

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 0,3 mg šķīdums injekcijām
Signifor 0,6 mg šķīdums injekcijām
Signifor 0,9 mg šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Signifor 0,3 mg šķīdums injekcijām

Viena 1 ml ampula satur 0,3 mg pasireotīda (*Pasireotidum*), (pasireotīda diaspartāta veidā).

Signifor 0,6 mg šķīdums injekcijām

Viena 1 ml ampula satur 0,6 mg pasireotīda (*Pasireotidum*), (pasireotīda diaspartāta veidā).

Signifor 0,9 mg šķīdums injekcijām

Viena 1 ml ampula satur 0,9 mg pasireotīda (*Pasireotidum*), (pasireotīda diaspartāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušu pacientu ar Kušinga slimību, kuriem nevar veikt ķirurģisku iejaukšanos vai kuriem ķirurģiska iejaukšanās nav izdevusies, ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā sākuma deva ir 0,6 mg pasireotīda, ievadot subkutānas injekcijas veidā divas reizes dienā.

Divus mēnešu pēc Signifor terapijas sākšanas pacientiem ir jāveic klīniskā ieguvuma izvērtēšana. Pacientiem, kuriem būtiski samazinās brīvā kortizola līmenis urīnā (BKU), ir jāturpina ievadīt Signifor tik ilgi, līdz tiek panākta uzlabošanās. Ja pacients labi panes 0,6 mg devu, atbilstoši atbildes reakcijai uz ārstēšanu, deva var tikt palielināta līdz 0,9 mg. Pacientiem, kuriem nav atbildes reakcijas uz divus mēnešus ilgu ārstēšanu ar Signifor, ir jāapsver terapijas pārtraukšana.

Pagaidu Signifor devas samazināšana var būt nepieciešama iespējamo blakusparādību kontroles gadījumā. Ieteicama ir devas samazināšana pa 0,3 mg divas reizes dienā.

Ja Signifor deva ir izlaista, nākamā injekcija jāveic paredzētajā laikā. Devu nedrīkst dubultot, lai kompensētu izlaisto devu.

Intramuskulāras ievadīšanas maiņa uz subkutānu ievadīšanu

Klīniskie dati par intramuskulāras ievadīšanas maiņu uz subkutānu pasireotīda ievadīšanu nav pieejami. Ja šāda maiņa ir nepieciešama, ir ieteicams saglabāt vismaz 28 dienu intervālu starp pēdējo

intramuskulāro injekciju un pirmo subkutāno injekciju, un uzsākt subkutānas injekcijas ar 0,6 mg pasireotīda divas reizes dienā. Jāuzrauga pacienta atbildes reakcija un panesamība, un var būt nepieciešama devas tālāka pielāgošana.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Signifor drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki pacienti (≥65 gadiem)

Dati par Signifor lietošanu pacientiem vecākiem par 65 gadiem ir ierobežoti, taču nav pierādījumu, kas liecinātu par to, ka šiem pacientiem ir nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ieteicamā sākuma deva ir 0,3 mg divas reizes dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem maksimālā ieteicamā deva ir 0,6 mg divas reizes dienā. Signifor nevajadzētu lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Signifor ir paredzēts lietošanai subkutānas injekcijas veidā. Ārstam vai veselības aprūpes speciālistam ir jāinformē pacients par to, kā injicēt Signifor subkutāni.

Injekciju nav ieteicams veikt vienā vietā divas reizes pēc kārtas. Jāizvairās injekcijai izmantot vietas ar iekaisuma vai kairinājuma pazīmēm. Vēlamās injekcijas vietas subkutānu injekciju veikšanai ir augšstilbu un vēdera priekšējā daļa (izņemot nabas un vidukļa daļu).

Sīkāku informāciju par lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smagi aknu darbības traucējumi (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Glikozes metabolisms

Ar pasireotīdu ārstētiem veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem bieži tika ziņots par glikozes līmeņa izmaiņām asinīs. Pētāmajām personām, kas piedalījās klīniskajos pētījumos ar pasireotīdu, tika novērota hiperglikēmija, retāk — hipoglikēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Augstāka hiperglikēmijas pakāpe tika novērota pacientiem ar pirmsdiabētam raksturīgiem traucējumiem vai diagnosticētu cukura diabētu. Pētījumā par references devu HbA_{1c} līmenis būtiski paaugstinājās un stabilizējās, taču neatgriezās sākuma stāvoklī (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kas lietoja 0,9 mg devu divreiz dienā, vairākos gadījumos ārstēšanu pārtrauca, un bija vairāki ziņojumi par smagām blakusparādībām hiperglikēmijas dēļ.

Hiperglikēmijas attīstība visticamāk ir saistīta ar insulīna (galvenokārt periodā pēc devas lietošanas) un inkretīna hormonu (piemēram, glikagonam līdzīgais peptīds 1 [GLP-1] un no glikozes atkarīgais insulīnotropiskais polipeptīds [GIP]) izdalīšanās samazināšanos.

Pirms ārstēšanas ar pasireotīdu sākšanas jānosaka glikēmiskais stāvoklis (glikozes līmenis tukšā dūšā (*fasting plasma glucose*)/hemoglobīns A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]). Ārstēšanas laikā ir jāveic FPG/HbA_{1c} kontrole, ievērojot noteiktās vadlīnijas. Glikozes līmeņa asinīs un/vai FPG novērtēšanas paškontrolē ir jāveic reizi nedēļā terapijas pirmajos divos līdz trīs mēnešos un turpmāk periodiski klīniski piemērotā veidā, kā arī pirmajās divās līdz četrās nedēļās pēc jebkādas devas palielināšanas. Turklāt, 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām jāveic FPG kontrole, un 3 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jāveic HbA_{1c} kontrole.

Saskaņā ar apstiprinātām vadlīnijām hiperglikēmijas ārstēšanā, ja ar Signifor ārstētiem pacientiem attīstās hiperglikēmija, ir ieteicams sākt vai koriģēt pretdiabēta terapiju. Ja, neskatoties uz atbilstošu medicīnisko uzraudzību, turpinās nekontrolējama hiperglikēmija, Signifor deva ir jāsamazina vai ārstēšana ar to jāpārtrauc (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas periodā Signifor pacientiem ar diabētu anamnēzē vai bez tā ir bijuši ketoacidozes gadījumi. Pacientiem, kuriem ir simptomi, kas atbilst smagai metaboliskai acidozei, jānovērtē ketoacidoze neatkarīgi no diabēta vēstures.

Pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli (saņemot pretdiabēta terapiju, kas noteikta pēc HbA_{1c} koncentrācijas vērtības >8%) diabēta vadībai un kontrolei jānotiek pastiprināti pirms ārstēšanas ar pasireotīdu uzsākšanas un tās laikā.

Aknu darbības pārbaudes

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar pasireotīdu, bieži tika novērota viegla, pārejoša aminotransferāžu aktivitātes paaugstināšanās asinīs. Retos gadījumos tika ziņots arī par vienlaicīgu alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanos, vairāk kā 3 reizes pārsniedzot augšējo normas robežu (ANR), un bilirubīna līmeņa paaugstināšanos, vairāk kā 2 reizes pārsniedzot ANR (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu darbības pārbaude ieteicama gan pirms ārstēšanas ar pasireotīdu, gan arī pēc pirmās, otrās, ceturtās, astotās un divpadsmitās nedēļas ārstēšanas laikā. Pēc tam aknu darbības pārbaudes jāveic tā, kā tas ir klīniski paredzēts.

Pacientiem, kuriem paaugstinās transamināžu līmenis, jāveic otra aknu darbības pārbaude, lai apstiprinātu atradi. Ja atrade ir apstiprināta, pacientam jāveic biežas aknu darbības pārbaudes, līdz rādītāji ir tādi paši kā pirms ārstēšanas uzsākšanas. Ja pacientam attīstās dzelte vai citi simptomi, kas liecina par klīniski nozīmīgiem aknu darbības traucējumiem, vai gadījumā, ja ir pastāvīgi paaugstināts ASAT (aspartātaminotransferāzes) vai ALAT līmenis, 5 vai vairāk reizes pārsniedzot ANR, vai ja vienlaicīgi paaugstinās ALAT vai ASAT līmenis, vairāk kā 3 reizes pārsniedzot ANR, un paaugstinās bilirubīna līmenis, vairāk kā 2 reizes pārsniedzot ANR, tad ārstēšana ar pasireotīdu jāpārtrauc. Pārtraucot ārstēšanu ar pasireotīdu, pacienti ir jānovēro līdz brīdim, kamēr simptomi izzūd. Terapiju nevajadzētu atsākt.

Ar kardiovaskulāro sistēmu saistīti gadījumi

Ir saņemti ziņojumi par bradikardiju saistībā ar pasireotīda lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar sirds slimību un/vai bradikardijas riska faktoriem, piemēram, klīniski nozīmīga bradikardija vai akūts miokarda infarkts anamnēzē, augstas pakāpes sirds blokāde, sastrēguma sirds mazspēja (III vai IV klase pēc NYHA klasifikācijas), nestabila stenokardija, ilgstoša kambaru tahikardija, kambaru fibrilācija, ir ieteicams veikt rūpīgu novērošanu. Var būt nepieciešama tādu zāļu devu pielāgošana, kā, piemēram, bēta blokatori, kalcija kanālu blokatori, vai zāles, kas regulē elektrolītu līdzsvaru (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Divos īpašajos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem ir pierādīts, ka pasireotīda lietošana pagarina QT intervālu EKG. Šī pagarinājuma klīniskā nozīme nav zināma.

