laikino kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo atvejų; šių pokyčių taip pat pastebėta klinikinių tyrimų metu sveikiems savanoriams asmenims ir pacientams skiriant pazireotido. Kepenų fermentų padidėjimo atvejai daugiausia buvo besimptomiai, nesunkūs ir praeidavo nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Nustatyta keletas atvejų, kai kartu buvo daugiau kaip 3 x VNR padidėjusi ALT koncentracija ir daugiau kaip 2 x VNR padidėjusi bilirubino koncentracija skiriant po oda leidžiamo vaistinio preparato farmacinės formos, tačiau šių pokyčių nenustatyta pacientams, kuriems buvo skiriama į raumenis leidžiamo pazireotido. Visi pastebėti šių abiejų rodiklių padidėjimo kartu atvejai buvo nustatyti per dešimt dienų nuo pazireotido vartojimo pradžios. Nutraukus vaistinio preparato vartojimą, pacientai pasveiko be klinikinių pasekmių, o kepenų funkcijos tyrimų rodikliai sumažėjo iki pradinių reikšmių.

Prieš pradėdant skirti gydymą Signifor ir vėliau gydymo metu, rekomenduojama tirti kepenų fermentų koncentracijas (žr. 4.4 skyrių), kaip kliniškai reikalinga.

Kasos fermentų pokyčiai

Klinikinių tyrimų metu pazireotido vartojusiems pacientams nustatyta besimptomio padidėjusių lipazės ir amilazės koncentracijų atvejų. Dažniausiai šie atvejai buvo nesunkūs ir praeidavo nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Pankreatitas yra galima su somatostatino analogų vartojimu susijusi nepageidaujama reakcija, kadangi yra ryšys tarp tulžies pūslės akmenligės ir ūminio pankreatito pasireiškimo.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus vaistinio preparato, rekomenduojama taikyti tinkamas palaikomojo gydymo priemonės, atsižvelgiant į klinikinę paciento būklę, kol perdozavimo simptomai išnyks.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – posmegeninės liaukos ir pogumburio hormonai bei jų analogai, somatostatinas ir jo analogai, ATC kodas – H01CB05.

Veikimo mechanizmas

Pazireotidas yra cikloheksapeptidas, švirkščiamas somatostatino analogas. Kaip ir natūralių hormonų peptidų somatostatino-14 ir somatostatino-28 (taip pat vadinamų somatotropino sekreciją slopinančiu faktoriumi [angl. *somatotropin release inhibiting factor* – SRIF]) bei kitų somatostatino analogų,

pazireotido farmakologinis poveikis pasireiškia jam jungiantis prie somatostatino receptorių. Žinomi penki žmogaus somatostatino receptorių potipiai (angl. *human somatostatin receptor subtypes*): *hsst1*, *hsst2*, *hsst3*, *hsst4* ir *hsst5*. Įprastomis fiziologinėmis sąlygomis šie receptorių potipiai ekspresuojami skirtinguose audiniuose. Somatostatino analogai jungiasi prie *hsst* receptorių skirtingu stiprumu (žr. 2 lentelę). Pazireotidui būdingas didelis jungimosi afinitetas su keturiais iš penkių *hsst* receptorių.

2 lentelė. Somatostatino (SRIF-14), pazireotido, oktreotido ir lanreotido jungimosi afinitetas prie penkių žmogaus somatostatino receptorių potipių (*hsst1-5*)

Medžiaga	<i>hsst1</i>	<i>hsst2</i>	<i>hsst3</i>	<i>hsst4</i>	<i>hsst5</i>
Somatostatinas (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pazireotidas	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1 000	0,16±0,01
Oktreotidas	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1 000	6,3±1,0
Lanreotidas	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Pateikiami rezultatai yra IC₅₀ reikšmės vidurkiai ± vidurkio standartinė paklaida (SEM), išreikšti nmol/l.

Farmakodinaminis poveikis

Somatostatino receptoriai ekspresuojami daugelyje audinių, ypač neuroendokrininių auglių ląstelėse, kurios gausiai sekretuoja hormonus, įskaitant AH akromegalijos atveju ir AKTH Kušingo ligos atveju.

In vitro tyrimų metu nustatyta, kad Kušingo liga sergančių pacientų kortikotrofinės naviko ląstelės gausiai ekspresuoja *hsst5* receptorių, tuo tarpu kiti receptorių potipiai iš viso neekspresuojami arba jų ekspresuojama labai nedaug. Pazireotidas jungiasi ir aktyvuoja keturis iš penkių *hsst* receptorių, ypač *hsst5*, kortikotrofinės AKTH sekretuojančios adenomos ląstelėse ir dėl to slopina AKTH sekreciją.

Dėl plataus jungimosi su somatostatino receptoriais pobūdžio pazireotidas gali stimuliuoti tiek *hsst2*, tiek *hsst5* receptorių potipius, kurie svarbūs slopinant AH ir IGF-1 sekreciją, todėl šis vaistinis preparatas veiksmingas gydant akromegaliją sergančius pacientus.

Gliukozės metabolizmas

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, poveikio mechanizmo nustatymo tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, duomenimis, hiperglikemijos išsivystymas skiriant po 0,6 mg ir 0,9 mg du kartus per parą po oda leidžiamo pazireotido dozes buvo susijęs su reikšmingai sumažėjusiomis insulino sekrecija bei hormonų inkretinų (t. y., į gliukagoną panašaus peptido-1 [GLP-1] ir nuo gliukozės priklausomo insulinitropinio polipeptido [GIP]) sekrecija. Pazireotido vartojimas neįtakojė jautrumo insulinui.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Į raumenis leidžiamo pazireotido veiksmingumas nustatytas atlikus du III fazės daugiacentrius tyrimus su akromegalija sergančiais pacientais ir vieną III fazės daugiacentrį tyrimą su Kušingo liga sergančiais pacientais.

C2402 tyrimas su akromegalija sergančiais pacientais, kuriems ankstesnis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas

C2402 tyrimas buvo III fazės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių, trijų šakų tyrimas, kurio metu akromegalija sergantiems pacientams, kai jiems ankstesnis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas, buvo dvigubai aklu būdu paskirta 40 mg arba 60 mg į raumenis leidžiamo pazireotido dozė bei poveikis lygintas su atviruoju būdu skiriamais į raumenis leidžiamo oktreotido 30 mg doze arba giliai po oda leidžiamo lanreotido 120 mg doze. Iš viso 198 pacientams atsitiktiniu būdu buvo paskirta 40 mg į raumenis leidžiamo pazireotido dozė (n = 65), 60 mg į raumenis leidžiamo

pazireotido dozė (n = 65) arba veikliojo palyginamojo preparato (n = 68). 192 pacientams buvo skiriama tiriamųjų vaistinių preparatų. Iš viso 181 pacientas baigė pagrindinį (24 savaičių trukmės) tyrimo laikotarpį.

C2402 tyrimo metu pacientai, kuriems ankstesnis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas, buvo apibrėžiami kaip tokie pacientai, kuriems vidutinė AH koncentracija tiriant 5 kartus per 2 valandas buvo $>2,5 \mu\text{g/l}$ bei pagal lytį ir amžių koreguota IGF-1 koncentracija buvo $>1,3 \times \text{VNR}$. Pacientams turėjo būti skiriamos didžiausios nurodytos į raumenis leidžiamo oktreotido dozės (30 mg) arba giliai po oda leidžiamo lanreotido dozės (120 mg) bent 6 mėnesius iki randomizacijos. Trys ketvirtadaliai pacientų anksčiau buvo gydomi į raumenis leidžiamu oktreotidu, o ketvirtadalis – giliai po oda leidžiamu lanreotidu. Beveik pusei pacientų anksčiau buvo papildomai skiriama kitokių nei somatostatino analogai vaistinių preparatų nuo akromegalijos. Dviem trečdaliams visų pacientų anksčiau buvo atlikta operacija. Prieš pradedant dalyvauti tyrime nustatytos vidutinės AH koncentracijos reikšmės buvo $17,6 \mu\text{g/l}$, $12,1 \mu\text{g/l}$ ir $9,5 \mu\text{g/l}$, atitinkamai, 40 mg, 60 mg vaistinio preparato dozės ir veikliojo palyginamojo preparato vartojusiųjų grupėse. Pradinės vidutinės IGF-1 koncentracijų reikšmės, atitinkamai, buvo 2,6; 2,8 ir $2,9 \times \text{VNR}$.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems pasiekta biocheminė ligos kontrolė (apibrėžiama kaip vidutinė AH koncentracija $<2,5 \mu\text{g/l}$ bei normalizuota pagal lytį ir amžių koreguota IGF-1 koncentracija) po 24 savaičių trukmės į raumenis leidžiamo pazireotido 40 mg ar 60 mg dozių vartojimo, bei lyginant su tolesnio veikliojo palyginamojo preparato (atskirai su į raumenis leidžiamo oktreotido 30 mg dozės arba giliai po oda leidžiamo lanreotido 120 mg dozės) vartojimu. Tyrimo metu abejose į raumenis leidžiamo pazireotido dozių grupėse buvo pasiekta pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis. Pacientų, kuriems pasiekta biocheminė ligos kontrolė, dalis po 24 savaičių buvo, atitinkamai, 15,4 % (p reikšmė = 0,0006) ir 20,0 % (p reikšmė $<0,0001$) į raumenis leidžiamo pazireotido 40 mg ir 60 mg dozių grupėse, lyginant su nuliniu rodikliu veikliojo palyginamojo preparato vartojusiųjų grupėje (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Svarbiausieji rezultatai po 24 savaičių (C2402 tyrimas)

	Signifor leidžiamas į raumenis 40 mg N=65 n (%), p reikšmė	Signifor leidžiamas į raumenis 60 mg N=65 n (%), p reikšmė	Veiklusis palyginamasis preparatas N=68 n (%)
AH $<2,5 \mu\text{g/l}$ ir normalizuotas IGF-1*	10 (15,4%), p=0,0006	13 (20,0%), p $<0,0001$	0 (0%)
Normalizuotas IGF-1	16 (24,6%), p $<0,0001$	17 (26,2%), p $<0,0001$	0 (0%)
AH $<2,5 \mu\text{g/l}$	23 (35,4%)-	28 (43,1%)-	9 (13,2%)

* Pagrindinė vertinamoji baigtis (pacientai, kuriems nustatyta IGF-1 koncentracija buvo mažesnė nei apatinė normos riba (ANR), nebuvo laikomi tais, kuriems gydymas buvo veiksmingas).

Pacientams, kuriems buvo skiriama į raumenis leidžiamo pazireotido ir kuriems pastebėtas AH bei IGF-1 koncentracijų sumažėjimas, šių pokyčių nustatyta per pirmuosius 3 gydymo mėnesius ir toks poveikis išliko iki 24-osios savaitės.

Pacientų, kuriems po 24 savaičių buvo nustatytas sumažėjęs ar nepakitęs hipofizės auglio tūris, dalis buvo 81,0 % ir 70,3 % į raumenis leidžiamo pazireotido 40 mg ir 60 mg dozių grupėse bei 50,0 % veikliojo palyginamojo preparato vartojusiųjų grupėje. Be to, į raumenis leidžiamo pazireotido vartojusiųjų grupėje didesnei pacientų daliai buvo nustatytas daugiau kaip 25 % sumažėjęs hipofizės auglio tūris (atitinkamai 18,5 % ir 10,8 % 40 mg ir 60 mg dozių grupėse), lyginant su pacientų dalimi veikliojo palyginamojo preparato vartojusiųjų grupėje (1,5 %).

AcroQol klausimyno pagalba nustatytas su sveikata susijusios gyvenimo kokybės įvertinimas parodė statistiškai reikšmingą pagerėjimą nuo pradinių reikšmių iki 24-osios savaitės Fizinės būklės, Psichologinės būklės ir Bendrojo vertinimo skalėse 60 mg dozę vartojusiųjų grupėje bei Fizinės būklės skalėje 40 mg dozę vartojusiųjų grupėje. Į raumenis leidžiamo oktreotido ir giliai po oda leidžiamo lanreotido vartojusiųjų grupėse nustatyti pokyčiai nebuvo statistiškai reikšmingi. Iki 24-osios savaitės nustatyto pagerėjimo skirtumai tarp pacientų grupių taip pat nebuvo statistiškai reikšmingi.

C2305 tyrimas su akromegalija sergančiais pacientais, kuriems anksčiau nebuvo skirtas medikamentinis gydymas

Atliktas III fazės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, koduotas tyrimas, siekiant įvertinti į raumenis leidžiamo pazireotido saugumą ir veiksmingumą bei palyginti su į raumenis leidžiamo oktreotido poveikiu pacientams, kurie serga aktyvia akromegalija ir kuriems anksčiau nebuvo skirtas medikamentinis gydymas. Į tyrimą buvo įtraukti iš viso 358 pacientai, kuriems buvo paskirta tiriamųjų vaistinių preparatų. Pacientai atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo priskirti vienai iš dviejų grupių, kurių kiekvienoje buvo stratifikuoti pagal šiuos du kriterijus: 1) pacientai, kuriems vieną arba daugiau kartų buvo atlikta chirurginė hipofizės operacija, bet kuriems nebuvo skirtas medikamentinis gydymas, arba 2) pacientai, kuriems naujai diagnozuota liga, MRT tyrime matoma hipofizės adenoma bei kurie atsisakė operacinio hipofizės gydymo ar kuriems ši operacija buvo kontraindikuotina.