Klīniskajos pētījumos, piedaloties Kušinga slimības pacientiem, diviem no 201 pacienta tika novērots QTcF >500 ms. Šīm epizodēm bija vienreizējs un gadījuma raksturs bez novērotas klīniskas nozīmes. Ne šajos pētījumos, ne klīniskajos pētījumos citu populāciju pacientiem netika novērotas *torsade de pointes* epizodes.

Pasireotīds jālieto piesardzīgi un rūpīgi jāizvērtē ieguvumi un risks pacientiem, kuriem ir ievērojams QT intervāla pagarināšanās attīstības risks, piemēram:

- pacientiem ar iedzimtu QT intervāla pagarināšanās sindromu;
- pacientiem ar nekontrolējamiem vai klīniski nozīmīgiem sirdsdarbības traucējumiem, tai skaitā nesen pārciestu miokarda infarktu, sastrēguma sirds mazspēju, nestabilu stenokardiju vai klīniski nozīmīgu bradikardiju;
- pacientiem, kuri lieto antiaritmiskas zāles vai citas vielas, kas zināmas kā QT intervāla pagarinātāji (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- pacientiem ar hipokaliēmiju un/vai hipomagniēmiju.

Pirms Signifor terapijas sākšanas, vienu nedēļu pēc ārstēšanas uzsākšanas un turpmāk, kā klīniski indicēts, jāveic EKG un ieteicams izvērtēt ietekmi uz QTc intervālu. Pirms Signifor lietošanas jāveic hipokaliēmijas un/vai hipomagniēmijas koriģēšana, un ārstēšanas laikā nepieciešama periodiska kontrole.

Hipokorticismis

Pacientiem ar Kušinga slimību ārstēšana ar Signifor izraisa strauju AKTH (adrenokortikotropā hormona) sekrēcijas nomākšanu. Kā jebkuras veiksmīgas uz hipofīzi vērstas terapijas gadījumā, strauja, pilnīga vai gandrīz pilnīga AKTH nomākšana var izraisīt cirkulējošā kortizola līmeņa samazināšanos un, iespējams, pārejoša hipokorticisma/hipoadrenalisma attīstību.

Tāpēc ir nepieciešams kontrolēt un informēt pacientus par pazīmēm un simptomiem, kas saistīti ar hipokorticisma attīstību (piemēram, vājums, nogurums, anoreksija, slikta dūša, vemšana, hipotensija, hiperkaliēmija, hiponatriēmija, hipoglikēmija). Diagnosticēta hipokorticisma gadījumā var būt nepieciešama pagaidu eksogēno steroīdu (glikokortikoīdu) aizvietošanas terapija un/vai Signifor devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana.

Ar žultspūsli saistīti gadījumi

Holelitiāze (žultsakmeņi) ir ar ilgstošu somatostatīnu analogu lietošanu saistīta, izplatīta nevēlama blakusparādība, un klīniskajos pētījumos ar pasireotīdu bieži ir saņemti ziņojumi par šādiem gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā ir bijuši holangīta gadījumi pacientiem, kuri lieto Signifor, par kuriem vairumā gadījumu ziņots kā par žultsakmeņu komplikāciju. Tādēļ ir ieteicams pirms Signifor terapijas sākšanas un tās laikā 6 līdz 12 mēnešu intervālā veikt ultraskaņas izmeklējumus. Ar Signifor ārstētiem pacientiem žultsakmeņu klātbūtne kopumā ir asimptomātiska. Simptomātiska žultsakmeņu ārstēšana ir jāveic saskaņā ar klīnisko praksi.

Hipofīzes hormoni

Tā kā pasireotīda farmakoloģiskā aktivitāte imitē somatostatīna aktivitāti, nevar izslēgt citu hipofīzes hormonu, kas nav AKTH, nomākšanu. Tāpēc pirms Signifor terapijas sākšanas un periodiski tās laikā būtu nepieciešama hipofīzes funkcijas kontrolēšana (piemēram, TSH/brīvais T₄, GH/IGF-1) klīniski piemērotā veidā.

Ietekme uz sieviešu fertilitāti

Terapijas rezultātā, samazinoties vai normalizējoties kortizola līmenim serumā, pacientēm ar Kušinga slimību, iespējams, var atjaunoties auglība. Pacientēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar Signifor jāiesaka lietot piemērota kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Palielinātās nesaistītā zāļu daudzuma iedarbības dēļ Signifor piesardzīgi jālieto pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru mazspēju beigu stadijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošs”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Paredzamā farmakokinētiskā mijiedarbība, kas izraisa ietekmi uz pasireotīdu.

Zāļu mijiedarbības pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika pārbaudīta P-gp inhibitora verapamila ietekme uz subkutāni ievadīta pasireotīda farmakokinētiku. Netika novērotas izmaiņas pasireotīda farmakokinētikā (iedarbības biežums vai pakāpe).

Citu zāļu ietekmes izraisīta paredzamā farmakokinētiskā mijiedarbība

Pasireotīds var samazināt relatīvo ciklosporīna biopieejamību. Lietojot pasireotīdu vienlaicīgi ar ciklosporīnu, lai saglabātu terapeitisko līmeni, var būt nepieciešams veikt ciklosporīna devas koriģēšanu.

Paredzamā farmakodinamiskā mijiedarbība

QT intervālu pagarināšanas zāles

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem QT intervālu pagarināšanas zāles, piemēram, Ia klases antiaritmiskos līdzekļus (t.i., hinidīnu, prokainamīdu, dizopiramīdu), III klases antiaritmiskos līdzekļus (t.i., amiodaronu, dronedaronu, sotalolu, dofetilīdu, ibutilīdu), noteiktus antibakteriālos līdzekļus (intravenozas eritromicīna, pentamidīna injekcijas, klaritromicīnu, moksifloksacīnu), noteiktus antipsihotiskos līdzekļus (t.i., hlorpromazīnu, tioridazīnu, flufenazīnu, pimoziātu, haloperidolu, tiapriātu, amisulprīdu, sertindolu, metadonu), noteiktus antihistamīnus (t.i., terfenadīnu, astemizolu, mizolastīnu), zāles malārijas ārstēšanai (t.i., hlorohīnu, halofantrīnu, lumefantrīnu), noteiktus pretsēnīšu preparātus (ketokonazolu, izņemot šampūna veidā), pasireotīda lietošanā ir jāievēro piesardzība (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Zāles bradikardijas ārstēšanai

Pacientiem, kuri saņem pasireotīdu kopā ar zālēm bradikardijas ārstēšanai, piemēram, bēta blokatorus (t.i. metoprololu, karteololu, propranololu, sotalolu), acetilholīnesterāzes inhibitorus (t.i., rivastigmīnu, fizostigmīnu), noteiktus kalcija kanālu blokatorus (t.i., verapamilu, diltiazēmu, bepridilu), noteiktus antiaritmiskos līdzekļus, īpaši ārstēšanas sākumā, ir jāveic klīniska sirdsdarbības ritma kontrole (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Insulīns un zāles cukura diabēta ārstēšanai

Ja pasireotīds tiek lietots kopā ar insulīnu un zālēm cukura diabēta ārstēšanai, var būt nepieciešama insulīna un zāļu cukura diabēta ārstēšanai (t.i. metformīna, liraglutīda, vildagliptīna, nateglinīda) devas pielāgošana (samazināšana vai palielināšana) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par pasireotīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pasireotīdu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms vai pasireotīds izdalās cilvēka pienā. Pieejamie dati liecina, ka žurkām pasireotīds izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Terapijas laikā ar Signifor barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pētījumos ar žurkām ir pierādīta ietekme uz mātišu reproduktivitātes rādītājiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šo efektu klīniskā nozīme cilvēkiem nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Signifor var būt maza ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja ārstēšanas ar Signifor laikā pacientiem attīstās nogurums, reibonis vai galvassāpes, tie jābrīdina būt uzmanīgiem, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kopumā II un III fāzes klīniskajos pētījumos Signifor saņēma 201 pacients ar Kušinga slimību. Signifor drošuma profils atbilda somatostatīnu analoģu klases drošuma profilam, izņemot hipokorticisma un hiperglikēmijas pakāpes attīstības gadījumus.

Turpmāk sniegtā informācija atspoguļo III fāzes pētījumā iegūtos datus par Signifor iedarbību 162 pacientiem ar Kušinga slimību. Pētījumā iekļautie pacienti tika randomizēti Signifor 0,6 mg vai 0,9 mg devas saņemšanas divas reizes dienā. Pacientu vidējais vecums bija aptuveni 40 gadi, un vairums (77,8%) bija sievietes. Vairumam pacientu (83,3%) bija pastāvīga vai ilgstoša Kušinga slimība, un daži no pacientiem ($\leq 5\%$) abās terapijas grupās iepriekš bija veikta hipofīzes apstarošana. Vidējā ārstēšanas iedarbība līdz primārās efektivitātes un drošuma analīzes datu reģistrācijas pēdējai dienai bija 10,37 mēneši (0,03-37,8), 66,0% pacientu lietojot zāles vismaz sešus mēnešus.

Tika ziņots par 1. un 2. smaguma pakāpes blakusparādībām 57,4% pacientu. 3. smaguma pakāpes blakusparādības tika novērotas 35,8% pacientu un 4. smaguma pakāpes blakusparādības — 2,5% pacientu. 3. un 4. smaguma pakāpes blakusparādības galvenokārt saistījās ar hiperglikēmiju. Biežākās nevēlamās blakusparādības (sastopamības biežums $\geq 10\%$) bija caureja, slikta dūša, sāpes vēderā, žultsakmeņi, reakcijas injekcijas vietā, hiperglikēmija, cukura diabēts, nogurums un paaugstināts glikozēta hemoglobīna līmenis asinīs.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk 1. tabulā ir sniegtas blakusparādības, par kurām ir saņemti ziņojumi līdz analīžu datu reģistrācijas pēdējai dienai. Blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) primārās sistēmas orgānu klasēm. Pa sistēmas orgānu klasēm blakusparādības sakārtotas biežuma kategorijās. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Sastopamības biežums tiek noteikts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula III fāzes pētījumā un pēcreģistrācijas periodā Kušinga slimības pacientiem novērotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Anēmija	
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Virsnieru dziedzeru mazspēja		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperglikēmija, cukura diabēts	Apetītes zudums, 2. tipa cukura diabēts, izmainīta glikozes tolerance		Diabētiska ketoacidoze
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reibonis		
Sirds funkcijas traucējumi		Sinusa bradikardija, QT intervāla pagarināšanās		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja, sāpes vēderā, slikta dūša	Vemšana, sāpes vēdera augšējā daļā		Steatoreja Izkārnījumu krāsas izmaiņas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Žultsakmeņi	Holecistīts*, holestāze		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Alopēcija, nieze		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija, artralģija		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Reakcija injekcijas vietā, nogurums			

Orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Izmeklējumi	Palielināts glikozēta hemoglobīna līmenis asinīs	Gamma-glutamilttransferāzes palielināšanās, alanīnaminotransferāzes palielināšanās, aspartāminotransferāzes palielināšanās, paaugstināts lipāzes līmenis, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis, pagarināts protrombīna laiks		
* Holecistīts ietver arī akūtu holecistītu				

Atsevišķu nevēlamoblaķusparādību apraksts

Glikozes metabolisma traucējumi

III fāzes pētījumā Kušinga slimības pacientiem visbiežāk tika saņemti ziņojumi par paaugstinātu glikozes līmeni asinīs (23,2% pacientu) kā par 3. smaguma pakāpes laboratorisko novirzi. Vidējā HbA_{1c} rādītāja palielināšanās bija mazāk izteikta pacientiem, kam, sākot dalību pētījumā, bija normāla glikēmija (kopumā n=62) (t.i., 5,29% un 5,22% sākuma stadijā un 6,50% un 6,75% pēc 6 mēnešiem grupās, kas attiecīgi lietoja 0,6 un 0,9 mg devu divas reizes dienā) attiecībā pret pacientiem ar pirmsdiabētu raksturīgiem traucējumiem (t.i., kopumā n=38; 5,77% un 5,71% sākuma stadijā un 7,45% un 7,13% pēc 6 mēnešiem) vai pacientiem ar cukura diabētu (t.i., kopumā n=54; 6,50% un 6,42% sākuma stadijā un 7,95% un 8,30% pēc 6 mēnešiem). Vidējais glikozes līmenis tukšā dūšā parasti paaugstinājās pirmajos ārstēšanas mēnešos, turpmākajos mēnešos novērojot pazemināšanos un stabilizēšanos. Glikozes līmenis tukšā dūšā un HbA_{1c} rādītāji parasti pazeminājās 28 dienu laikā pēc pasireotīda lietošanas pārtraukšanas, taču saglabājās augstāki par rādītājiem sākuma stadijā. Nav pieejami dati par ilglaicīgu novērošanu. Pacientiem ar HbA_{1c} sākuma rādītāju $\geq 7\%$ vai kuri pirms randomizēšanas lietoja zāles cukura diabēta ārstēšanai vidējie glikozes līmeņa tukšā dūšā un HbA_{1c} izmaiņu rādītāji bija augstāki salīdzinājumā ar citiem pacientiem. Hiperglikēmijas un cukura diabēta blakusparādību dēļ dalību pētījumā attiecīgi pārtrauca 5 (3,1%) un 4 (2,5%) pacientu. Signifor līdzietīgas lietošanas periodā ziņots par vienu ketozes un vienu ketoacidozes gadījumu.

Ar Signifor ārstētiem pacientiem ir ieteicams veikt glikozes līmeņa asinīs kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Saistībā ar Signifor lietošanu bieži tika ziņots par kuņģa-zarnu trakta traucējumiem. Šīs reakcijas parasti nebija izteiktas, to novēršanai nebija vajadzīga iejaukšanās un, turpinot ārstēšanu, tās mazinājās.

Reakcijas injekcijas vietā

Ir saņemti ziņojumi par reakcijām injekcijas vietā 13,6% III fāzes pētījumā iesaistīto pacientu ar Kušinga slimību. Ir saņemti ziņojumi par reakcijām injekcijas vietā arī klīniskajos pētījumos citām populācijas grupām. Šīs reakcijas biežāk tika raksturotas kā sāpes injekcijas vietā, eritēma, hematoma, asiņošana un nieze. Tās izzuda spontāni un bez papildu iejaukšanās.

Aknu enzīmu līmenis

Ir saņemti ziņojumi par pārejoši paaugstinātu aknu enzīmu līmeni saistībā ar somatostatīnu analogu lietošanu, kā arī tas tika novērots pacientiem, kas klīniskajos pētījumos saņēma pasireotīdu. Paaugstinātie rādītāji lielākoties bija asimptomātiski, neizteikti un, turpinot ārstēšanu, atgriezeniski. Retos gadījumos tika ziņots arī par vienlaicīgu ALAT līmeņa paaugstināšanos, vairāk kā 3 reizes pārsniedzot ANR, un bilirubīna līmeņa paaugstināšanos, vairāk kā 2 reizes pārsniedzot ANR. Visi

vienlaicīgas paaugstināšanās gadījumi novēroti desmit dienu laikā pēc ārstēšanas ar Signifor uzsākšanas. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas pacienti atveseļojās bez klīniskām komplikācijām un aknu darbības pārbaudes rezultāti atgriezās sākuma stāvoklī.

Pirms terapijas ar Signifor un tās laikā ir ieteicams klīniski piemērotā veidā veikt aknu enzīmu līmeņa kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aizkuņģa dziedzerā enzīmu līmenis

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kas saņēma pasireotīdu, tika novērota asimptomātiska lipāzes un amilāzes līmeņa paaugstināšanās. Paaugstinātie rādītāji pārsvarā bija neizteikti un, turpinot ārstēšanu, atgriezeniski. Saistībā ar somatostatīna analogu lietošanu pankreatīts ir iespējama blakusparādība, kas rodas žultsakmeņu un akūta pankreatīta saistības dēļ.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Veseli brīvprātīgie lietoja 2,1 mg devas divas reizes dienā, šajā gadījumā bieži novērojot tādu blakusparādību kā caureja.

Pārdozēšanas gadījumā, izvērtējot pacienta klīnisko stāvokli, ir ieteicams uzsākt atbilstošu uzturošo terapiju līdz simptomu izzušanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hipofīzes, hipotalāma hormoni un to analogi, somatostatīns un tā analogi, ATKĶ kods: H01CB05

Darbības mehānisms

Pasireotīds ir jauns cikloheksapeptīds, injicējams somatostatīna analogs. Līdzīgi kā dabīgā peptīda hormoniem — somatostatīns-14 un somatostatīns-28 — (kas zināmi arī kā somatotropīna atbrīvošanas nomācšanas faktors [SRIF — *somatotropin release inhibiting factor*]) un citiem somatostatīna analogiem pasireotīda farmakoloģiskās darbības pamatā ir saistīšanās ar somatostatīna receptoriem. Cilvēka organismā ir zināmi pieci somatostatīna receptoru apakštipi (SSTR): 1., 2., 3., 4. un 5. Šie receptoru apakštipi normālos fizioloģiskos apstākļos ir atrodami dažādās organisma daļās. Somatostatīna analogi ar SSTR saistās ar dažādu spēku (skatīt 2. tabulu). Pasireotīdam ir izteikti augsta spēja saistīties ar četriem no pieciem somatostatīna receptoriem.

2. tabula Somatostatīna (SRIF-14), pasireotīda, oktreotīda un lanreotīda saistīšanās afinitāte ar pieciem somatostatīna receptoru apakštipiem (1.–5. SSTR)

Viela	1. SSTR	2. SSTR	3. SSTR	4. SSTR	5. SSTR
Somatostatīns (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasireotīds	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1 000	0,16±0,01
Oktreotīds	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1 000	6,3±1,0
Lanreotīds	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Rādītāji ir vidējā ±SN no IC₅₀ vērtības, kas izteikta ar nmol/l.

Farmakodinamiskā iedarbība

Somatostatīna receptori ir atrodamī daudzos audos, īpaši neiroendokrīnajos audzējos, kuros spēcīgi izdalās hormoni, tostarp AKTH Kušinga slimības gadījumā.

In vitro pētījumos ir pierādīts, ka Kušinga slimības pacientu kortikotropā audzēja šūnās tiek konstatēta spēcīga 5. SSRT darbība, savukārt citu receptoru apakštipu darbība nav izteikta vai tā ir izteikta vājākā līmenī. Pasireotīds saistās ar četriem no pieciem SSRT, tos aktivējot, bet īpaši ar 5. SSRT AKTH veidojošu adenomu kortikotropo audzēju šūnās, izraisot AKTH izdalīšanās nomākšanu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Signifor dažādu devu līmeņu lietošanas drošuma un efektivitātes novērtēšanai 12 mēnešu ilgā ārstēšanā pacientiem ar pastāvīgu vai atkārtotu Kušinga slimību vai *de novo* pacientiem, kuriem nav indicēta ķirurģiska iejaukšanās vai kuri ir atteikušies no tās, tika veikts III fāzes daudzcentru randomizēts pētījums.