Abiejų grupių pacientai buvo panašūs pagal pradinius demografinius rodiklius ir ligos ypatybes. 59,7 % ir 56 % pacientų, atitinkamai į raumenis leidžiamo pazireotido ir į raumenis leidžiamo oktreotido vartojusiųjų grupėse, anksčiau nebuvo atlikta hipofizės operacija (*de novo* pacientai).

Pradinė dozė buvo 40 mg į raumenis leidžiamo pazireotido ir 20 mg į raumenis leidžiamo oktreotido. Siekiant geresnio poveikio, tyrėjams jų sprendimu buvo leidžiama didinti dozes po trijų ir šešių gydymo mėnesių, jeigu biocheminiai rodikliai rodė, kad vidutinė AH koncentracija yra $\geq 2,5$ $\mu\text{g/l}$ ir (arba) IGF-1 koncentracija $> \text{VNR}$ (koregavus pagal amžių ir lytį). Didžiausia leistina dozė buvo 60 mg į raumenis leidžiamo pazireotido ir 30 mg į raumenis leidžiamo oktreotido.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems po 12 mėnesių vidutinė AH koncentracija sumažėjo iki $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ bei iki normos ribų sumažėjo IGF-1 koncentracija (koregavus pagal amžių ir lytį). Ši pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pasiekta; procentinė pacientų, kuriems buvo pasiekta biocheminė ligos kontrolė, dalis buvo atitinkamai 31,3 % ir 19,2 % į raumenis leidžiamo pazireotido ir į raumenis leidžiamo oktreotido vartojusiųjų grupėse, o tai rodo statistiškai reikšmingai geresnį į raumenis leidžiamo pazireotido poveikį (p reikšmė = 0,007) (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. Svarbiausieji rezultatai po 12 mėnesių – III fazės tyrimo su akromegalija sergančiais pacientais duomenys

	Pazireotidas leidžiamas į raumenis n (%) N=176	Oktreotidas leidžiamas į raumenis n (%) N=182	p reikšmė
AH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ ir normalizuotas IGF-1*	31,3%	19,2%	$p=0,007$
AH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ ir IGF-1 $\leq \text{VNR}$	35,8%	20,9%	-
Normalizuotas IGF-1	38,6%	23,6%	$p=0,002$
AH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$	48,3%	51,6%	$p=0,536$

* Pagrindinė vertinamoji baigtis (pacientai, kuriems nustatyta IGF-1 koncentracija buvo mažesnė nei apatinė normos riba (ANR), nebuvo laikomi tais, kuriems gydymas buvo veiksmingas).
VNR – viršutinė normos reikšmė.

Biocheminė ligos kontrolė buvo pasiekta anksti tyrimo pradžioje (t.y., po 3 mėnesių) ir didesnei daliai pacientų į raumenis leidžiamo pazireotido vartojusiųjų grupėje, lyginant su į raumenis leidžiamo oktreotido vartojusiųjų grupe (30,1 % ir 21,4 %), o šis poveikis išliko visų tolesnių pagrindinio tyrimo laikotarpio vertinimų metu.

Po 12 mėnesių auglio tūrio sumažėjimas buvo panašus abejuose pacientų grupėse ir lyginant tuos pacientus, kuriems anksčiau buvo atlikta chirurginė hipofizės operacija arba ši operacija nebuvo atlikta. Pacientų, kuriems po 12 mėnesių nustatytas daugiau kaip 20 % sumažėjęs auglio tūris, dalis buvo 80,8 % į raumenis leidžiamo pazireotido ir 77,4 % į raumenis leidžiamo oktreotido vartojusiųjų grupėse.

AcroQol klausimyno pagalba nustatytas su sveikata susijusios gyvenimo kokybės įvertinimas po 12 mėnesių parodė statistiškai reikšmingą pagerėjimą Fizinės būklės, Psichologinės būklės ir Bendrojo vertinimo skalėse abejuose pacientų grupėse. Vidutinis pagerėjimas nuo pradinių reikšmių buvo didesnis į raumenis leidžiamo pazireotido grupėje nei į raumenis leidžiamo oktreotido grupėje, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta.

Tęstinis tyrimo laikotarpis

Pagrindinio tyrimo laikotarpio pabaigoje tiems pacientams, kuriems buvo pasiekta biocheminė ligos kontrolė arba kuriems tyrėjų vertinimu vaistinių preparatų vartojimas buvo naudingas, galėjo būti toliau skiriama tų pačių tiriamųjų vaistinių preparatų, kurie buvo paskirti pradinės atsitiktinės atrankos metu.

Tęstinio tyrimo laikotarpio metu 74 pacientams toliau buvo skiriama į raumenis leidžiamo pazireotido, o 46 pacientams – į raumenis leidžiamo oktreotido. Po 25 mėnesių 48,6 % pacientų (36 iš 74) į raumenis leidžiamo pazireotido grupėje ir 45,7 % pacientų (21 iš 46) į raumenis leidžiamo oktreotido grupėje buvo pasiekta biocheminė ligos kontrolė. Procentinė pacientų, kuriems tuo pačiu tyrimo metu nustatyta vidutinė AH koncentracijos reikšmė buvo $<2,5 \mu\text{g/l}$ ir kuriems normalizavosi IGF-1 koncentracija, dalis abejuose grupėse taip pat buvo panaši.

Tęstinio tyrimo laikotarpio metu auglio tūris ir toliau mažėjo.

Persikryžiuojantysis tyrimo laikotarpis

Pagrindinio tyrimo laikotarpio pabaigoje tiems pacientams, kuriems pradinis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas, buvo leidžiama pakeisti gydymą. 81 pacientui gydymas buvo pakeistas iš į raumenis leidžiamo oktreotido į gydymą į raumenis leidžiamu pazireotidu, o 38 pacientams gydymas buvo pakeistas iš į raumenis leidžiamo pazireotido į gydymą į raumenis leidžiamu oktreotidu.

Praėjus dvylikai mėnesių po tyrimo grupių persikryžiavimo, procentinė pacientų, kuriems pasiekta biocheminė ligos kontrolė, dalis buvo 17,3 % (14 iš 81) į raumenis leidžiamo pazireotido grupėje ir 0 % (0 iš 38) į raumenis leidžiamo oktreotido grupėje. Procentinė pacientų, kuriems pasiekta biocheminė ligos kontrolė, dalis, įskaitant tuos pacientus, kuriems nustatyta IGF-1 koncentracija mažesnė už ANR, buvo 25,9 % į raumenis leidžiamo pazireotido grupėje ir 0 % į raumenis leidžiamo oktreotido grupėje.

Praėjus 12 mėnesių po tyrimo grupių persikryžiavimo, abiejų grupių pacientams stebėtas tolesnis auglio tūrio mažėjimas, tačiau šis mažėjimas buvo didesnis tiems pacientams, kuriems gydymas į raumenis leidžiamais preparatais buvo pakeistas į pazireotidą (-24,7 %), nei tiems pacientams, kuriems gydymas buvo pakeistas į oktreotidą (-17,9 %).

G2304 tyrimas su Kušingo liga sergančiais pacientais

Į raumenis leidžiamo pazireotido veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti 12 mėnesių trukmės gydymo laikotarpiu, atlikus III fazės, daugiacentrį tyrimą su Kušingo liga sergančiais pacientais, kuriems buvo nustatyta persistuojanti ar atsinaujinusi liga, arba tiems pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota liga, kai jiems nebuvo indikacijų atlikti chirurginės operacijos arba jie operacijos atsisakė. Įtraukimo į tyrimą kriterijai buvo tokie: vidutinė laisvojo kortizolio šlapime (vLKŠ) kiekio reikšmė atrankos metu buvo 1,5-5 kartus didesnė už viršutinę normos ribą (VNR). Į tyrimą buvo įtraukta 150 pacientų. Vidutinis jų amžius buvo 35,8 metų, o dauguma pacientų buvo moteriškosios lyties (78,8%). Daugumai pacientų (82,0 %) anksčiau buvo atlikta chirurginė hipofizės operacija, o pradinės vLKŠ reikšmės vidurkis buvo 470 nmol/24 val. (VNR: 166,5 nmol/24 val.).

Pacientai atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į dvi grupes ir jiems į raumenis buvo

leidžiama pradinė arba 10 mg, arba 30 mg pazireotido dozė, kuri vėliau buvo skiriama kas 4 savaites. Po keturių gydymo mėnesių pacientams, kuriems vLKŠ reikšmė buvo $\leq 1,5 \times \text{VNR}$, buvo toliau leidžiama randomizacijos metu akluoju būdu paskirta vaistinio preparato dozė, o tiems pacientams, kuriems vLKŠ reikšmė buvo $> 1,5 \times \text{VNR}$, akluoju būdu dozė buvo didinama nuo 10 mg iki 30 mg arba nuo 30 mg iki 40 mg, įsitikinus, kad vaistinis preparatas buvo gerai toleruojamas. Pagrindinės tyrimo fazės metu po 7 ir 9 mėnesių buvo leidžiama papildomai koreguoti dozę (iki didžiausios 40 mg dozės). Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems po 7 gydymo mėnesių vidutinė 24 valandų LKŠ kiekio reikšmė tapo $\leq \text{VNR}$, dalis kiekvienoje tiriamojoje grupėje, nepriklausomai nuo ankstesnio dozės didinimo. Antrinės vertinamosios baigtys buvo toliau išvardytų rodiklių pokytis nuo pradinių jų reikšmių: 24 valandų LKŠ kiekio reikšmė, AKTH aktyvumas plazmoje, kortizolio koncentracija serume ir klinikiniai Kušingo ligos požymiai bei simptomai. Visos duomenų analizės atliktos atsižvelgiant į atsitiktinę tvarka paskirtos dozės grupes.

Rezultatai

Tyrimo metu abejose tiriamųjų dozių grupėse buvo pasiekta pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis (apatinė 95 % PI intervalo riba, vertinant atsako dažnį, kiekvienoje tiriamojoje grupėje buvo $> 15\%$). Po 7 mėnesių vLKŠ atsakas pasiektas atitinkamai 41,9 % ir 40,8 % pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta pradinė 10 mg arba 30 mg dozė. Pacientų, kuriems buvo pasiekta vLKŠ reikšmė $\leq \text{VNR}$ arba kuriems nustatytas bent 50 % vLKŠ reikšmės sumažėjimas nuo pradinių rodmenų, dalis buvo 50,0 % 10 mg dozę vartojusiųjų grupėje ir 56,6 % 30 mg dozę vartojusiųjų grupėje (žr. 5 lentelę).

Skiriant Signifor abejose skirtingų dozių grupėse po 1 gydymo mėnesio nustatytas vidutinės LKŠ reikšmės sumažėjimas, ir šis sumažėjimas išliko visu tyrimo laikotarpiu. Taip pat nustatytas vLKŠ reikšmių vidurkio ir medianos bendrasis procentinis sumažėjimas po 7 ir 12 mėnesių, lyginant su pradinėmis reikšmėmis. Kiekvienoje skirtingų dozių grupėje po 7 ir 12 mėnesių taip pat nustatytas kortizolio koncentracijos serume ir AKTH aktyvumo plazmoje sumažėjimas.

5 lentelė. Svarbiausieji III fazės tyrimo su Kušingo liga sergančiais pacientais rezultatai (skiriant į raumenis leidžiamo vaistinio preparato)

	Pazireotidas 10 mg N=74	Pazireotidas 30 mg N=76
Pacientų skaičius procentais		
vLKŠ $\leq \text{VNR}$ po 7 mėnesių (95 % PI)*	41,9 (30,5, 53,9)	40,8 (29,7, 52,7)
vLKŠ $\leq \text{VNR}$ po 7 mėnesių, kai anksčiau dozė nebuvo didinta (95 % PI)	28,4 (18,5, 40,1)	31,6 (21,4, 43,3)
vLKŠ $\leq \text{VNR}$ arba $\geq 50\%$ sumažėjimas nuo pradinių reikšmių; po 7 mėnesių (95 % PI)	50,0 (38,1, 61,9)	56,6 (44,7, 67,9)
vLKŠ pokyčio nuo pradinių reikšmių mediana % (mažiausioji, didžiausioji reikšmės); po 7 mėnesių	-47,9 (-94,2, 651,1)	-48,5 (-99,7, 181,7)
vLKŠ pokyčio nuo pradinių reikšmių mediana % (mažiausioji, didžiausioji reikšmės); po 12 mėnesių	-52,5 (-96,9, 332,8)	-51,9 (-98,7, 422,3)

* Pagrindinė vertinamoji baigtis, kai perduodami paskutinio stebinio duomenys

vLKŠ – vidutinė laisvojo kortizolio šlapime kiekio reikšmė; VNR – viršutinė normos riba; PI – pasikliautinis intervalas.

Po 7 mėnesių abejose skirtingų dozių grupėse nustatytas sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio bei kūno svorio sumažėjimas. Bendrasis šių rodiklių sumažėjimas turėjo tendenciją būti ryškesnis tiems pacientams, kuriems buvo nustatytas vLKŠ atsakas. Panaši tendencija buvo pastebėta ir po 12 mėnesių.

Po 7 mėnesių daugeliui pacientų nustatytas arba Kušingo ligos požymių (pavyzdžiui, hirsutizmo, strijų, kraujosruvų ir raumenų jėgos) pagerėjimas arba šie požymiai išliko stabilūs. Veido raudonis

susilpnėjo 43,5 % pacientų (47 iš 108), o daugiau kaip trečdaliui pacientų nustatytas riebalų sancaupų viršraktikaulinėje srityje (34,3 %) bei nugaroje (34,6 %) sumažėjimas. Panašūs rezultatai taip pat nustatyti po 12 mėnesių.