Pētījumā tika iekļauti 162 pacienti ar sākuma stadijas rādītāju $BKU > 1,5 \times ANR$ un randomizēti ar koeficientu 1:1, lai divas reizes dienā subkutāni saņemtu Signifor 0,6 mg vai 0,9 mg devu. Pēc trīs mēnešu ārstēšanas pacienti ar vidējo 24 stundu $BKU \leq 2 \times ANR$ rādītāju un zemāku vai vienādu ar sākuma stadijas rādītāju turpināja maskētu ārstēšanu, lietojot randomizētu devu 6 mēnešus. Pacientu, kuru rādītāji neatbilda kritērijiem, ārstēšana tika turpināta atklāti un to deva tika palielināta pa 0,3 mg divas reizes dienā. Pēc sākotnējo 6 mēnešu dalības pētījumā pacienti tika iekļauti 6 mēnešu ilgā atvērtas ārstēšanas kursā. Ja atbildes reakcija netika iegūta pēc 6 mēnešu ārstēšanas vai, ja atbildes reakcijas rādītāji netika saglabāti atvērtās ārstēšanas laikā, devu varēja palielināt pa 0,3 mg divas reizes dienā. Pētījuma laikā zāļu nepanesamības dēļ deva jebkurā brīdī varēja tikt samazināta pa 0,3 mg divas reizes dienā.

Primārās efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu attiecība katrā grupā, kuriem pēc 6 mēnešu ārstēšanas tika iegūta vidējā 24 stundu BKU līmeņa normalizēšanās ($BKU \leq ANR$) un kuriem šajā laikā netika palielināta deva (attiecībā pret randomizēto devu). Sekundārajos efektivitātes mērķa kritērijos tika iekļautas, cita starpā, izmaiņas no sākotnējās stadijas rādītājiem šādos kritērijos: 24 stundu BKU , plazmas AKTH līmenis, kortizola līmenis serumā un Kušinga slimības klīniskās pazīmes un simptomi. Visas analīzes tika veiktas, ņemot vērā randomizētās devas grupas.

Sākuma stadijas demogrāfiskie rādītāji abu randomizēto devu grupās bija labi sabalansēti un atbilda slimības epidemioloģijai. Pacientu vidējais vecums bija aptuveni 40 gadi, un vairums (77,8%) bija sievietes. Vairumam pacientu (83,3%) bija pastāvīga vai atkārtota Kušinga slimība, un dažiem no pacientiem ($\leq 5\%$) abās terapijas grupās iepriekš bija veikta hipofīzes apstarošana.

Sākuma stadijas rādītāji abu randomizēto devu grupās bija labi sabalansēti, izņemot atzīmētās atšķirības sākuma stadijas 24 stundu BKU vidējos rādītājos (1 156 nmol/24 st. grupā, kas saņēma 0,6 mg devu divas reizes dienā un 782 nmol/24 st. grupā, kas saņēma 0,9 mg devu divas reizes dienā; ņemot vērā normāla rādītāja diapazonu 30-145 nmol/24 st.).

Rezultāti

Pēc 6 mēnešu ārstēšanas vidējā BKU līmeņa normalizēšanās tika novērota 14,6% (95% TI 7,0-22,3) un 26,3% (95% TI 16,6-35,9) pacientu, kas tika randomizēti attiecīgi pasireotīda 0,6 mg un 0,9 mg devas lietošanai divas reizes dienā. Pētījuma primārās efektivitātes mērķis tika sasniegts pacientu grupā, kas saņēma 0,9 mg devu divas reizes dienā, jo zemākā 95% TI robeža bija lielāka nekā iepriekš noteiktais 15% ierobežojums. Pacientu grupā, kas saņēma 0,9 mg devu, atbildes reakcijas rādītāji izrādījās augstāki pacientiem ar zemāku vidējo BKU rādītāju sākuma stadijā. Pacientu ar atbildes reakciju koeficients pēc 12 mēnešu ārstēšanas salīdzinājumā ar rādītājiem pēc 6 mēnešu ārstēšanas bija 13,4% un 25,0% attiecīgi grupās, kas lietoja 0,6 mg un 0,9 mg devas divas reizes dienā.

Tika veikta atbalstoša efektivitātes analīze, kurā pacienti tālāk tika sadalīti 3 atbildes reakcijas

katgorijās, neņemot vērā devas palielināšanu pēc 3 terapijas mēnešiem: pilnīgi kontrolētā (BKU $\leq 1,0 \times \text{ANR}$), daļēji kontrolētā (BKU $> 1,0 \times \text{ANR}$, taču ar BKU samazināšanos $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākuma stadijas rādītāju) vai nekontrolētā kategorijā (BKU samazināšanās $< 50\%$). Kopējā pacientu daļa no randomizētajiem pacientiem ar pilnīgi vai daļēji kontrolētu vidējo BKU pēc 6 mēnešu ārstēšanas 0,6 mg un 0,9 mg devu grupās bija attiecīgi 34% un 41%. Paredzams (90%), ka pacientiem, kas pēc 1 un 2 mēnešiem tika iekļauti nekontrolētajā kategorijā, šī kategorija nemainīsies arī pēc 6 un 12 ārstēšanas mēnešiem.

Abās devu grupās Signifor lietošana pēc 1 ārstēšanas mēneša izraisīja vidējā BKU rādītāja samazināšanos, kas laika gaitā saglabājās.

Tika konstatēti arī vidējā un vidēji aritmētiskā BKU līmeņa kopējo izmaiņu procentuālo vērtību pazemināšanās rādītāji pēc 6 un 12 mēnešiem salīdzinājumā ar sākuma stadijas rādītājiem (skatīt 3. tabulu). Katrā devas grupā tika novērota plazmas AKTH līmeņa pazemināšanās katrā no kontroles mērījumu laika punktiem.

3. tabula Procentuālās izmaiņas vidējā un vidēji aritmētiskā BKU līmeņa rādītājos katrā randomizētās devas grupā pēc 6 un 12 mēnešiem salīdzinājumā ar sākuma stadijas rādītājiem

		Pasireotīds 0,6 mg devas divas reizes dienā % izmaiņas (n)	Pasireotīds 0,9 mg devas divas reizes dienā % izmaiņas (n)
Vidējās BKU līmeņa izmaiņas (% no sākuma stadijas rādītājiem)	Pēc 6 mēnešiem	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	Pēc 12 mēnešiem	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Vidējās aritmētiskās BKU līmeņa izmaiņas (% no sākuma stadijas rādītājiem)	Pēc 6 mēnešiem	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	Pēc 12 mēnešiem	-67,6 (37)	-62,4 (35)

* Iekļauj viena pacienta datus, kura gadījumā rezultātu procentuālās izmaiņas no sākuma stadijas ar rādītāju +542,2% bija ievērojama novirze no normas.

Abās grupās pēc 6 mēnešiem tika novērots pašreizējā sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena, ķermeņa masas indeksa (KMI) un kopējā holesterīna līmeņa asinīs rādītāja pazemināšanās. Tika novērots, ka kopumā šie rādītāji pazeminās pacientiem ar pilnīgu vai daļēju vidējā BKU kontroli, tomēr ievērojamāka šo rādītāju pazemināšanās bija pacientiem ar normalizētu BKU. Līdzīgas pazīmes tika konstatētas arī pēc 12 mēnešiem.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Signifor visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar no hipofīzes atkarīgu Kušinga slimību, AKTH pārprodukciju hipofīzē un no hipofīzes atkarīgu hiperadrenokorticismu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Veseliem brīvprātīgajiem pasireotīds ātri absorbējas un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 0,25-0,5 st. Pēc vienreizējas un vairāku devu lietošanas C_{max} un AUC ir aptuveni proporcionāla devai.

Pētījumi pasireotīda biopieejamības novērtēšanai cilvēkiem nav veikti.

Izkliede

Veseliem brīvprātīgajiem pasireotīds tiek plaši izkliedēts ar lielu šķietamo izkļēdes tilpumu ($V_z/F > 100$ litri). Izkļēde asins šūnu un plazmas starpā ir neatkarīga no koncentrācijas un uzrāda, ka pasireotīds galvenokārt atrodams plazmā (91%). Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir mērena (88%) un neatkarīga no koncentrācijas.

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, pasireotīds ir P-gp (P-glikoproteīna) izdalīšanās transportvielas substrāts. Pamatojoties uz *in vitro* datiem, pasireotīds nav krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein* — BCRP) izdalīšanās transportvielas vai organisko katjonu transportvielu 1 (OKT1), organisko anjonu transportējošo polipeptīdu (OATP) 1B1, 1B3 vai 2B1 substrāts. Terapeitiskās devas līmenī pasireotīds nav arī UGT1A1, OATP, 1B1 vai 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 un BSEP inhibitors.

Biotransformācija

Pasireotīds ir metaboliski izteikti stabils, bet *in vitro* dati pierāda, ka pasireotīds nav CYP450 galveno enzīmu substrāts, inhibitors vai induktors. Veseliem brīvprātīgajiem pasireotīds galvenokārt atrodams neizmainītā veidā plazmā, urīnā un izkārnījumos.

Eliminācija

Pasireotīda eliminācija notiek galvenokārt ar aknu klīrensa (žults ekskrecijas) palīdzību, un neliela daļa tiek izvadīta caur nierēm. Absorbcijas, izkļēdes, ekskrecijas un metabolisma pētījumā cilvēkiem pēc zāļu lietošanas $55,9 \pm 6,63\%$ no radioaktīvās devas tika izvadīti pirmajās 10 dienās, tostarp $48,3 \pm 8,16\%$ no radioaktivitātes tika izvadīti ar izkārnījumiem un $7,63 \pm 2,03\%$ ar urīnu.

Pasireotīds demonstrē zemas klīrensa īpašības ($KL/F \sim 7,6$ litri/st. veseliem brīvprātīgajiem un $\sim 3,8$ litri/st. Kušinga slimības pacientiem). Pamatojoties uz AUC akumulācijas rādītājiem, aprēķinātais efektīvais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2,eff}$) veseliem brīvprātīgajiem bija aptuveni 12 stundas.

Linearitāte un laiku ietekmējošie faktori

Kušinga slimības pacientiem pasireotīds devas diapazonā 0,3 mg līdz 1,2 mg, lietojot divas reizes dienā, demonstrē lineārās un no laika neatkarīgas farmakokinētiskas īpašības. Populācijas farmakokinētisko īpašību analīze liecina, ka ņemot vērā C_{max} un AUC rādītājus, Kušinga slimības pacientiem 90% no līdzsvara stāvokļa tiek sasniegti aptuveni pēc attiecīgi 1,5 un 15 dienām.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Pētījumi pediatriem pacientiem nav veikti.

Pacienti ar nieru mazspēju

Cilvēkiem nieru klīrensam ir neliela nozīme pasireotīda eliminācijā. Klīniskos pētījumos vienreizējas subkutānas 900 μg pasireotīda devas lietošanai personām ar nieru darbības traucējumiem, vieglas, vidēji smagas un smagas pākāpes nieru darbības traucējumiem, vai nieru mazspēju beigu stadijā (NMBS) nebija nozīmīga ietekme uz kopējo pasireotīda iedarbību plazmā. Nesaistītā pasireotīda iedarbība ($AUC_{inf,u}$) plazmā bija palielināta personām ar nieru darbības traucējumiem (viegli: 33%, vidēji smagi: 25%, smagi: 99%, NMBS: 143%), salīdzinot ar kontroles personām.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Klīniskajā pētījumā, piedaloties pētāmajām personām ar aknu darbības traucējumiem (A, B un C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), statistiski nozīmīgas atšķirības tika konstatētas pētāmajām personām ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (B un C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Pētāmajām personām ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem AUC_{inf} attiecīgi palielinājās par 60% un 79%, C_{max} palielinājās par 67% un 69%, bet KL/F samazinājās par 37% un

44%.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadiem)

Populācijas farmakokinētisko īpašību analīzē tika konstatēts, ka kovariante Kušinga slimības pacientiem ir vecums. Palielinoties vecumam, tiek novērots samazināts kopējais ķermeņa klīrenss un palielināta farmakokinētisko īpašību iedarbība. Pētītajā vecuma diapazonā no 18 līdz 73 gadiem ir paredzams, ka pēc vienas devas lietošanas laukums zem līknes līdzsvara stāvoklī 12 stundu intervālā (AUC_{ss}) būs 86% līdz 111% no tā, kas raksturīgs 41 gadu vecam pacientam. Šī novirze ir mērena, un, ņemot vērā plašo pacientu vecuma diapazonu, kurā iedarbība tika konstatēta, tās nozīme uzskatāma par nelielu.

Dati par Kušinga slimības pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, ir ierobežoti, tomēr tie neliecina par būtiskām klīniskām atšķirībām drošuma un efektivitātes ziņā, salīdzinot ar gados jaunākiem pacientiem.

Demogrāfiskie dati

Signifor populācijas farmakokinētisko īpašību analīzes liecina, ka farmakokinētiskos rādītājus neietekmē pacientu rase un dzimums.

Populācijas farmakokinētisko īpašību analīzē tika konstatēts, ka kovariante Kušinga slimības pacientiem ir ķermeņa masa. Ķermeņa masas 60-100 kg diapazonā paredzamā AUC_{ss} rādītāju samazināšanās, attiecīgi palielinoties pacienta ķermeņa masai, ir aptuveni 27%, kas ir uzskatāma par mērenu un kurai ir neliela klīniskā nozīmība.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie drošuma dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Vairums atkārtotos toksicitātes pētījumos konstatēto atradņu bija atgriezeniskas un attiecināmas uz pasireotīda farmakoloģiju. Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamo. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

In vitro un *in vivo* analīzēs pasireotīdam netika konstatēta genotoksicitāte.

Kancerogenitātes pētījumos, kas tika veikti ar žurkām un transgēnām pelēm, netika konstatēta iespējamā kancerogenitāte.

Pasireotīda lietošana neietekmē žurku tēviņu fertilitāti, taču, kā jau bija paredzams, ņemot vērā pasireotīda farmakoloģiskās īpašības, žurku mātiņēm konstatēja patoloģisku pārošanās ciklu vai tā traucējumus, kā arī samazinātu dzelteno ķermeņu un implantācijas vietu skaitu. Embriju toksicitāte tika konstatēta žurkām un trušiem, lietojot devas, kas izraisīja reproduktīvo toksicitāti, taču netika noteikta iespējama teratogenitāte. Pirmsdzemdību un pēcdzemdību pētījumos ar žurkām netika konstatēta pasireotīda iedarbība uz dzemdībām, taču jaundzimušajiem izraisīja vieglu auss gliemenes atdalīšanās atpalicību, kā arī samazinātu ķermeņa masu.

Pieejamie dati par toksicitāti dzīvniekiem apliecina, ka pasireotīds izdalās pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
Vīnskābe
Nātrija hidroksīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsaina, I klases stikla ampula ar vienu laušanas punktu, kas satur 1 ml šķīduma.

Katra ampula ir iepakota kartona kārbīnā, kas ir ievietota kartona kastītē.

Iepakojumi satur 6 ampulas vai vairāku kastīšu iepakojumi satur 18 (3 x 6), 30 (5 x 6) vai 60 (10 x 6) ampulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Signifor šķīdumā injekcijām nedrīkst būt redzamu daļiņu, tam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Ja šķīdums nav dzidrs vai tas satur daļiņas, Signifor lietot nedrīkst.

Informāciju par norādījumiem par zāļu lietošanu skatīt lietošanas instrukcijas beigās sadaļā “Kā veikt Signifor injekciju”.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

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

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 24. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 18. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Signifor 20 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Signifor 30 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Signifor 40 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Signifor 60 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Signifor 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Viens flakons satur 10 mg pasireotīda (*Pasireotidum*), (pasireotīda pamoāta veidā).

Signifor 20 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Viens flakons satur 20 mg pasireotīda (*Pasireotidum*), (pasireotīda pamoāta veidā).

Signifor 30 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Viens flakons satur 30 mg pasireotīda (*Pasireotidum*), (pasireotīda pamoāta veidā).

Signifor 40 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Viens flakons satur 40 mg pasireotīda (*Pasireotidum*), (pasireotīda pamoāta veidā).

Signifor 60 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Viens flakons satur 60 mg pasireotīda (*Pasireotidum*), (pasireotīda pamoāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai (pulveris injekcijai).

Pulveris: gaiši dzeltens vai iedzeltens pulveris.

Šķīdinātājs: dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens vai gaiši brūns šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušu pacientu ar akromegāliju, kuriem nevar veikt ķirurģisku iejaukšanos, vai kas nav bijusi ārstējoša, un kuriem stāvoklis netiek pietiekami kontrolēts ar citiem somatostatīna analogiem, ārstēšanai.

Pieaugušu pacientu ar Kušinga slimību, kuriem nevar veikt ķirurģisku iejaukšanos vai kuriem ķirurģiska iejaukšanās nav izdevusies, ārstēšanai.

60 mg stiprums paredzēts tikai akromegālijas ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Akromegālija

Ieteicamā Signifor sākuma deva akromegālijas ārstēšanai ir 40 mg pasireotīda ik pēc 4 nedēļām.

Pacientiem, kuriem pēc 3 mēnešus ilgas ārstēšanas ar 40 mg Signifor devām netiek pilnībā kontrolēts augšanas hormona (GH) un/vai insulīnam līdzīgā augšanas hormona (IGF-1) līmenis, šo devu var palielināt ne vairāk kā līdz 60 mg.

Iespējamo nevēlamo blakusparādību vai pārāk izteiktas terapijas izraisītas atbildreakcijas (ja IGF-1 līmenis ir zem normas robežas) novēršanai var būt uz laiku jāsamazina Signifor deva. Devu var samazināt vai nu īslaicīgi, vai pastāvīgi.

Kušinga slimība

Ieteicamā Signifor sākuma deva Kušinga slimības ārstēšanai ir 10 mg pasireotīda dziļas intramuskulāras injekcijas veidā ik pēc 4 nedēļām.

Pēc pirmā ārstēšanas mēneša un periodiski pēc tam jānovērtē pacienta klīniskais ieguvums. Devu var titrēt ik pēc 2 līdz 4 mēnešiem, ņemot vērā atbildes reakciju un panesamību. Maksimālā Signifor deva Kušinga slimības gadījumā ir 40 mg ik pēc 4 nedēļām. Pacientiem, kuriem, lietojot augstāko panesamo devu, nav klīniskā ieguvuma, jāapsver zāļu lietošanas pārtraukšana.