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo vertinama pagal ligos atvejį atitinkančią paciento praneštą rezultatą (*CushingQoL* klausimynas) ir bendrą gyvenimo kokybę (*SF-12v2* bendras sveikatos klausimynas). Pastebėtas pagerėjimas vertinant abiejų dozių grupių duomenis pagal *CushingQoL* klausimyną ir psichinės sveikatos rodiklių santrauką (angl. *Mental Component Summary, MCS*) iš *SF-12v2* komponentų suvestinės (MCS), bet ne pagal *SF-12v2* fizinių rodiklių santrauką (angl. *Physical Component Summary, PCS*).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Signifor tyrimų su visais vaikų, sergančių akromegalija ir hipofiziniu gigantizmu arba posmegeninės liaukos funkcijos sutrikimų sukelta Kušingo liga, padidėjusia AKTH sekrecija posmegeninėje liaukoje ir posmegeninės liaukos funkcijos sutrikimų sukeltu hiperadrenokorticismu, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Į raumenis leidžiamas pazireotidas gaminamas kaip mikrosferos, kurios užtikrina ilgą veikliosios medžiagos atsipalaidavimą. Po vienos injekcijos pazireotido koncentracijos plazmoje kitimas rodo, kad injekcijos dieną pazireotidas greitai atsipalaiduoja, vėliau nuo 2-osios iki 7-osios dienos jo koncentracija mažėja, o po to pradeda lėtai didėti iki didžiausios koncentracijos, kuri nustatoma maždaug 21-ąją dieną. Per kitas kelias savaites stebima lėto koncentracijos mažėjimo fazė, kuri vyksta kartu su galutine polimerinės farmacinės formos matricos suirimo faze.

Absorbcija

Santykinis biologinis į raumenis leidžiamo pazireotido e prieinamumas yra toks pat, kaip po oda leidžiamo pazireotido. Absoliutaus biologinio pazireotido prieinamumo tyrimų žmogaus organizme neatlikta.

Pasiskirstymas

Tyrimų su sveikais savanoriais duomenimis, į raumenis leidžiamas pazireotidas plačiai pasiskirsto organizme; jo tariamas pasiskirstymo tūris yra didelis ($V_z/F > 100$ litrų). Pasiskirstymas tarp kraujo ląstelių ir plazmos nepriklauso nuo koncentracijos; nustatyta, kad pazireotido daugiausia cirkuliuoja plazmoje (91 %). Pazireotidas vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų (88 %) ir tai nepriklauso nuo koncentracijos.

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad pazireotidas yra vaistinių preparatų eliminacijos nešiklio P-gp (P-glikoproteino) substratas. Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, pazireotidas nėra nei vaistinių preparatų eliminacijos nešiklio BCRP (angl. *breast cancer resistance protein*), nei kitų vaistinių preparatų eliminacijos nešiklių OCT1 (angl. *organic cation transporter 1*), OATP (angl. *organic anion-transporting polypeptide*) 1B1, 1B3 ar 2B1 substratas. Vartojant terapinėmis dozėmis pazireotidą, jis taip pat nėra UGT1A1, OATP1B1 ar 1B3, OAT1 ar OAT3, OCT1 ar OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 ir BSEP inhibitorius.

Biotransformacija

Metabolizmo požiūriu pazireotidas yra labai stabilus, o *in vitro* atliktų tyrimų duomenys rodo, kad pazireotidas nėra CYP450 fermentų substratas, inhibitorius ar induktorius. Tyrimų su sveikais savanoriais duomenimis, pazireotido daugiausia aptinkama nepakitusi plazmoje, šlapime ir išmatose.

Eliminacija

Pazireotidas daugiausia šalinamas pro kepenis (ekskrecijos su tulžimi būdu), pro inkstus šalinama tik nedidelė vaistinio preparato dalis. Vaistinio preparato farmakokinetikos (angl. *adsorption, distribution, metabolism and elimination – ADME*) tyrimo su žmonėmis duomenimis, $55,9 \pm 6,63$ % radioaktyviuoju izotopu žymėto po oda leidžiamo pazireotido dozės buvo nustatyta per pirmąsias 10 dienų po vartojimo, kai $48,3 \pm 8,16$ % šios dozės buvo nustatyta išmatose ir $7,63 \pm 2,03$ % – šlapime.

Tiriamas į raumenis leidžiamo pazireotido klirensas (CL/F) sveikiems savanoriams yra vidutiniškai 4,5-8,5 litro per val. Remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) duomenų analize nustatyta, kad apskaičiuotasis CL/F tipiniams Kušingo liga sergantiems pacientams yra maždaug 4,8-6,5 litro per val., o tipiniams akromegalija sergantiems pacientams – maždaug 5,6-8,2 litro per val.

Farmakokinetikos rodiklių tiesinis pobūdis ir priklausomybė nuo laiko

Pusiausvyrinė farmakokinetikos rodiklių apykaita skiriant į raumenis leidžiamo pazireotido pasiekama po trijų mėnesių. Skiriant kartotines kas mėnesį į raumenis leidžiamo pazireotido dozes nustatyta, kad preparatui būdinga maždaug nuo dozės priklausoma farmakokinetika, kai preparato dozės svyruoja nuo po 10 mg iki po 60 mg kas 4 savaites.

Specialios pacientų grupės

Vaikų populiacija

Vaistinio preparato tyrimų su vaikais neatlikta.

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų veikla

Žmonių organizmuose pro inkstus šalinama tik nedidelė pazireotido dalis. Klinikinių tyrimų, kurių metu inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems tiriamiesiems po oda suleista vienkartinė 900 mikrogramų pazireotido dozė, duomenys rodo, kad lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) reikšmingos įtakos bendrai pazireotido ekspozicijai plazmoje nedarė. Nesusijungusio pazireotido ekspozicija plazmoje ($AUC_{inf, u}$) buvo padidėjusi pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (lengvas: 33 %; vidutinio sunkumo: 25 %, sunkus: 99 %, GSIL: 143 %), lyginant su kontrolinės grupės tiriamaisiais.

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų veikla

Klinikinių tyrimų su asmenimis, kuriems sutrikusi kepenų veikla ir kuriems būtų skiriama į raumenis leidžiamo pazireotido, neatlikta. Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems buvo sutrikusi kepenų veikla ir kuriems buvo skirta vienkartinė po oda leidžiamo pazireotido dozė, duomenimis, statistiškai reikšmingų skirtumų nustatyta tik tiems tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child-Pugh B ir C klasės). Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas, AUC_{inf} rodiklis padidėjo, atitinkamai, 60 % ir 79 %, C_{max} rodiklis padidėjo, atitinkamai, 67 % ir 69 %, o CL/F rodiklis sumažėjo, atitinkamai, 37 % ir 44 %.

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Atliekant populiacinės farmakokinetikos analizę nustatyta, kad tiriamųjų asmenų amžius nėra reikšmingas kovariantinis dydis.

Demografiniai rodikliai

Populiacinės į raumenis leidžiamo pazireotido FK analizės duomenys rodo, kad tiriamųjų asmenų rasinė kilmė FK rodikliams įtakos neturi. Tyrimo su pacientais, kuriems anksčiau nebuvo skirtas medikamentinis gydymas, duomenimis nustatyta, kad FK ekspozicijos rodikliai nedaug koreliavo su kūno svoriu, tačiau tokio ryšio nenustatyta tyrimo su pacientais, kuriems ankstesnis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas, metu. Šių tyrimų su pacientais, kuriems anksčiau nebuvo skirtas medikamentinis gydymas arba kuriems ankstesnis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas, duomenimis nustatyta, kad akromegalija sergančioms moterims vaistinio preparato ekspozicija buvo, atitinkamai, 32 % ir 51 % didesnė nei vyriškosios lyties pacientams; remiantis gautais veiksmingumo

ir saugumo duomenimis, šie ekspozicijos skirtumai nebuvo kliniškai reikšmingi.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų (atliktų su po oda leidžiamu pazireotidu) duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Be to, atlikti toleravimo ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimai su į raumenis leidžiamu pazireotidu. Daugelis kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu nustatytų pakitimų buvo grįžtami ir paaiškinami farmakologinėmis pazireotido savybėmis. Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

Po oda leidžiamas pazireotidas neturėjo įtakos žiurkių patinų vaisingumui. Tačiau, kaip ir buvo tikimasi atsižvelgiant į farmakologines pazireotido savybes, žiurkių patelėms nustatyti vaisingumų ciklą sutrikimai ar šių ciklų nebuvimas, taip pat sumažėjęs geltonkūnų ir implantacijos vietų skaičius. Tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu nustatytas toksinis poveikis embrionams, kai buvo skiriamos patelėms toksiškos preparato dozės, tačiau teratogeninio poveikio nenustatyta. Tyrimo metu preparato skyrus žiurkėms prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu, pazireotido poveikio gimdymui ir palikuonių atsivedimui nenustatyta, tačiau preparatas šiek tiek sulėtino ausies kaušelių atsiskyrimą ir sumažino palikuonių kūno svorį.

Turimi su gyvūnais atliktų toksikologinių tyrimų duomenys rodo, kad pazireotido išsiskiria į gyvūnų pieną.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50-60:40-50)

Poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50:50)

Tirpiklis

Karmeliozės natrio druska

Manitolis

Poloksameras 188

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Milteliai: rusvas flakonas (stiklinis) su gumos (chlorbutilo gumos) kamščiu, kuriame yra veikliosios medžiagos (pazireotido).

Tirpiklis: bespalvis užpildytas švirkštas (stiklinis) su priekiniu ir stūmoklio kamščiu (iš chlorbutilo gumos), kuriame yra 2 ml tirpiklio.

Vienetinės pakuotės (visi stiprumai): kiekvienoje vienetinėje pakuotėje yra lizdinis dėklas kartu su vienu injekcijai skirtu rinkiniu (vienu flakonu ir atskirame sandariame dėkle vienu užpildytu švirkštu, vienu flakono adapteriu ir viena saugia injekcine adata).

Sudėtinės pakuotės (tik 40 mg ir 60 mg stiprumai): kiekvienoje sudėtinėje pakuotėje yra 3 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra lizdinis dėklas kartu su vienu injekcijai skirtu rinkiniu (vienu flakonu ir atskirame sandariame dėkle vienu užpildytu švirkštu, vienu flakono adapteriu ir viena saugia injekcine adata).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių ar stiprumų pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ruošiant Signifor ypatingai svarbūs du etapai. **Nesilaikant šių dviejų nurodymų, gali nepavykti tinkamai sušvirkšti vaistinio preparato.**

- **Injekcijai skirtas rinkinys turi sušilti iki kambario temperatūros.** Išimkite injekcijai skirtą rinkinį iš šaldytuvo ir palikite kambario temperatūroje mažiausiai 30 minučių iki paruošimo pradžios, tačiau šis laikas neturi viršyti 24 valandų.
- Pridėję tirpiklio, **flakoną papurtykite vidutiniu stiprumu** mažiausiai 30 sekundžių, **kol susidarys vienalytė suspensija.**

Injekcijai skirtame rinkinyje yra:

- a Vienas flakonas su milteliais
- b Vienas užpildytas švirkštas, kuriame yra tirpiklio
- c Vienas flakono adapteris, skirtas vaistinio preparato paruošimui
- d Viena saugi injekcinė adata (20G x 1,5" dydžio)

Tiksliai laikykitės toliau pateiktų instrukcijų, kad užtikrintumėte tinkamą Signifor miltelių ir tirpiklio injekcinei suspensijai paruošimą prieš suleidžiant giliai į raumenis.

Signifor suspensija turi būti ruošiama tik prieš pat vartojimą.

Signifor turėtų suleisti tik apmokytas sveikatos priežiūros specialistas.

Ruošdami Signifor injekcijai giliai į raumenis, laikykitės toliau nurodytų instrukcijų:

1. Išimkite injekcijai skirtą Signifor rinkinį iš šaldytuvo. **DĖMESIO: svarbu vaistinio preparato paruošimo procesą pradėti tik po to, kai injekcijai skirtas rinkinys sušilo iki kambario temperatūros. Palikite rinkinį kambario temperatūroje mažiausiai 30 minučių iki paruošimo pradžios, tačiau šis laikas neturi viršyti 24 valandų.** Jeigu

- vaistinis preparatas nesuvartojamas per 24 valandas, injekcijai skirtą rinkinį galima grąžinti į šaldytuvą.
2. Nuimkite plastikinį dangtelį nuo flakono ir jo gumos kamštį nuvalykite alkoholiu suvilgytu tamponu.
 3. Nuplėškite dengiančiąją plėvelę nuo flakono adapterio pakuotės, tačiau NEIŠIMKITE flakono adapterio iš jo pakuotės.
 4. Laikydami flakono adapterio pakuotę, pridėkite adapterį prie flakono viršaus ir spauskite jį žemyn iki galo, kol užsifiksuos (išgirsite „spragtelėjimą“).
 5. Nuimkite flakono adapterio pakuotę, keldami ją vertikaliai aukštyn.
 6. Nuimkite tirpiklio užpildyto švirkšto dangtelį ir **prisukite** švirkštą prie flakono adapterio.
 7. Lėtai stumdami stūmoklį iki galo išstumkite visą tirpiklį į flakoną.
 8. **DĖMESIO:** laikydami nuspaustą stūmoklį papurtykite flakoną vidutiniu stiprumu mažiausiai 30 sekundžių, kad milteliai visiškai ištirtų. **Pakartotinai vidutiniu stiprumu papurtykite flakoną dar 30 sekundžių, jeigu milteliai nevisiškai ištirpo.**
 9. Apverskite švirkštą ir flakoną vertikaliai aukštyn, **lėtai** įtraukite stūmoklį atgal ir įtraukite visą turinį iš flakono į švirkštą.
 10. Atsukite švirkštą nuo flakono adapterio.
 11. Prisukite saugią injekcinę adatą prie švirkšto.
 12. Tiesiu judesiu nuimkite apsauginį dangtelį nuo adatos. Siekdami išvengti nuosėdų susidarymo, galite švelniai papurtyti švirkštą, kad išliktų vienalytė suspensija. Švelniai patapšnokite švirkštą, kad pašalintumėte visus matomus burbuliukus ir išstumkite juos iš švirkšto. Paruošta Signifor suspensija dabar turi būti **nedelsiant** suvartojama.
 13. Signifor būtina suleisti tik giliai į raumenis. Injekcijos vietą paruoškite nuvalydami alkoholiu suvilgytu tamponu. Įdurkite adatą iki galo į kairiosios ar dešinėsios pusės sėdmens raumenį laikydami 90° kampu su odos paviršiumi. Lėtai atitraukite stūmoklį ir įsitikinkite, kad neįdūrėte į kraujagyslę (jei pasirodo kraujo, pakeiskite adatos vietą). Lėtai stumkite stūmoklį, kol suleisite visą švirkšto turinį. Ištraukite adatą iš injekcijos vietos ir suaktyvinkite adatos apsaugą.
 14. Suaktyvinkite adatos apsaugą ir uždenkite adatą vienu iš dviejų toliau nurodytų būdų:
 - spauskite atlenkiamą adatos apsaugos dalį žemyn į kietą paviršių
 - arba pirštu stumkite apsaugą pirmyn.
- Girdimas „spragtelėjimas“ patvirtina tinkamą apsaugos aktyvavimą. Nedelsdami išmeskite švirkštą į aštriems daiktams skirtą talpyklę.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Signifor 10 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
EU/1/12/753/016-017

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. balandžio 24 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. lapkričio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 0,3 mg injekcinis tirpalas
pasireotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml injekcinio tirpalo yra 0,3 mg pazireotido (pazireotido diaspartato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: manitolio, vyno rūgšties, natrio hidroksido, injekcinio vandens. Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

6 ampulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/753/001

6 ampulės

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Signifor 0,3 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (IŠSKYRUS MĖLYNAJĄ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 0,3 mg injekcinis tirpalas
pasireotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml injekcinio tirpalo yra 0,3 mg pazireotido (pazireotido diaspartato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: manitolio, vyno rūgšties, natrio hidroksido, injekcinio vandens. Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

6 ampulės. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Signifor 0,3 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SU DĖTINEI PAKUOTEI (ĮSKAITANT MĖLYNAJĄ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 0,3 mg injekcinis tirpalas
pasireotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml injekcinio tirpalo yra 0,3 mg pazireotido (pazireotido diaspartato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: manitolio, vyno rūgšties, natrio hidroksido, injekcinio vandens. Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Sudėtinė pakuotė: 18 (3 pakuotės po 6) ampulių.
Sudėtinė pakuotė: 30 (5 pakuotės po 6) ampulių.
Sudėtinė pakuotė: 60 (10 pakuočių po 6) ampulių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Signifor 0,3 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
AMPULĖS ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Signifor 0,3 mg injekcija
pasireotidum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 0,6 mg injekcinis tirpalas
pasireotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml injekcinio tirpalo yra 0,6 mg pazireotido (pazireotido diaspartato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: manitolio, vyno rūgšties, natrio hidroksido, injekcinio vandens. Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

6 ampulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/753/005

6 ampulės

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Signifor 0,6 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (IŠSKYRUS MĖLYNAJĄ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 0,6 mg injekcinis tirpalas
pasireotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml injekcinio tirpalo yra 0,6 mg pazireotido (pazireotido diaspartato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: manitolio, vyno rūgšties, natrio hidroksido, injekcinio vandens. Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

6 ampulės. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Signifor 0,6 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SU DĖTINEI PAKUOTEI (ĮSKAITANT MĖLYNAJĄ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 0,6 mg injekcinis tirpalas
pasireotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml injekcinio tirpalo yra 0,6 mg pazireotido (pazireotido diaspartato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: manitolio, vyno rūgšties, natrio hidroksido, injekcinio vandens. Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Sudėtinė pakuotė: 18 (3 pakuotės po 6) ampulių.
Sudėtinė pakuotė: 30 (5 pakuotės po 6) ampulių.
Sudėtinė pakuotė: 60 (10 pakuočių po 6) ampulių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Signifor 0,6 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
AMPULĖS ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Signifor 0,6 mg injekcija
pasireotidum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 0,9 mg injekcinis tirpalas
pasireotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml injekcinio tirpalo yra 0,9 mg pazireotido (pazireotido diaspartato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: manitolio, vyno rūgšties, natrio hidroksido, injekcinio vandens. Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

6 ampulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/753/009

6 ampulės

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Signifor 0,9 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (IŠSKYRUS MĖLYNAJĄ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 0,9 mg injekcinis tirpalas
pasireotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml injekcinio tirpalo yra 0,9 mg pazireotido (pazireotido diaspartato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: manitolio, vyno rūgšties, natrio hidroksido, injekcinio vandens. Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

6 ampulės. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Signifor 0,9 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SU DĖTINEI PAKUOTEI (ĮSKAITANT MĖLYNAJĄ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 0,9 mg injekcinis tirpalas
pasireotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml injekcinio tirpalo yra 0,9 mg pazireotido (pazireotido diaspartato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: manitolio, vyno rūgšties, natrio hidroksido, injekcinio vandens. Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Sudėtinė pakuotė: 18 (3 pakuotės po 6) ampulių.
Sudėtinė pakuotė: 30 (5 pakuotės po 6) ampulių.
Sudėtinė pakuotė: 60 (10 pakuočių po 6) ampulių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Signifor 0,9 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
AMPULĖS ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Signifor 0,9 mg injekcija
pasireotidum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 10 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
pasireotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 10 mg pazireotido (pazireotido pamoato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra:

Milteliai: poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50-60:40-50), poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50:50).

Tirpiklis: karmeliozės natrio druska, manitolis, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai

1 flakonas su milteliais

1 užpildytas švirkštas su 2 ml tirpiklio

1 saugi adata

1 flakono adapteris

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/753/018

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Signifor 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Signifor 10 mg injekciniai milteliai
pasireotidum
i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 mg

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Signifor tirpiklis

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 20 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
pasireotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 20 mg pazireotido (pazireotido pamoato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra:

Milteliai: poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50-60:40-50), poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50:50).

Tirpiklis: karmeliozės natrio druska, manitolis, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai

1 flakonas su milteliais

1 užpildytas švirkštas su 2 ml tirpiklio

1 saugi adata

1 flakono adapteris

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/753/013

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Signifor 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Signifor 20 mg injekciniai milteliai
pasireotidum
i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

20 mg

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Signifor tirpiklis

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 30 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
pasireotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 30 mg pazireotido (pazireotido pamoato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra:

Milteliai: poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50-60:40-50), poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50:50).

Tirpiklis: karmeliozės natrio druska, manitolis, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai

1 flakonas su milteliais

1 užpildytas švirkštas su 2 ml tirpiklio

1 saugi adata

1 flakono adapteris

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/753/019

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Signifor 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Signifor 30 mg injekciniai milteliai
pasireotidum
i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 mg

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Signifor tirpiklis

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 40 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
pasireotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 40 mg pazireotido (pazireotido pamoato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra:

Milteliai: poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50-60:40-50), poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50:50).

Tirpiklis: karmeliozės natrio druska, manitolis, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai

1 flakonas su milteliais

1 užpildytas švirkštas su 2 ml tirpiklio

1 saugi adata

1 flakono adapteris

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/753/014

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Signifor 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (IŠSKYRUS MĖLYNAJĄ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 40 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
pasireotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 40 mg pazireotido (pazireotido pamoato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra:

Milteliai: poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50-60:40-50), poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50:50).

Tirpiklis: karmeliozės natrio druska, manitolis, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai

1 flakonas su milteliais + 1 užpildytas švirkštas su 2 ml tirpiklio + 1 saugi adata + 1 flakono adapteris.
Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/753/015

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 3 tarpinės kartono dėžutės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Signifor 40 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (ĮSKAITANT MĖLYNAJĄ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 40 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
pasireotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 40 mg pazireotido (pazireotido pamoato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra:

Milteliai: poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50-60:40-50), poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50:50).

Tirpiklis: karmeliozės natrio druska, manitolis, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai

Sudėtinė pakuotė: 3 pakuotės, kuriose yra po injekcijai skirtą rinkinį.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/753/015

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 3 tarpinės kartono dėžutės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Signifor 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Signifor 40 mg injekciniai milteliai
pasireotidum
i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

40 mg

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Signifor tirpiklis

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 60 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
pasireotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 60 mg pazireotido (pazireotido pamoato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra:

Milteliai: poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50-60:40-50), poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50:50).

Tirpiklis: karmeliozės natrio druska, manitolis, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai

1 flakonas su milteliais

1 užpildytas švirkštas su 2 ml tirpiklio

1 saugi adata

1 flakono adapteris

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/753/016

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Signifor 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (IŠSKYRUS MĖLYNAJĄ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 60 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
pasireotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 60 mg pazireotido (pazireotido pamoato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra:

Milteliai: poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50-60:40-50), poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50:50).

Tirpiklis: karmeliozės natrio druska, manitolis, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai

1 flakonas su milteliais + 1 užpildytas švirkštas su 2 ml tirpiklio + 1 saugi adata + 1 flakono adapteris.
Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/753/017

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 3 tarpinės kartono dėžutės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Signifor 60 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (ĮSKAITANT MĖLYNĄJĮ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Signifor 60 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
pasireotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 60 mg pazireotido (pazireotido pamoato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra:

Milteliai: poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50-60:40-50), poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50:50).

Tirpiklis: karmeliozės natrio druska, manitolis, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai

Sudėtinė pakuotė: 3 pakuotės, kuriose yra po injekcijai skirtą rinkinį.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/753/017

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 3 tarpinės kartono dėžutės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Signifor 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Signifor 60 mg injekciniai milteliai
pasireotidum
i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

60 mg

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Signifor tirpiklis

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Signifor 0,3 mg injekcinis tirpalas

Signifor 0,6 mg injekcinis tirpalas

Signifor 0,9 mg injekcinis tirpalas

pazireotidas (*pasireotidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Signifor ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Signifor
3. Kaip vartoti Signifor
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Signifor
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Signifor ir kam jis vartojamas

Signifor yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos pazireotido. Jis vartojamas Kušingo ligai gydyti suaugusiems pacientams, kuriems negali būti atlikta operacija arba kuriems operacinis gydymas buvo nesėkmingas.

Kušingo ligą sukelia padidėjusi posmegeninė liauka (galvos smegenų pamato srityje esanti liauka), tai vadinama posmegeninės liaukos adenoma. Dėl to organizme gaminama per daug hormono, vadinamo adrenokortikotropiniu hormonu (AKTH), o dėl pastarojo poveikio gaminama per daug kito kortizoliu vadinamo hormono.

Žmogaus organizme natūraliai gaminama medžiaga, vadinama somatostatinu, kuri slopina tam tikrų hormonų (įskaitant ir AKTH) gamybą. Pazireotidas veikia labai panašiai kaip somatostatinas. Taigi, Signifor geba slopinti AKTH gamybą, todėl padeda reguliuoti kortizolio gamybą ir palengvina Kušingo ligos simptomus.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kaip Signifor veikia ir kodėl šis vaistas buvo Jums paskirtas, klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Signifor

Signifor vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija pazireotidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra sunkūs kepenų veiklos sutrikimai.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Signifor, jeigu Jums šiuo metu yra arba kada nors anksčiau buvo:

- cukraus kiekio kraujyje pakitimų, nepriklausomai nuo to, ar cukraus kraujyje yra ar buvo per daug (taip, kaip hiperglikemijos/diabeto atveju), ar per mažai (hipoglikemija);

- širdies veiklos sutrikimų, pavyzdžiui, neseniai ištikęs širdies smūgis, stazinis širdies nepakankamumas (tam tikra širdies liga, kai širdis negali išstumti pakankamai kraujo ir užtikrinti jo apykaitą organizme) ar staigus ir nepakeliamai stiprus krūtinės ląstos skausmas (paprastai jaučiamas kaip spaudimas, sunkumas, veržimas, slėgimas ar gėlimas krūtinės ląstoje);
- širdies ritmo sutrikimų, pavyzdžiui, nereguliarius širdies susitraukimų dažnis arba nenormalus elektrinis širdies signalas, vadinamas „pailgėjusiu QT intervalu“ ar „QT intervalo pailgėjimu“;
- sumažėjęs kalio ar magnio kiekis kraujyje;
- akmenų tulžies pūslėje.