Var būt nepieciešama devas samazināšana, pārtraukšana vai Signifor lietošanas izbeigšana, lai kontrolētu iespējamās nevēlamās blakusparādības vai pārmērīgu atbildes reakciju uz ārstēšanu (kortizola līmenis < normas apakšējo robežu).

Subkutānas ievadīšanas maiņa uz intramuskulāru Kušinga slimības gadījumā

Klīniskie dati par subkutānas ievadīšanas maiņu uz intramuskulāru pasireotīda ievadīšanu nav pieejami. Ja šāda maiņa ir nepieciešama, ieteicamā sākuma deva Kušinga slimības ārstēšanai ir 10 mg pasireotīda dziļas intramuskulāras injekcijas veidā ik pēc 4 nedēļām. Jāuzrauga pacienta atbildes reakcija un panesamība, un var būt nepieciešama devas tālāka pielāgošana.

Izlaista deva

Ja Signifor deva ir izlaista, izlaistā injekcija jāveic pēc iespējas ātrāk. Nākošā deva jāieplāno 4 nedēļas pēc injekcijas veikšanas, lai atjaunotu zāļu lietošanu normālo shēmu – viena deva ik pēc 4 nedēļām.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥65 gadiem)

Dati par Signifor lietošanu pacientiem pēc 65 gadu vecuma ir ierobežoti, tomēr nav pierādījumu, kas liecinātu par to, ka gados vecākiem pacientiem ir jāpielāgo deva (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Akromegālija: pacientiem ar akromegāliju un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ieteicamā sākuma deva ir 20 mg ik pēc 4 nedēļām, un maksimālā ieteicama deva šiem pacientiem ir 40 mg ik pēc 4 nedēļām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Kušinga slimība: pacientiem ar Kušinga slimību un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ieteicamā sākuma deva ir 10 mg ik pēc 4 nedēļām, un maksimālā ieteicama deva šiem pacientiem ir 20 mg ik pēc 4 nedēļām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) lietot Signifor nav atļauts (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Signifor drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Signifor jāievada dziļas intramuskulāras injekcijas veidā, un tas ir jādara apmācītam veselības aprūpes speciālistam. Signifor suspensiju ir atļauts sagatavot tikai tieši pirms ievadīšanas.

Atkārtotu intramuskulāru injekciju vietas ir jāmaina, pārmaiņus injicējot kreisās un labās puses gluteālajā muskulī.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smagi aknu darbības traucējumi (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Glikozes metabolisms

Ar pasireotīdu ārstētiem veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem bieži tika ziņots par glikozes līmeņa izmaiņām asinīs. Pētāmajām personām, kas piedalījās klīniskajos pētījumos ar pasireotīdu, tika novērota hiperglikēmija, retāk — hipoglikēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Slimniekiem radusies hiperglikēmija parasti reaģēja uz pretdiabēta terapiju. Klīnisko pētījumu laikā lietojot pasireotīdu, gadījumi, kad hiperglikēmijas dēļ tika samazināta deva vai pārtraukta zāļu lietošana, bija reti.

Hiperglikēmijas attīstība visticamāk ir saistīta ar insulīna un inkretīna hormonu (piemēram, glikagonam līdzīgā peptīda 1 [GLP-1] un no glikozes atkarīgā insulīnotropiskā polipeptīda [GIP]) izdalīšanās samazināšanos.

Pirms ārstēšanas ar pasireotīdu sākšanas jānosaka glikēmiskais stāvoklis (glikozes līmenis tukšā dūšā (*fasting plasma glucose*)/hemoglobīns A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]). Ārstēšanas laikā ir jāveic FPG/HbA_{1c} kontrole, ievērojot noteiktās vadlīnijas. Glikozes līmeņa asinīs un/vai FPG novērtēšanas paškontrolē ir jāveic reizi nedēļā terapijas pirmajos trīs mēnešos un turpmāk periodiski klīniski piemērotā veidā, kā arī pirmajās četrās līdz sešās nedēļās pēc jebkādas devas palielināšanas. Turklāt, 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām jāveic FPG kontrole, un 3 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jāveic HbA_{1c} kontrole.

Saskaņā ar apstiprinātām vadlīnijām hiperglikēmijas ārstēšanā, ja ar Signifor ārstētiem pacientiem attīstās hiperglikēmija, ir ieteicams sākt vai koriģēt pretdiabēta terapiju. Ja, neskatoties uz atbilstošu medicīnisko uzraudzību, turpinās nekontrolējama hiperglikēmija, Signifor deva ir jāsamazina vai ārstēšana ar to jāpārtrauc (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas periodā Signifor pacientiem ar diabētu anamnēzē vai bez tā ir bijuši ketoacidozes gadījumi. Pacientiem, kuriem ir simptomi, kas atbilst smagai metaboliskai acidozei, jānovērtē ketoacidoze neatkarīgi no diabēta vēstures.

Pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli (saņemot pretdiabēta terapiju, kas noteikta pēc HbA_{1c} koncentrācijas vērtības >8%) diabēta vadībai un kontrolei jānotiek pastiprināti pirms ārstēšanas ar pasireotīdu uzsākšanas un tās laikā.

Aknu darbības pārbaudes

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar pasireotīdu, bieži tika novērota viegla, pārejoša aminotransferāžu aktivitātes paaugstināšanās asinīs. Retos gadījumos tika ziņots arī par vienlaicīgu alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanos, vairāk kā 3 reizes pārsniedzot augšējo normas robežu (ANR), un bilirubīna līmeņa paaugstināšanos, vairāk kā 2 reizes pārsniedzot ANR (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu darbības pārbaude ieteicama gan pirms ārstēšanas ar intramuskulāri ievadītu pasireotīdu, gan ārstēšanas pirmajā līdz trešajā nedēļā un pēc tam reizi mēnesī pirmajos trijos mēnešos. Pēc tam aknu darbības pārbaudes jāveic tā, kā tas ir klīniski paredzēts.

Pacientiem, kuriem paaugstinās transamināžu līmenis, bieži jākontrolē aknu darbība, līdz rādītāji ir tādi paši kā pirms ārstēšanas. Ja pacientam attīstās dzelte vai citi simptomi, kas liecina par klīniski nozīmīgiem aknu darbības traucējumiem, vai gadījumā, ja ir pastāvīgi paaugstināts ASAT (aspartātaaminotransferāzes) vai ALAT līmenis, 5 vai vairāk reizes pārsniedzot ANR, vai ja vienlaicīgi paaugstinās ALAT vai ASAT līmenis, vairāk kā 3 reizes pārsniedzot ANR, un paaugstinās bilirubīna līmenis, vairāk kā 2 reizes pārsniedzot ANR, tad ārstēšana ar pasireotīdu jāpārtrauc. Pārtraucot ārstēšanu ar pasireotīdu, pacienti ir jānovēro līdz brīdim, kamēr simptomi izzūd. Ja ir aizdomas, ka aknu darbības traucējumi var būt saistīti ar pasireotīda lietošanu, terapiju nedrīkst atsākt.

Ar kardiovaskulāro sistēmu saistīti gadījumi

Ir saņemti ziņojumi par bradikardiju saistībā ar pasireotīda lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar sirds slimību un/vai bradikardijas riska faktoriem, piemēram, klīniski nozīmīga bradikardija vai akūts miokarda infarkts anamnēzē, augstas pakāpes sirds blokāde, sastrēguma sirds mazspēja (III vai IV klase pēc NYHA klasifikācijas), nestabila stenokardija, ilgstoša kambaru tahikardija, kambaru fibrilācija, ir ieteicams veikt rūpīgu novērošanu. Var būt nepieciešama tādu zāļu devu pielāgošana, kā, piemēram, bēta blokatori, kalcija kanālu blokatori, vai zāles, kas regulē elektrolītu līdzsvaru (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Divos īpašajos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem, kam zāles tika ievadītas subkutāni, ir pierādīts, ka pasireotīda lietošana pagarina EKG QT intervālu. Šīs pagarināšanās klīniskā nozīme nav zināma. III fāzes pētījumos ar akromegālijas slimniekiem, kam intramuskulāri tika ievadīts pasireotīds vai kā aktīvie salīdzināmie līdzekļi pārbaudītie somatostatīna analogi, netika atklātas nekādas klīniski nozīmīgas QT intervāla pagarināšanās gadījumu sastopamības atšķirības. Visos gadījumos QT intervāla novirzes bija pārejošas un izzuda bez terapeitiskas iejaukšanās.

Nevienā pasireotīda klīniskajā pētījumā nav novēroti *torsades de pointes* gadījumi.

Pasireotīds jālieto piesardzīgi un rūpīgi jāizvērtē ieguvumi un risks pacientiem, kuriem ir ievērojams QT intervāla pagarināšanās attīstības risks, piemēram:

- pacientiem ar iedzimtu QT intervāla pagarināšanās sindromu;
- pacientiem ar nekontrolējamiem vai klīniski nozīmīgiem sirds darbības traucējumiem, tai skaitā nesen pārciestu miokarda infarktu, sastrēguma sirds mazspēju, nestabilu stenokardiju vai klīniski nozīmīgu bradikardiju;
- pacientiem, kuri lieto antiaritmiskas zāles vai citas vielas, kas zināmas kā QT intervāla pagarinātāji (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- pacientiem ar hipokaliēmiju un/vai hipomagnēmiju.