Signifor vartojimo metu

- Signifor reguliuoja per didelę kortizolio gamybą organizme. Šis poveikis gali būti per stiprus, ir Jums gali pasireikšti su kortizolio trūkumu susijusių požymių ar simptomų, pavyzdžiui, ypatingai didelis silpnumas, nuovargis, sumažėjęs kūno svoris, pykinimas, vėmimas ir sumažėjęs kraujospūdis. Jeigu taip atsitiktų, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- Signifor gali didinti cukraus kiekį kraujyje. Todėl gydytojui gali reikėti tirti cukraus kiekį Jūsų kraujyje ir pradėti gydymą skiriant vaistų nuo diabeto ar koreguoti šių vaistų dozę.
- Signifor gali lėtinti širdies susitraukimų dažnį. Todėl gydytojui gali prireikti stebėti Jūsų širdies susitraukimų dažnį specialiu aparatu, kuris registruoja elektrinę širdies veiklą (užrašyti elektrokardiogramą arba EKG). Jeigu vartojate širdies veiklos sutrikimams gydyti skiriamų vaistų, gydytojui gali taip pat reikėti koreguoti šių vaistų dozę.
- Jūsų gydytojas taip pat gali reguliariai patikrinti Jūsų tulžies pūslę, kepenų fermentų aktyvumą ir posmegeninės liaukos hormonų koncentraciją, kadangi šis vaistas gali įtakoti visus minėtus organus ar rodiklius.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima skirti vaikams ir paaugliams jaunesniems kaip 18 metų amžiaus, kadangi duomenų apie vaisto vartojimą šios amžiaus grupės pacientams nėra.

Kiti vaistai ir Signifor

Signifor gali įtakoti kai kurių kitų vaistų poveikį. Jeigu kartu su Signifor vartojate kitų vaistų (įskaitant įsigytus be recepto), gydytojui gali reikėti atidžiau stebėti Jūsų širdies veiklą arba keisti Signifor ar kitų vartojamų vaistų dozes. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač pasakykite gydytojui jeigu vartojate:

- nereguliariam širdies susitraukimų dažniui gydyti vartojamų vaistų, kurių sudėtyje yra dizopiramido, prokainamido, chinidino, sotalolio, dofetilido, ibutilido, amjodarono ar dronedarono;
- bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti vartojamų vaistų (vartojamų per burną: klaritromicino, moksifloksacino; vartojamų injekcijomis: eritromicino, pentamidino);
- grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti vartojamų vaistų (ketokonazolo, išskyrus šio vaisto sudėtyje turintį šampūną);
- tam tikriems psichikos sutrikimams gydyti vartojamų vaistų (chlorpromazino, tioridazino, flufenazino, pimozido, haloperidolio, tiaprido, amisulprido, sertindolio, metadono);
- šienligei ir kitoms alergijoms gydyti vartojamų vaistų (terfenadino, astemizolo, mizolastino);
- apsisaugoti ar gydyti nuo maliarijos vartojamų vaistų (chlorokvino, halofantrino, lumefantrino);
- kraujospūdžiui reguliuoti vartojamų vaistų, pavyzdžiui:
 - beta adrenoblokatorių (metoprololio, karteololio, propranololio, sotalolio),
 - kalcio kanalų blokatorių (bepridilio, verapamilio, diltiazemo),
 - cholinesterazės inhibitorių (rivastigmino, fizostigmino);
- elektrolitų (kalio, magnio) pusiausvyrą organizme reguliuojančių vaistų.

Ypatingai svarbu, kad gydytojui arba vaistininkui pasakytumėte apie bet kuriuos toliau išvardytus kartu vartojamus vaistus:

- ciklosporiną (vartojamą po organų persodinimo imuninės sistemos aktyvumui mažinti);
- vaistus, kurie vartojami, kai cukraus kiekis kraujyje yra per didelis (taip, kaip diabeto atveju) arba per mažas (hipoglikemijos atveju), pavyzdžiui:
 - insuliną;
 - metforminą, liraglutidą, vildagliptiną, nateglinidą (vaistus nuo diabeto).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Prieš vartodama bet kokią vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Nėštumo laikotarpiu Signifor vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia; gydytojas aptars su Jumis tai, ar Jums galima skirti Signifor nėštumo laikotarpiu.
- Vartojant Signifor, žindyti negalima. Nežinoma, ar Signifor išsiskiria į gydomų moterų pieną.
- Jei esate seksualiai aktyvi moteris, gydymo metu turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Pasitarkite su gydytoju apie kontracepcijos poreikį, prieš pradėdami vartoti šio vaisto.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Signifor gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai, nes kai kurie šalutiniai poveikiai, kurie pasireiškia vartojant Signifor, kaip svaigulys, galvos skausmas ir nuovargis, gali bloginti Jūsų gebėjimą saugiai vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Signifor medžiagas

Signifor dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Signifor

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Vaistas tiekiamas ampulėje, t.y. mažoje stiklo talpyklėje.

Kokią Signifor dozę vartoti

Rekomenduojama dozė yra po vieną Signifor 0,6 mg ampulę du kartus per parą. Vartodami Signifor kiekvieną dieną tuo pačiu metu, lengviau prisiminsite, kada reikia vartoti šį vaistą. Pradėjus vartoti šio vaisto, gydytojas gali nuspręsti didinti vaisto dozę ir skirti po vieną Signifor 0,9 mg ampulę du kartus per parą.

Jeigu pasireikštų šalutinis poveikis, gydytojas gali laikinai sumažinti kiekvienos vaisto injekcijos dozę po 0,3 mg.

Jeigu prieš pradėdami vartoti Signifor sergate kepenų liga, gydytojas gali pradėti gydymą skirdamas vieną Signifor ampulę po 0,3 mg dozę du kartus per parą.

Tiekiamos skirtingų stiprumų Signifor ampulės (0,3 mg, 0,6 mg ir 0,9 mg), kad būtų galima parinkti tinkamą gydytojo skirtą vaisto dozę.

Gydytojas reguliariai patikrins Jūsų organizmo atsaką į gydymą Signifor ir nustatys, kokia vaisto dozė Jums yra tinkamiausia.

Kaip vartoti Signifor

Gydytojas arba slaugytoja Jums parodys, kaip patiems susišvirkšti Signifor. Jūs taip pat turėtumėte perskaityti šio pakuotės lapelio pabaigoje pateikiamus nurodymus. Jeigu turite bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Signifor skirtas leisti po oda. Tai reiškia, kad naudojant trumpą adatą vaistas yra švirkščiamas į poodinį riebalinį audinį. Injekcijoms po oda tinkamos sritys yra šlaunys ir pilvas. Siekiant išvengti odos skausmingumo ir sudirginimo, kiekvieną kartą vaisto švirkškite kitoje vietoje nei buvo atlikta ankstesnė injekcija. Taip pat turėtumėte vengti vaisto leisti tose srityse, kuriose yra žaizdų ar oda sudirginta.

Nevartokite Signifor, jeigu pastebėjote, kad tirpalas nėra skaidrus arba jame yra dalelių. Tirpale neturi būti matomų dalelių, jis turi būti skaidrus ir bespalvis.

Kiek laiko vartoti Signifor

Turėtumėte tęsti Signifor vartojimą tiek laiko, kiek tai daryti nurodė gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Signifor dozę?

Jeigu atsitiktinai pavartojote didesnę Signifor dozę nei buvo paskyręs gydytojas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Signifor

Negalima vartoti dvigubos Signifor dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu pamiršote suleisti Signifor dozę, tiesiog švirkškite kitą dozę įprastu metu.

Nustojus vartoti Signifor

Jeigu nutrauksite Signifor vartojimą, kortizolio kiekis Jūsų organizme gali vėl padidėti ir Jūsų ligos simptomai gali atsinaujinti. Todėl nenutraukite Signifor vartojimo, kol gydytojas nenurodys to padaryti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai poveikiai gali būti sunkūs. Jei Jums pasireiškė kuris nors iš žemiau nurodytų šalutinių poveikių, nedelsiant pasakykite gydytojui.

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Pakitęs cukraus kiekis kraujyje. Jums gali pasireikšti didelis troškulys, padidėti išskiriamo šlapimo kiekis, padidėti apetitas ir sumažėti kūno svoris, pasireikšti nuovargis, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas.
- Tulžies pūslės akmenligė arba su ja susijusios komplikacijos. Jums gali pasireikšti karščiavimas, šaltkrėtis, pagelsti oda/akys, staigus nugaros skausmas arba skausmas dešinėje pilvo pusėje.
- Ypatingai didelis nuovargis.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Sumažėjęs kortizolio kiekis. Jums gali pasireikšti ypatingai didelis silpnumas, nuovargis, sumažėjęs kūno svoris, pykinimas, vėmimas ir sumažėjęs kraujospūdis.
- Sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis.
- Sumažėjęs kraujospūdis. Jums gali pasireikšti svaigulys, galvos svaigimas ir galvos sukimasis ar silpnumas atsistojant.
- Sutrikęs tulžies nutekėjimas (cholestazė). Jums gali pagelsti oda, patamsėti šlapimas, pasviesėti išmatos ir pasireikšti niežulys.
- Tulžies pūslės uždegimas (cholecistitas).

Kiti Signifor šalutiniai poveikiai gali būti

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Viduriavimas.
- Pykinimas.
- Pilvo skausmas.
- Injekcijos vietos skausmas.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Pailgėjęs QT intervalas (sutrikęs elektrinis širdies signalas, kurį galima nustatyti tyrimų metu).
- Apetito netekimas.
- Vėmimas.

- Galvos skausmas.
- Svaigulys.
- Plaukų slinkimas.
- Niežulys (niežėjimas).
- Raumenų skausmas (mialgija).
- Sąnarių skausmas (artralgija).
- Pakitę kepenų veiklos tyrimų rezultatų rodikliai.
- Pakitę kasos veiklos tyrimų rezultatų rodikliai.
- Pakitę kraujo krešėjimo savybių rodikliai.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Padidėjęs ketonų kiekis (medžiagų grupė, gaminama kepenyse) šlapime arba kraujyje (diabetinė ketoacidozė), kaip padidėjusio cukraus kiekio kraujyje komplikacija. Galite jausti specifinį vaisių (acetono) kvapą, gali pasunkėti kvėpavimas ir pasireikšti sumišimas.
- Riebios išmatos.
- Pakitusios spalvos išmatos.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, slaugytojai arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai [naudodamiesi V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Signifor

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant ampulės etiketės po „EXP“ ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Signifor sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra pazireotidas.
Signifor 0,3 mg: Vienoje ampulėje (1 ml tirpalo) yra 0,3 mg pazireotido (pazireotido diaspartato pavidalu).
Signifor 0,6 mg: Vienoje ampulėje (1 ml tirpalo) yra 0,6 mg pazireotido (pazireotido diaspartato pavidalu).
Signifor 0,9 mg: Vienoje ampulėje (1 ml tirpalo) yra 0,9 mg pazireotido (pazireotido diaspartato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, vyno rūgštis, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

Signifor išvaizda ir kiekis pakuotėje

Signifor injekcinis tirpalas yra skaidrus bespalvis tirpalas ampulėje. Vienoje ampulėje yra 1 ml injekcinio tirpalo.

Signifor tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 6 ampulės arba sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 18 (3 pakuotės po 6), 30 (5 pakuotės po 6) ar 60 (10 pakuočių po 6) ampulių.

Jūsų šalyje gali būti tiekiami ne visi vaisto stiprumai ir ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

INSTRUKCIJOS, KAIP VARTOTI SIGNIFOR INJEKCIŲ TIRPALĄ

Vaistas tiekiamas ampulėje, t.y. mažoje stiklo talpyklėje. Signifor reikia vartoti naudojant sterilius vienkartinius švirkštus ir injekcines adatas.

Gydytojas arba slaugytoja Jums jau nurodė, kaip naudoti Signifor ampules. Tačiau prieš pradėdant naudoti ampules, prašytume atidžiai perskaityti toliau pateiktą informaciją. Jeigu nesate tikri, kaip susišvirkšti sau vaisto, arba jeigu turite kokių nors klausimų, kreipkitės pagalbos į gydytoją arba slaugytoją.

Injekcija gali būti atliekama naudojant arba dvi skirtingas adatas, skirtas ištraukti ir sušvirkšti tirpalą, ar vieną trumpą ploną adatą abiem veiksams atlikti. Remiantis vietine klinicine praktika gydytojas ar medicinos sesuo Jums pasakys, kurį metodą turėtumėte naudoti. Sekite jų nurodymus.

Signifor ampules laikykite atsižvelgdami į ant dėžutės nurodytas laikymo sąlygas.

Svarbi saugumo informacija

Įspėjimas: ampules laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Ko Jums prireiks?

Norint susišvirkšti vaisto Jums reikės:

1. Vienos Signifor ampulės
2. Spiritu suvilgytų ar panašių tamponėlių
3. Vieno sterilaus švirkšto
4. Vienos ilgos storos bukos sterilios adatos, skirtos ištraukti tirpalui (naudokite tik tuomet, jei Jums nurodys gydytojas ar medicinos sesuo)
5. Vienos trumpos plonos sterilios injekcinės adatos
6. Konteinerio aštriems daiktams laikyti arba kitokio tvirto uždaro konteinerio atliekomis

Injekcijos vietos

Injekcijos vieta yra Jūsų kūno sritis, kur Jūs ruošiatės susišvirkšti sau vaisto. Signifor skirtas leisti po oda. Tai reiškia, kad naudojant trumpą adatą vaistas yra švirkščiamas į poodinį riebalinį audinį. Injekcijoms po oda tinkamos sritys yra šlaunys ir pilvas. Siekiant išvengti odos skausmingumo ir sudirginimo, kiekvieną kartą vaisto švirkškite kitoje vietoje nei buvo atlikta ankstesnė injekcija. Taip pat turėtumėte vengti vaisto leisti tose srityse, kuriose yra žaizdų ar oda sudirginta.

Pasiruošimas injekcijos pradžiai

Kai būsite pasiruošę susišvirkšti sau vaisto, atidžiai laikykitės toliau išvardytų veiksmų:

- Kruopščiai nusiaplaukite rankas muilu ir vandeniu.
- Kiekvieną kartą švirkšdami vaisto naudokite naujas vienkartinės adatas ir švirkštus. Švirkštus ir adatas naudokite tik vieną kartą. **Niekada** nesidalinkite adatomis ir švirkštais su kitais asmenimis.
- Išimkite ampulę iš dėžutės.
- Apžiūrėkite ampulę. **NENAUDOKITE AMPULĖS**, jeigu ji sudužusi arba jeigu tirpalas atrodo drumstas ar jame matyti dalelių. Visais šiais atvejais grąžinkite visą pakuotę į vaistinę.

Kad sumažinti injekcijos vietos diskomfortą, rekomenduojama, kad tirpalas prieš pat vartojimą būtų kambario temperatūros.

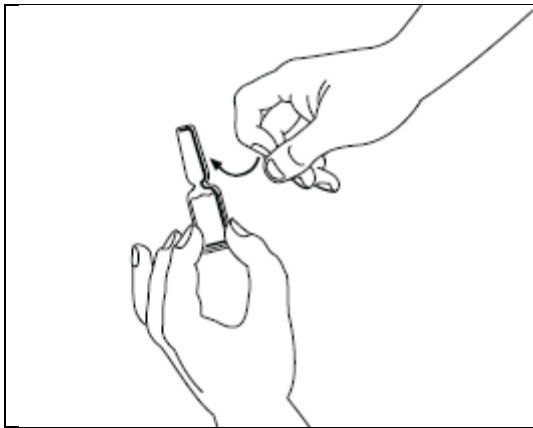
Ampules atidaryti tik prieš vartojimą, o nesuvartotą vaisto kiekį išmesti.

Patikrinkite tinkamumo laiką ir vaisto dozę

Patikrinkite tinkamumo laiką, kuris nurodytas ant ampulės etiketės (po „EXP“), taip pat įsitikinkite, kad ampulėje yra tokia vaisto dozė, kurią vartoti paskyrė gydytojas.

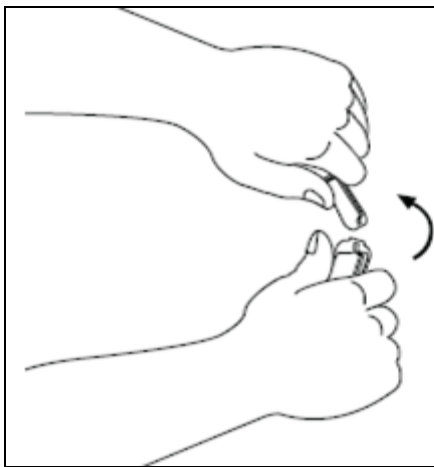
NEVARTOKITE VAISTO, jeigu jo tinkamumo laikas pasibaigęs arba jeigu yra netinkama jo dozė. Abiem šiais atvejais grąžinkite visą pakuotę į vaistinę.

Kaip švirkšti Signifor



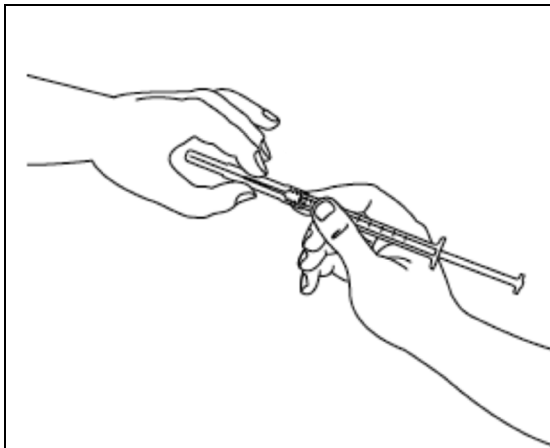
1 veiksmas:

Signifor injekcinis tirpalas tiekiamas nulaužiamoje ampulėje. Spalvotas taškas ant viršutinės dalies žymi laužimo kryptį ampulės kaklelio nulaužimo vietoje. Pirštu patapšnokite ampulę, kad įsitikintumėte, jog atidarius jos viršutinėje dalyje neliks tirpalo.



2 veiksmas:

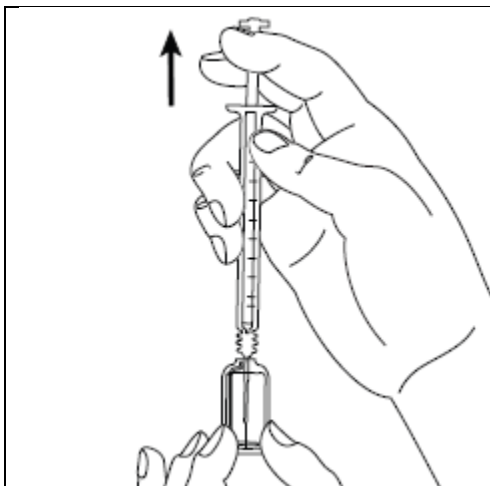
Rekomenduojama laikyti ampulę vertikalioje padėtyje taip, kad spalvotas taškas būtų nukreiptas nuo Jūsų. Vienoje rankoje laikykite ampulės pagrindą. Abiejų rankų nykščiais laikydami ampulę taip, kad kaklelis atsidurtų tarp jų, nulaužkite ampulės viršūnę per laužimo vietą. Atidarę ampulę, padėkite ją ant tiesaus, plokščio paviršiaus.



3 veiksmas:

Paimkite sterilų švirkštą ir prie jo pritvirtinkite adatą. Jei Jums nurodyta naudoti dvi adatas, šiam veiksmui naudokite ilgą storą buką adatą.

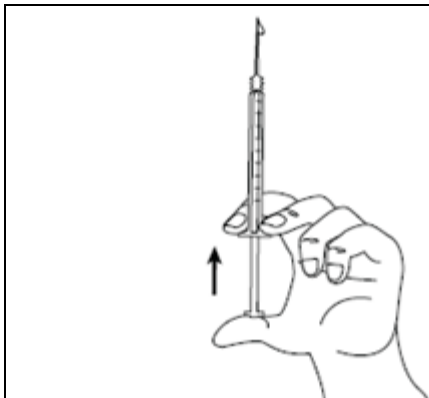
Prieš pereidami prie 4 veiksmo, nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgyta servetėle.



4 veiksmas:

Nuimkite adatos dangtelį. Įkiškite adatą į ampulę ir traukdami švirkšto stūmoklį įtraukite visą ampulės turinį į švirkštą.

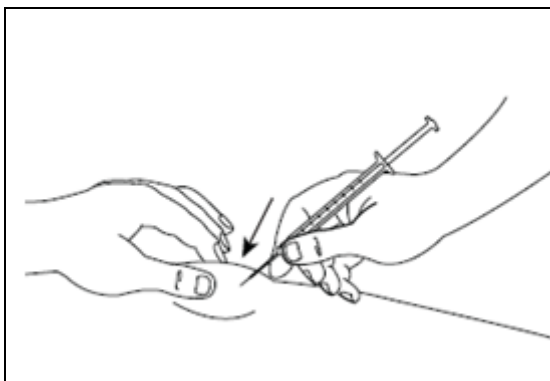
Jei Jums nurodyta naudoti dvi adatas, pakeiskite ilgą adatą į trumpą.



5 veiksmas:

Laikykite švirkštą vienoje rankoje tarp dviejų pirštų, o nykštį – ant stūmoklio apačios. Patapšnokite švirkštą pirštu, kad išnyktų oro burbuliukai. Spausdami stūmoklį tol, kol pirmasis tirpalo lašas pasirodys ant adatos smaigalio, įsitikinkite, jog švirkšte neliko oro burbuliukų.

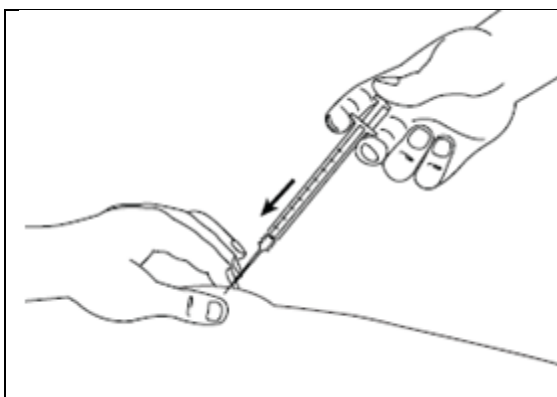
Nelieskite adatos. Dabar Jūs pasiruošę susišvirkšti vaisto.



6 veiksmas:

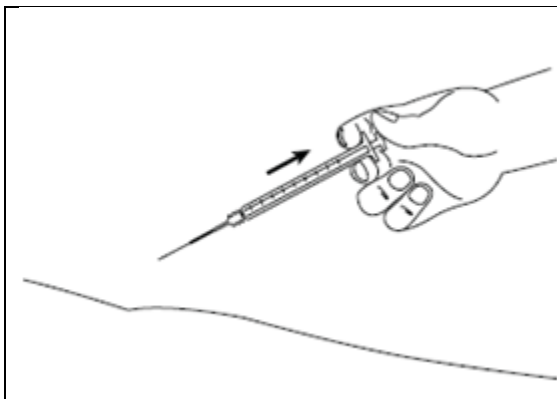
Švelniai sugnybkite odą injekcijos vietoje ir, adatą laikydami 45 laipsnių kampu (kaip pavaizduota paveikslėlyje), įdurkite ją į injekcijos vietą.

Šiek tiek atitraukite švirkšto stūmoklį, kad patikrintumėte, jog nepataikėte į kraujagyslę. Jeigu švirkšte pamatysite kraujo, pirmiausia ištraukite adatą iš odos, tuomet pakeiskite trumpą adatą nauja ir ją įdurkite kitoje injekcijos vietoje.



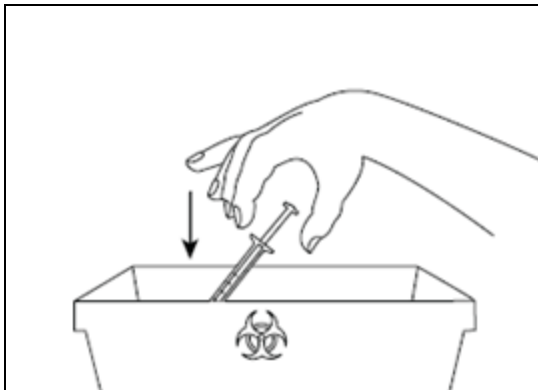
7 veiksmas:

Visada laikydami odą sugnybtą, lėtai stumkite stūmoklį iki pat galo, kol bus sušvirkštas visas tirpalas. Laikykite stūmoklį nuspaustą žemyn ir nejudindami palaikykite švirkštą 5 sekundes.



8 veiksmas:

Lėtai atleiskite odos klostę ir švelniai ištraukite adatą iš odos. Uždenkite adatą dangteliu.



9 veiksmas:

Nedelsdami išmeskite panaudotą švirkštą ir adatą į aštriems daiktams laikyti skirtą konteinerį arba kitokį tvirtą uždarą konteinerį atliekoms. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Signifor 10 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
Signifor 20 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
Signifor 30 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
Signifor 40 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
Signifor 60 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai
pazireotidas (*pasireotidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Signifor ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Signifor
3. Kaip vartoti Signifor
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Signifor
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Signifor ir kam jis vartojamas

Signifor yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos pazireotido. Jis vartojamas akromegalija sergantiems suaugusiems pacientams gydyti. Vaistas taip pat vartojamas Kušingo ligai gydyti suaugusiems pacientams, kuriems negali būti atlikta operacija arba kuriems operacinis gydymas buvo nesėkmingas.

Akromegalija

Akromegaliją sukelia tam tikro tipo auglys, kuris vadinamas hipofizės adenoma ir kuris išsivysto galvos smegenų pamato srityje esančioje posmegeninėje liaukoje. Dėl šios adenomos organizme gaminama per daug hormonų, kurie kontroliuoja audinių, organų ir kaulų augimą, todėl padidėja kaulai bei audiniai, ypatingai plaštakų ir pėdų.

Vartojant Signifor sumažėja šių hormonų gamyba ir galimai pačios adenomos dydis. Dėl to susilpnėja akromegalijos simptomai, tokie kaip galvos skausmas, pagausėjęs prakaitavimas, plaštakų ir pėdų tirpimo pojūtis, nuovargis ir sąnarių skausmas.

Kušingo liga

Kušingo ligą sukelia padidėjusi posmegeninė liauka (galvos smegenų pamato srityje esanti liauka), tai vadinama posmegeninės liaukos adenoma. Dėl to organizme gaminama per daug hormono, vadinamo adrenokortikotropiniu hormonu (AKTH), o dėl pastarojo poveikio gaminama per daug kito kortizolio vadinamo hormono.

Žmogaus organizme natūraliai gaminama medžiaga, vadinama somatostatinu, kuri slopina tam tikrų hormonų (įskaitant ir AKTH) gamybą. Pazireotidas veikia labai panašiai kaip somatostatinas. Taigi, Signifor geba slopinti AKTH gamybą, todėl padeda reguliuoti kortizolio gamybą ir palengvina Kušingo ligos simptomus.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kaip Signifor veikia ir kodėl šis vaistas buvo Jums paskirtas, klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Signifor

Signifor vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija pazireotidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra sunkūs kepenų veiklos sutrikimai.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Signifor, jeigu Jums šiuo metu yra arba kada nors anksčiau buvo:

- cukraus kiekio kraujyje pakitimų, nepriklausomai nuo to, ar cukraus kraujyje yra ar buvo per daug (taip, kaip hiperglikemijos/diabeto atveju), ar per mažai (hipoglikemija);
- širdies veiklos sutrikimų, pavyzdžiui, neseniai ištikęs širdies smūgis, stazinis širdies nepakankamumas (tam tikra širdies liga, kai širdis negali išstumti pakankamai kraujo ir užtikrinti jo apykaitą organizme) ar staigus ir nepakeliamai stiprus krūtinės ląstos skausmas (paprastai jaučiamas kaip spaudimas, sunkumas, veržimas, slėgimas ar gėlimas krūtinės ląstoje);
- širdies ritmo sutrikimų, pavyzdžiui, nereguliarus širdies susitraukimų dažnis arba nenormalus elektrinis širdies signalas, vadinamas „pailgėjusiu QT intervalu“ ar „QT intervalo pailgėjimu“;
- sumažėjęs kalio ar magnio kiekis kraujyje;
- akmenų tulžies pūslėje;
- arba jeigu Jūs vartojate antikoagulantų (kraujo krešėjimui slopinti vartojamų vaistų), tokiu atveju gydytojas stebės Jūsų kraujo krešėjimo rodiklius ir gali koreguoti antikoagulantų dozę.