Pirms sākt ārstēšanu, ieteicams pierakstīt sākotnējo EKG. 21 dienas garumā pēc terapijas sākšanas un vēlāk atbilstoši klīniskām indikācijām ieteicams kontrolēt zāļu ietekmi uz QTc intervālu. Pirms Signifor lietošanas jāveic hipokaliēmijas un/vai hipomagnēmijas koriģēšana, un ārstēšanas laikā nepieciešama periodiska kontrole.

Hipokorticismisms

Pacientiem, kurus ārstē ar Signifor, AKTH (adrenokortikotropā hormona) sekrēcijas nomākums var izraisīt hipokorticismu. Tāpēc ir nepieciešams kontrolēt un informēt pacientus par pazīmēm un

simptomiem, kas saistīti ar hipokorticismu attīstību (piemēram, vājums, nogurums, anoreksija, slikta dūša, vemšana, hipotensija, hiperkaliēmija, hiponatriēmija, hipoglikēmija). Diagnosticēta hipokorticismu gadījumā var būt nepieciešama pagaidu eksogēno steroīdu (glikokortikoidu) aizvietošanas terapija un/vai Signifor devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Pēkšņa kortizola līmeņa samazināšanās var būt saistīta ar balto asins šūnu skaita samazināšanos.

Ar žultspūsli saistīti gadījumi

Holelitiāze (žultsakmeņi) ir ar somatostatīnu analogu lietošanu saistīta, izplatīta nevēlama blakusparādība, un klīniskajos pētījumos ar pasireotīdu bieži ir saņemti ziņojumi par šādiem gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā ir bijuši holangīta gadījumi pacientiem, kuri lieto Signifor, par kuriem vairumā gadījumu ziņots kā par žultsakmeņu komplikāciju. Tādēļ ir ieteicams pirms Signifor terapijas sākšanas un tās laikā 6 līdz 12 mēnešu intervālā veikt ultraskaņas izmeklējumus. Ar Signifor ārstētiem pacientiem žultsakmeņu klātbūtne kopumā ir asimptomātiska. Simptomātiska žultsakmeņu ārstēšana ir jāveic saskaņā ar klīnisko praksi.

Hipofīzes hormoni

Tā kā pasireotīda farmakoloģiskā aktivitāte imitē somatostatīna aktivitāti, nevar izslēgt citu hipofīzes hormonu, kas nav GH un/vai IGF-1 pacientiem ar akromegāliju un AKTH/kortizola pacientiem ar Kušinga slimību, nomākšanu. Tāpēc pirms Signifor terapijas sākšanas un periodiski tās laikā būtu nepieciešama hipofīzes funkcijas kontrolēšana (piemēram, TSH/brīvā T₄ un AKTH/kortizola) klīniski piemērotā veidā.

Ietekme uz sieviešu fertilitāti

Terapeitiskais efekts, ko rada augšanas hormona (GH) līmeņa pazemināšanās un insulīnam līdzīgā augšanas faktora-1 (IGF-1) koncentrācijas normalizēšanās pacientēm ar akromegāliju un kortizola līmeņa serumā samazināšanās vai normalizēšanās pacientēm ar Kušinga slimību, var atjaunot fertilitāti. Pacientēm reproduktīvā vecumā jāiesaka Signifor lietošanas laikā pēc nepieciešamības izmantot piemērotu kontracepcijas metodi (skatīt 4.6 apakšpunktu).

Koagulācijas traucējumi

Pacienti ar ievērojami pagarinātu protrombīna laiku (PT) un daļējo tromboplastīna laiku (PTT), kā arī pacienti, kuri saņēma kumarīna vai heparīna atvasinājumu tipa antikoagulantus, tika izslēgti no pasireotīda klīniskajiem pētījumiem, jo nav noteikts zāļu un šo antikoagulantu lietošanas drošums. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas kumarīna vai heparīna atvasinājumu un intramuskulāru injekciju veidā ievadāma Signifor lietošanas, pacienti regulāri jākontrolē attiecībā uz koagulāciju raksturojošo parametru (PT un PTT) izmaiņām, un ir atbilstoši jāpielāgo antikoagulanta deva.

Nieru darbības traucējumi

Palielinātās nesaistītā zāļu daudzuma iedarbības dēļ Signifor piesardzīgi jālieto pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru mazspēju beigu stadijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošs”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Paredzamā farmakokinētiskā mijiedarbība, kas izraisa ietekmi uz pasireotīdu.

Zāļu mijiedarbības pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika pārbaudīta P-gp inhibitora verapamila ietekme uz subkutāni ievadīta pasireotīda farmakokinētiku. Netika novērotas izmaiņas pasireotīda farmakokinētikā (iedarbības biežums vai pakāpe).

Citu zāļu ietekmes izraisīta paredzamā farmakokinētiskā mijiedarbība

Pasireotīds var samazināt relatīvo ciklosporīna biopieejamību. Lietojot pasireotīdu vienlaicīgi ar ciklosporīnu, lai saglabātu terapeitisko līmeni, var būt nepieciešams veikt ciklosporīna devas koriģēšanu.

Paredzamā farmakodinamiskā mijiedarbība

QT intervālu pagarināšanas zāles

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem QT intervālu pagarināšanas zāles, piemēram, Ia klases antiaritmiskos līdzekļus (t.i., hinidīnu, prokainamīdu, dizopiramīdu), III klases antiaritmiskos līdzekļus (t.i., amiodaronu, dronedaronu, sotalolu, dofetilīdu, ibutilīdu), noteiktus antibakteriālos līdzekļus (intravenozas eritromicīna, pentamidīna injekcijas, klaritromicīnu, moksifloksacīnu), noteiktus antipsihotiskos līdzekļus (t.i., hlorpromazīnu, tioridazīnu, flufenazīnu, pimoziīdu, haloperidolu, tiapriīdu, amisulprīdu, sertindolu, metadonu), noteiktus antihistamīnus (t.i., terfenadīnu, astemizolu, mizolastīnu), zāles malārijas ārstēšanai (t.i., hlorohīnu, halofantrīnu, lumefantrīnu), noteiktus pretsēnīšu preparātus (ketokonazolu, izņemot šampūna veidā), pasireotīda lietošanā ir jāievēro piesardzība (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Zāles bradikardijas ārstēšanai

Pacientiem, kuri saņem pasireotīdu kopā ar zālēm bradikardijas ārstēšanai, piemēram, bēta blokatorus (t.i. metoprololu, karteololu, propranololu, sotalolu), acetilholīnesterāzes inhibitorus (t.i., rivastigmīnu, fizostigmīnu), noteiktus kalcija kanālu blokatorus (t.i., verapamilu, diltiazēmu, bepridilu), noteiktus antiaritmiskos līdzekļus, īpaši ārstēšanas sākumā, ir jāveic klīniska sirdsdarbības ritma kontrole (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Insulīns un zāles cukura diabēta ārstēšanai

Ja pasireotīds tiek lietots kopā ar insulīnu un zālēm cukura diabēta ārstēšanai, var būt nepieciešama insulīna un zāļu cukura diabēta ārstēšanai (t.i. metformīna, liraglutīda, vildagliptīna, nateglinīda) devas pielāgošana (samazināšana vai palielināšana) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par pasireotīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Ar dzīvniekiem veiktos pētījumos, kuru laikā pasireotīds tika ievadīts subkutāni, ir novērota toksiska ietekme uz reproduktivitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pasireotīdu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pasireotīds izdalās cilvēka pienā. Pieejamie dati liecina, ka žurkām pēc subkutānas pasireotīda ievadīšanas tas izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Terapijas laikā ar Signifor barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pētījumos ar žurkām ir pierādīts, ka pēc subkutānas pasireotīda ievadīšanas tas ietekmē mātišu reproduktivitātes rādītājus (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šo efektu klīniskā nozīme cilvēkiem nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Signifor var būt maza ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja ārstēšanas ar Signifor laikā pacientiem attīstās nogurums, reibonis vai galvassāpes, viņi jābrīdina būt uzmanīgiem, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Intramuskulāri ievadīta pasireotīda drošuma īpašības atbilst somatostatīna analogu grupas zāļu drošuma īpašībām, izņemot smagāku un biežāk novērojamu hiperglikēmiju pēc intramuskulāras pasireotīda ievadīšanas. Drošuma profils pasireotīdam, lietojot intramuskulāri, akromegālijas un Kušinga slimības gadījumā bija lielā mērā līdzīgs.

Akromegālija

Drošuma vērtējums akromegālijas gadījumā ir sagatavots, ņemot vērā datus, kas I, II un III fāzes pētījumos ir iegūti par 491 slimnieku (419 pacientu pasireotīdu saņēma intramuskulāri, bet 72 pacienti pasireotīdu saņēma subkutāni). Saskaņā ar apvienotajiem III fāzes pētījumu C2305 un C2402 rezultātiem visbiežākās nevēlamās blakusparādības (novērotas vismaz vienam no katriem 10 pacientiem un norādītas biežuma secībā) bija caureja (visbiežāk novērota pētījumā C2305), žultsakmeņu veidošanās, hiperglikēmija (visbiežāk novērota pētījumā C2402) un cukura diabēts. 3. un 4. smaguma pakāpes blakusparādības saskaņā ar kopējo toksicitātes vērtēšanas sistēmu (CTC – *common toxicity criteria*) visbiežāk bija saistītas ar hiperglikēmiju.