Signifor vartojimo metu:

- Signifor gali didinti cukraus kiekį kraujyje. Todėl gydytojui gali reikėti tirti cukraus kiekį Jūsų kraujyje ir pradėti gydymą skiriant vaistų nuo diabeto ar koreguoti šių vaistų dozę.
- Signifor reguliuoja per didelę kortizolio gamybą organizme. Šis poveikis gali būti per stiprus, ir Jums gali pasireikšti su kortizolio trūkumu susijusių požymių ar simptomų, pavyzdžiui, ypatingai didelis silpnumas, nuovargis, sumažėjęs kūno svoris, pykinimas, vėmimas ir sumažėjęs kraujospūdis. Jeigu taip atsitiktų, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- Signifor gali lėtinti širdies susitraukimų dažnį. Todėl gydytojui gali prireikti stebėti Jūsų širdies susitraukimų dažnį specialiu aparatu, kuris registruoja elektrinę širdies veiklą (užrašyti elektrokardiogramą arba EKG). Jeigu vartojate širdies veiklos sutrikimams gydyti skiriamų vaistų, gydytojui gali taip pat reikėti koreguoti šių vaistų dozę.
- Jūsų gydytojas taip pat gali reguliariai patikrinti Jūsų tulžies pūslę, kepenų fermentų aktyvumą ir posmegeninės liaukos hormonų koncentraciją, kadangi šis vaistas gali įtakoti visus minėtus organus ar rodiklius.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima skirti vaikams ir paaugliams jaunesniems kaip 18 metų amžiaus, kadangi duomenų apie vaisto vartojimą šios amžiaus grupės pacientams nėra.

Kiti vaistai ir Signifor

Signifor gali įtakoti kai kurių kitų vaistų poveikį. Jeigu kartu su Signifor vartojate kitų vaistų (įskaitant įsigytus be recepto), gydytojui gali reikėti atidžiau stebėti Jūsų širdies veiklą arba keisti Signifor ar kitų vartojamų vaistų dozes. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač pasakykite gydytojui jeigu vartojate:

- po organų persodinimo imuninės sistemos aktyvumui mažinti vartojamų vaistų (ciklosporino);
- vaistų, kurie vartojami, kai cukraus kiekis kraujyje yra per didelis (taip, kaip diabeto atveju) arba per mažas (hipoglikemijos atveju), pavyzdžiui:
 - insulino,
 - metformino, liraglutido, vildagliptino, nateglinido (vaistų nuo diabeto);
- nereguliariam širdies susitraukimų dažniui gydyti vartojamų vaistų, kurių sudėtyje yra dizopiramido, prokainamido, chinidino, sotalolio, dofetilido, ibutilido, amjodarono ar dronedarono;

- bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti vartojamų vaistų (vartojamų per burną: klaritromicino, moksifloksacino; vartojamų injekcijomis: eritromicino, pentamidino);
- grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti vartojamų vaistų (ketokonazolo, išskyrus šio vaisto sudėtyje turintį šampūną);
- tam tikriems psichikos sutrikimams gydyti vartojamų vaistų (chlorpromazino, tioridazino, flufenazino, pimozido, haloperidolio, tiaprido, amisulprido, sertindolio, metadono);
- šienligei ir kitoms alergijoms gydyti vartojamų vaistų (terfenadino, astemizolo, mizolastino);
- apsisaugoti ar gydyti nuo maliarijos vartojamų vaistų (chlorokvino, halofantrino, lumefantrino);
- kraujospūdžiui reguliuoti vartojamų vaistų, pavyzdžiui:
 - beta adrenoblokatorių (metoprololio, karteololio, propranololio, sotalolio),
 - kalcio kanalų blokatorių (bepridilio, verapamilio, diltiazemo),
 - cholinesterazės inhibitorių (rivastigmino, fizostigmino);
- elektrolitų (kalio, magnio) pusiausvyrą organizme reguliuojančių vaistų.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Prieš vartodama bet kokią vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Nėštumo laikotarpiu Signifor vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Jeigu žindote kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju, kadangi nėra žinoma, ar Signifor išsiskiria į gydomų moterų pieną.
- Jei esate seksualiai aktyvi moteris, gydymo metu turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Pasitarkite su gydytoju apie kontracepcijos poreikį, prieš pradėdami vartoti šio vaisto.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Signifor gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai, nes kai kurie šalutiniai poveikiai, kurie pasireiškia vartojant Signifor, kaip galvos skausmas, svaigulys ir nuovargis, gali bloginti Jūsų gebėjimą saugiai vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Signifor medžiagas

Signifor dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Signifor

Šio vaisto Jums suleis patyręs sveikatos priežiūros specialistas.

Kokią Signifor dozę vartoti

Akromegalija

Rekomenduojama pradinė Signifor dozė akromegalija sergantiems pacientams yra po 40 mg kas 4 savaites. Pradėjus vartoti šio vaisto, gydytojas gali iš naujo apsvarstyti Jūsų vartojamą vaisto dozę. Tuo tikslu gali reikėti ištirti augimo hormono ar kitų hormonų kiekius Jūsų kraujyje. Priklausomai nuo šių tyrimų rezultatų ir nuo Jūsų savijautos, kiekvienos injekcijos metu leidžiamą Signifor dozę gali reikėti sumažinti ar padidinti. Dozė negali viršyti 60 mg. Jeigu prieš pradėdami vartoti Signifor akromegalijai gydyti sergate kepenų liga, gydytojas gali pradėti gydymą skirdamas 20 mg dozę.

Kušingo liga

Įprastinė pradinė Signifor dozė Kušingo liga sergantiems pacientams yra po 10 mg kas 4 savaites. Pradėjęs Jūsų gydymą gydytojas gali iš naujo nustatyti Jums skiriamą dozę. Tuo tikslu gydytojas gali paskirti atlikti kortizolio koncentracijos Jūsų kraujyje ar šlapime nustatymo tyrimus. Priklausomai nuo šių tyrimų rezultatų ir nuo Jūsų savijautos, kiekvienos injekcijos metu leidžiamą Signifor dozę gali reikėti sumažinti ar padidinti. Dozė negali viršyti 40 mg.

Gydytojas reguliariai patikrins Jūsų organizmo atsaką į gydymą Signifor ir nustatys, kokia vaisto dozė Jums yra tinkamiausia.

Kaip vartoti Signifor

Signifor Jums suleis gydytojas arba slaugytoja. Jeigu kiltų kokių nors klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Signifor skirtas leisti į raumenis. Tai reiškia, kad vaisto bus švirkščiamą pro adatą į Jūsų sėdmens raumenis.

Kiek laiko vartoti Signifor

Jums bus skiriamas ilgalaikis gydymas, greičiausiai keletą metų. Gydytojas reguliariai stebės Jūsų būklę ir įvertins, ar gydymas sukelia pageidaujamą poveikį. Gydymą Signifor reikia tęsti tiek laiko, kiek gydytojas nurodo, jog tai būtina.

Nustojus vartoti Signifor

Jeigu nutrauksite Signifor vartojimą, Jūsų ligos simptomai gali atsinaujinti. Todėl nenutraukite Signifor vartojimo, kol gydytojas nenurodys to padaryti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai poveikiai gali būti sunkūs. Jei Jums pasireiškė kuris nors iš toliau nurodytų šalutinių poveikių, nedelsiant pasakykite gydytojui.

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje. Jums gali pasireikšti didelis troškulys, padidėti išskiriamo šlapimo kiekis, padidėti apetitas ir sumažėti kūno svoris, pasireikšti nuovargis, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas.
- Tulžies pūslės akmenligė arba su ja susijusios komplikacijos. Jums gali pasireikšti karščiavimas, šaltkrėtis, pagelsti oda/akys, staigus nugaros skausmas arba skausmas dešinėje pilvo pusėje.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Sumažėjęs kortizolio kiekis. Jums gali pasireikšti ypatingai didelis silpnumas, nuovargis, sumažėjęs kūno svoris, pykinimas, vėmimas ir sumažėjęs kraujospūdis.
- Sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis.
- Pailgėjęs QT intervalas (tyrimų metu nustatomas pakitęs Jūsų širdies elektrinis signalas).
- Sutrikęs tulžies nutekėjimas (cholestazė). Jums gali pagelsti oda, patamsėti šlapimas, pasviesėti išmatos ir pasireikšti niežulys.
- Tulžies pūslės uždegimas (cholecistitas).

Kiti Signifor šalutiniai poveikiai gali būti

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Viduriavimas.
- Pykinimas.
- Pilvo skausmas.
- Nuovargis.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Nuovargis, didelis nuovargis, odos blyškumas (sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus požymis).
- Apetito netekimas.
- Galvos skausmas.

- Pilvo pūtimas.
- Vėmimas.
- Galvos svaigimas.
- Injekcijos vietos skausmas, diskomforto pojūtis, niežulys ir patinimas.
- Pakitę kepenų veiklos tyrimų rezultatų rodmenys.
- Pakitę kraujo tyrimų rodikliai (padidėjusio kreatino fosfokinazės aktyvumo, padidėjusios glikozilinto hemoglobino koncentracijos, padidėjusio lipazės aktyvumo kraujyje požymiai).
- Plaukų slinkimas.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Pakitę kasos veiklos tyrimų rezultatų rodikliai kraujyje (pakitęs amilazės aktyvumas).
- Pakitusios kraujo krešėjimo savybės.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Padidėjęs ketonų kiekis (medžiagų grupė, gaminama kepenyse) šlapime arba kraujyje (diabetinė ketoacidozė), kaip padidėjusio cukraus kiekio kraujyje komplikacija. Galite jausti specifinį vaisių (acetono) kvapą, gali pasunkėti kvėpavimas ir pasireikšti sumišimas.
- Riebios išmatos.
- Pakitusios spalvos išmatos.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, slaugytojai arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai [naudodamiesi V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Signifor

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant kartono dėžutės, flakono ir užpildyto švirkšto po „Tinka iki“ / „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Signifor sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra pazireotidas.
Signifor 10 mg: kiekviename flakone yra 10 mg pazireotido (pazireotido pamoato pavidalu).
Signifor 20 mg: kiekviename flakone yra 20 mg pazireotido (pazireotido pamoato pavidalu).
Signifor 30 mg: kiekviename flakone yra 30 mg pazireotido (pazireotido pamoato pavidalu).
Signifor 40 mg: kiekviename flakone yra 40 mg pazireotido (pazireotido pamoato pavidalu).
Signifor 60 mg: kiekviename flakone yra 60 mg pazireotido (pazireotido pamoato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - milteliuose: poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50-60:40-50), poli(D,L-laktido-ko-glikolidas) (50:50).
 - tirpiklyje: karmeliozės natrio druska, manitolis, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

Signifor išvaizda ir kiekis pakuotėje

Signifor milteliai yra šiek tiek gelsvi ar gelsvi milteliai flakone. Tirpiklis yra skaidrus bespalvis arba šiek tiek gelsvas ar šiek tiek rusvas tirpalas užpildytame švirkšte.

Signifor 10 mg tiekiamas vienetinėse pakuotėse, kuriose yra vienas flakonas su 10 mg pazireotido

miltelių ir vienas užpildytas švirkštas su 2 ml tirpiklio.

Signifor 20 mg tiekiamas vienetinėse pakuotėse, kuriose yra vienas flakonas su 20 mg pazireotido miltelių ir vienas užpildytas švirkštas su 2 ml tirpiklio.

Signifor 30 mg tiekiamas vienetinėse pakuotėse, kuriose yra vienas flakonas su 30 mg pazireotido miltelių ir vienas užpildytas švirkštas su 2 ml tirpiklio.

Signifor 40 mg tiekiamas vienetinėse pakuotėse, kuriose yra vienas flakonas su 40 mg pazireotido miltelių ir vienas užpildytas švirkštas su 2 ml tirpiklio.

Signifor 60 mg tiekiamas vienetinėse pakuotėse, kuriose yra vienas flakonas su 60 mg pazireotido miltelių ir vienas užpildytas švirkštas su 2 ml tirpiklio.

Kiekvienoje vienetinėje pakuotėje yra flakonas ir užpildytas švirkštas, kurie supakuoti lizdiniame dėkle kartu su vienu flakono adapteriu ir viena saugia injekcine adata.

Signifor 40 mg ir Signifor 60 mg taip pat tiekiami sudėtinėse pakuotėse, kurių kiekvienoje yra po 3 tarpinės pakuotes.

Jūsų šalyje gali būti tiekiami ne visi vaisto stiprumai ir ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

Prancūzija

Gamintojas

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

Prancūzija

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30 rue des Peupliers

92000 Nanterre

Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Švedija

България

Recordati Rare Diseases

Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58

Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Belgique/Belgien

Česká republika

Recordati Rare Diseases

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

Francie

Magyarország

Recordati Rare Diseases

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

Franciaország

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Latvija

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

SIGNIFOR MILTELIŲ IR TIRPIKLIO INJEKCINEI SUSPENSIJAI VARTOJIMO INSTRUKCIJA

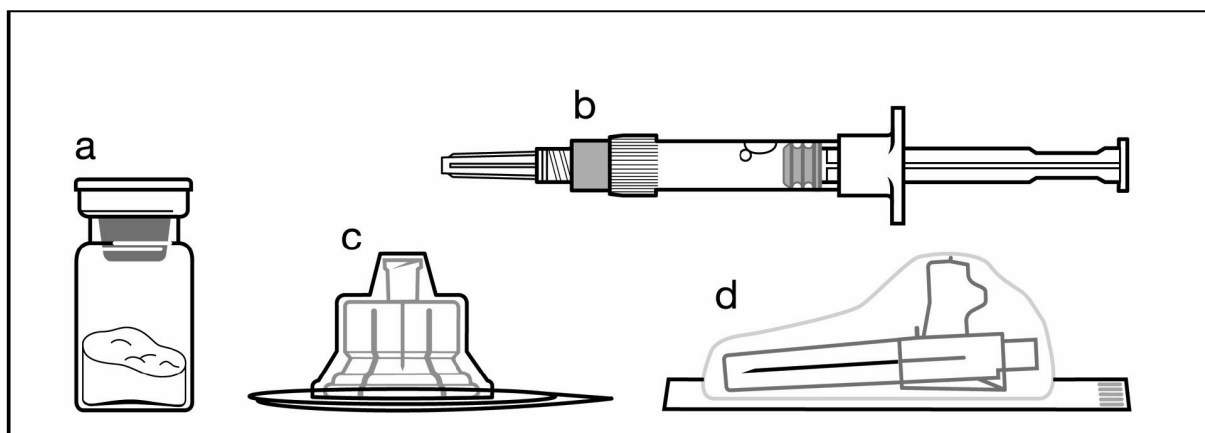
LEISTI TIK GILIAI Į RAUMENIS.

DĖMESIO:

Ruošiant Signifor ypatingai svarbūs du etapai. Nesilaikant šių dviejų nurodymų, gali nepavykti tinkamai sušvirkšti vaisto.

- **Injekcijai skirtas rinkinys turi sušilti iki kambario temperatūros.** Išimkite injekcijai skirtą rinkinį iš šaldytuvo ir palikite kambario temperatūroje mažiausiai 30 minučių iki paruošimo pradžios, tačiau šis laikas neturi viršyti 24 valandų.
- Pridėję tirpiklio, **flakoną papurtykite vidutiniu stiprumu** mažiausiai 30 sekundžių, **kol susidarys vienalytė suspensija.**

Injekcijai skirtame rinkinyje yra:



- a Vienas flakonas su milteliais
- b Vienas užpildytas švirkštas, kuriame yra tirpiklio
- c Vienas flakono adapteris, skirtas vaisto paruošimui
- d Viena saugi injekcinė adata (20G x 1,5" dydžio)

Tiksliai laikykitės toliau pateiktų instrukcijų, kad užtikrintumėte tinkamą Signifor miltelių ir tirpiklio injekcinei suspensijai paruošimą prieš suleidžiant giliai į raumenis.

Signifor suspensija turi būti ruošiama tik prieš pat vartojimą.

Signifor turėtų suleisti tik apmokytas sveikatos priežiūros specialistas.

1 veiksmas

Išimkite injekcijai skirtą Signifor rinkinį iš šaldytuvo.

DĖMESIO: svarbu vaisto paruošimo procesą pradėti tik po to, kai injekcijai skirtas rinkinys sušilo iki kambario temperatūros. Palikite rinkinį kambario temperatūroje mažiausiai 30 minučių iki paruošimo pradžios, tačiau šis laikas neturi viršyti 24 valandų.

Pastaba: jeigu vaistas nesuvartojamas per 24 valandas, injekcijai skirtą rinkinį galima grąžinti į šaldytuvą.

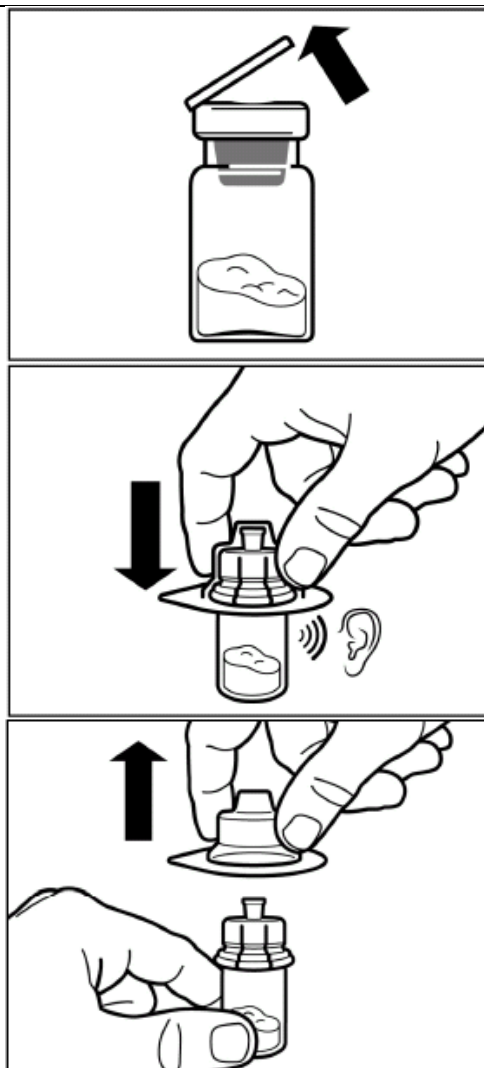
**2 veiksmas**

Nuimkite plastikinį dangtelį nuo flakono ir jo gumos kamštį nuvalykite alkoholiu suvilgytu tamponu.

Nuplėškite dengiančiąją plėvelę nuo flakono adapterio pakuotės, tačiau NEIŠIMKITE flakono adapterio iš jo pakuotės.

Laikydami flakono adapterio pakuotę, pridėkite adapterį prie flakono viršaus ir spauskite jį žemyn iki galo, kol užsifiksuos (išgirsite „spragtelėjimą“).

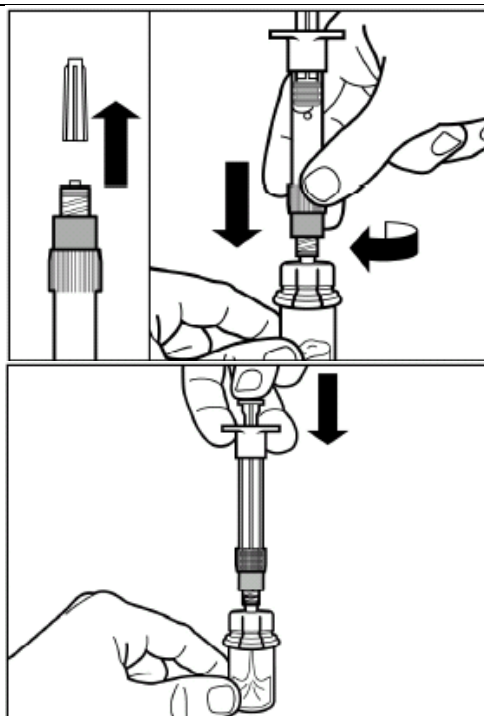
Nuimkite flakono adapterio pakuotę, keldami ją vertikaliai aukštyn, kaip parodyta pav.



3 veiksmas

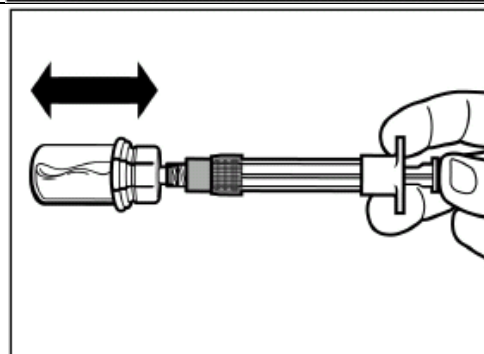
Nuimkite tirpiklio užpildyto švirkšto dangtelį ir **prisukite** švirkštą prie flakono adapterio.

Lėtai stumdami stūmoklį iki galo išstumkite visą tirpiklį į flakoną.



4 veiksmas

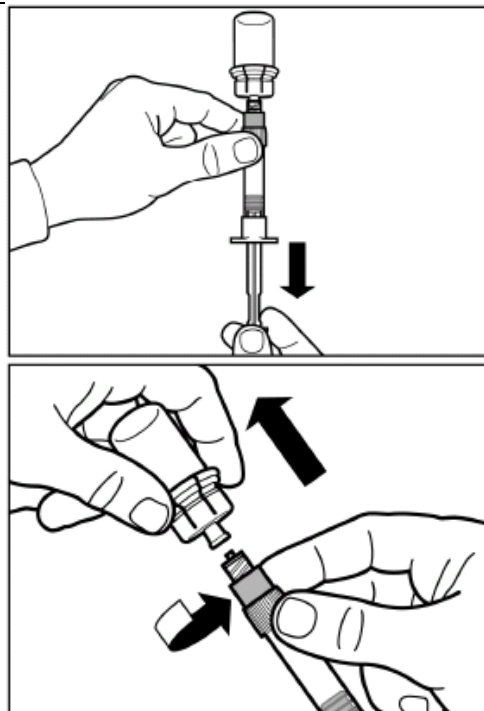
DĖMESIO: laikydami nuspaustą stūmoklį papurtykite flakoną **vidutiniu stiprumu mažiausiai 30 sekundžių**, kad milteliai visiškai ištirptų. **Pakartotinai vidutiniu stiprumu papurtykite flakoną dar 30 sekundžių, jeigu milteliai nevisiškai ištirpo.**



5 veiksmas

Apverskite švirkštą ir flakoną vertikaliai aukštyn, **lėtai** įtraukite stūmoklį atgal ir įtraukite visą turinį iš flakono į švirkštą.

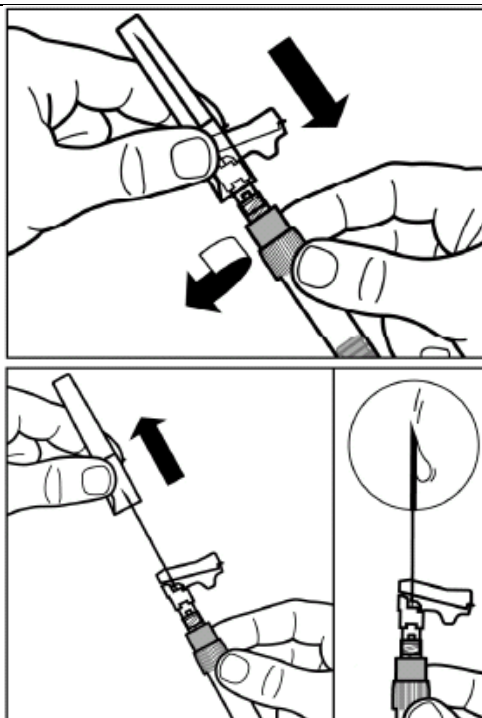
Atsukite švirkštą nuo flakono adapterio.



6 veiksmas

Prisukite saugią injekcinę adatą prie švirkšto.

Tiesiu judesiu nuimkite apsauginį dangtelį nuo adatos. Siekdami išvengti nuosėdų susidarymo, galite švelniai papurtyti švirkštą, kad išliktų vienalytė suspensija. Švelniai patapšnokite švirkštą, kad pašalintumėte visus matomus burbuliukus ir išstumkite juos iš švirkšto. Paruošta Signifor suspensija dabar turi būti **nedelsiant** suvartojama.



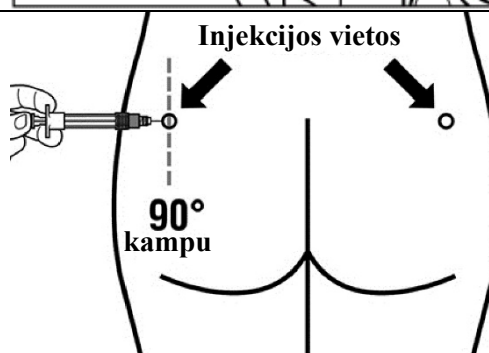
7 veiksmas

Signifor būtina suleisti tik giliai į raumenis. Injekcijos vietą paruoškite nuvalydami alkoholiu suvilgytu tamponu.

Įdurkite adatą iki galo į kairiosios ar dešinėsios pusės sėdmens raumenį laikydami 90° kampu su odos paviršiumi.

Lėtai atitraukite stūmoklį ir įsitikinkite, kad neįdūrėte į kraujagyslę (jei pasirodo kraujo, pakeiskite adatos vietą).

Lėtai stumkite stūmoklį, kol suleisite visą švirkšto turinį. Ištraukite adatą iš injekcijos vietos ir suaktyvinkite adatos apsaugą (kaip nurodyta 8 veiksmo).



8 veiksmas

Suaktyvinkite adatos apsaugą ir uždenkite adatą vienu iš dviejų toliau nurodytų būdų:

- spauskite atlenkiamą adatos apsaugos dalį žemyn į kietą paviršių (A pav.),
- arba pirštu stumkite apsaugą pirmyn (B pav.).

Girdimas „spragtelėjimas“ patvirtina tinkamą apsaugos aktyvavimą.

Nedelsdami išmeskite švirkštą į aštriems daiktams skirtą talpyklę.