Kušinga slimība

Drošuma vērtējums Kušinga slimības gadījumā ir sagatavots, ņemot vērā datus, kas iegūti par 150 slimniekiem III fāzes pētījumā G2304 (iedarbības ilguma mediāna 57 nedēļas). Slimniekus randomizēja attiecībā 1:1, lai saņemtu 10 mg vai 30 mg pasireotīda, ar iespēju titrējot palielināt devu līdz maksimālajai devai 40 mg ik pēc 28 dienām. Visbiežākās (incidence $\geq 1/10$) nevēlamās blakusparādības II fāzes pētījumā G2304 bija hiperglikēmija, caureja, žultsakmeņu veidošanās un cukura diabēts. Nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpei un biežumam bija tendence palielināties, lietojot lielāku – 30 mg sākuma devu, bet tas nebija attiecināms uz visām nevēlamām blakusparādībām.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības 1. tabulā ietver gadījumus, par kuriem ziņoja pivotālos pētījumos ar intramuskulāru zāļu formu pacientiem ar akromegāliju un Kušinga slimību. Blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) primārās sistēmas orgānu klasēm. Pa sistēmas orgānu klasēm blakusparādības sakārtotas biežuma kategorijās. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Sastopamības biežums tiek noteikts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula Nevēlamās blakusparādības (saskaņā ar ieteikto terminoloģiju), kas novērotas , ievadot pasireotīdu intramuskulāri

Orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija		
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Virsnieru dziedzeru mazspēja*		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperglikēmija, cukura diabēts	2. tipa diabēts, glikozes tolerances traucējumi, samazināta apetīte		Diabētiska ketoacidoze
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reiboņi		
Sirds funkcijas traucējumi		Sinusa bradikardija*, QT intervāla pagarināšanās		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja, slikta dūša, sāpes vēderā*	Vēdera pūšanās		Steatoreja Fēču krāsas izmaiņas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Žultsakmeņi	Holecistīts*, holestāze		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Alopēcija, nieze		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums*	Reakcijas injekcijas vietā*		
Izmeklējumi		Paaugstināts glikozētā hemoglobīna līmenis, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs, paaugstināts lipāzes līmenis	Paaugstināts amilāzes līmenis, pagarināts protrombīna laiks	

* Grupēti termini: virsnieru dziedzeru mazspēja ietver virsnieru dziedzeru mazspēju un kortizola līmeņa pazemināšanos asinīs. Sinusa bradikardija ietver lēnu sirdsdarbību un sinusa bradikardiju. Sāpes vēderā ietver sāpes vēderā un sāpes vēdera augšējā daļā. Reakcijas injekcijas vietā ietver sāpes injekcijas vietā, mezgliņu veidošanos injekcijas vietā, diskomforta sajūtu injekcijas vietā, hematomu injekcijas vietā, niezi injekcijas vietā, reakcijas injekcijas vietā, paaugstināta jutība injekcijas vietā un tūsku injekcijas vietā. Holecistīts ietver akūtu holecistītu un hronisku holecistītu. Nogurums ietver nogurumu un astēniju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Glikozes metabolisma traucējumi

Akromegālija

Divos III fāzes pētījumos pacientiem ar akromegāliju visbiežāk aprakstītā laboratorisko parametru 3./4. smaguma pakāpes novirze bija paaugstināts glikozes līmenis tukšā dūšā. Pētījumā C2305 pēc intramuskulāras pasireotīda vai oktreotīda lietošanas 3. smaguma pakāpes glikozes līmeņa paaugstināšanās tukšā dūšā ir novērota attiecīgi 9,7% un 0,6% akromegālijas slimnieku, un 4. smaguma pakāpes glikozes līmeņa paaugstināšanās ir novērota attiecīgi 0,6% un 0% akromegālijas slimnieku. Pētījumā C2402 pēc intramuskulāras 40 un 60 mg lielu pasireotīda devu lietošanas 3. smaguma pakāpes glikozes līmeņa paaugstināšanās tukšā dūšā ir novērota 14,3% un 17,7% akromegālijas slimnieku, bet aktīvās kontroles grupā tā netika novērota nevienam pacientam. Pēc tam, kad farmakoterapiju vēl nesaņēmušiem pacientiem pasireotīda deva tika palielināta līdz 60 mg, ir ziņots par diviem ar hiperglikēmiju saistītiem ārkārtas gadījumiem (diabētisku ketoacidozi un diabētisku hiperglikēmisku komu). Vienā gadījumā pacientam pirms pasireotīda lietošanas sākuma bija neārstēta hiperglikēmija un HbA_{1c} līmenis >8%, bet attiecīgi otram pacientam bija neārstēta hiperglikēmija un glikozes līmenis tukšā dūšā 359 mg/dl. Abos pētījumos vidējais FPG un HbA_{1c} līmenis maksimumu sasniedza pirmajos trijos pasireotīda intramuskulārās lietošanas mēnešos. Visiem iepriekš neārstētajiem intramuskulārās pasireotīda injekcijas saņēmušajiem pacientiem (pētījumā C2305) vidējā absolūtā FPG in HbA_{1c} līmeņa paaugstināšanās vairumā mērījumu bija līdzīga neatkarīgi no šo parametru sākotnējām vērtībām.

Hiperglikēmijas smaguma pakāpe un biežums, ko novēroja divos pivotālos pētījumos pacientiem ar akromegāliju, bija lielāks lietojot Signifor intramuskulāri, salīdzinot ar aktīvo kontroli (oktreotīda intramuskulāra lietošana vai lanreotīda dziļa zemādas injekcija). Divu pivotālo pētījumu apkopotajā analīzē kopējā, ar hiperglikēmiju saistīto nevēlamo blakusparādību incidence bija 58,6% (visas pakāpes) un 9,9% (3. un 4. CTC pakāpe) Signifor intramuskulārai lietošanai, salīdzinot ar 18,0% (visas pakāpes) un 1,1% (3. un 4. CTC pakāpe) aktīvai kontrolei. Pivotālā pētījumā pacientiem, kuru stāvoklis nav pietiekami kontrolēts ar citiem somatostatīna analogiem, ar pretidiabēta līdzekļiem iepriekš neārstētu pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem pētījuma laikā bija nepieciešams uzsākt pretidiabēta terapiju, bija 17,5% un 16,1% 40 mg un 60 mg Signifora grupās, salīdzinot ar 1,5% aktīvās kontroles grupā. Pivotālā pētījumā pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu, pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem pētījuma laikā bija nepieciešams uzsākt pretidiabēta terapiju, bija 36% Signifora grupā, salīdzinot ar aktīvās kontroles grupu.

Kušinga slimība

Pacientiem ar Kušinga slimību III fāzes pētījumā G2304 visbiežāk ziņotā 3. pakāpes CTC laboratorisko parametru novirze (14,7% pacientu) bija FPG līmeņa paaugstināšanās; par 4. pakāpes gadījumiem ziņojumu nebija. Vidējā HbA_{1c} līmeņa paaugstināšanās bija mazāk izteikta pacientiem ar normālu glikozes līmeni asinīs pētījuma sākumā, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir pirmsdiabēta stāvoklis vai diabēts. Vidējais FPG līmenis biežāk paaugstinājās ārstēšanas pirmajā mēnesī, nākošajos mēnešos novērojot pazemināšanos un stabilizāciju. FPG un HbA_{1c} līmeņa paaugstināšanās bija atkarīga no devas, un, pārtraucot lietot pasireotīdu intramuskulāri, rādījumu vērtības kopumā samazinājās, bet saglabājās augstākas par sākotnējām. Kopējā ar hiperglikēmiju saistīto nevēlamo blakusparādību biežums bija 75,3% (visas pakāpes) un 22,7% (3. CTC pakāpe). Nevēlamās blakusparādības – hiperglikēmija un cukura diabēts bija iemesls pētījuma pārtraukšanai attiecīgi 3 (2,0%) un 4 (2,7%) pacientiem.

Paaugstinātais glikozes līmenis tukšā dūšā un paaugstinātais HbA_{1c} līmenis, kas novērots pēc ārstēšanas ar intramuskulārām pasireotīda injekcijām, pēc tās pārtraukšanas ir atgriezenisks.

Ieteicams kontrolēt ar Signifor ārstēto pacientu glikozes līmeni asinīs (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Saistībā ar Signifor lietošanu bieži tika ziņots par kuņģa-zarnu trakta traucējumiem. Šīs reakcijas parasti nebija izteiktas, to novēršanai nebija vajadzīga iejaukšanās un, turpinot ārstēšanu, tās mazinājās. No akromegālijas pacientiem, salīdzinot ar iepriekš neārstētiem pacientiem, nepietiekami

kontrolētiem pacientiem retāk ir novēroti kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi.

Reakcijas injekcijas vietā

III fāzes pētījumos ir novērotas pārsvarā 1. un 2. smaguma pakāpes reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes vai diskomforta sajūta injekcijas vietā). Pirmajos trijos ārstēšanas mēnešos šādu gadījumu sastopamība bija lielāka. Akromegālijas pētījumos gadījumi pacientiem, kas tika ārstēti ar intramuskulārām pasireotīda vai oktreotīda injekcijām, bija līdzīgi, un, salīdzinājumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem, nepietiekami kontrolētiem pacientiem tie bija retāki.

QT intervāla pagarināšanās

Akromegālijas pētījumā C2305 pacientu daļa ar pirmreizēju nozīmīgu QT/QTc intervāla pagarināšanos pasireotīda intramuskulāro injekciju grupā un oktreotīda intramuskulāro injekciju grupā līdz pārejai uz citu grupu bija līdzīga, un tika novērotas tikai nedaudzas kopējai tendencei neatbilstošas vērtības. QTcF >480 ms ir aprakstīts trijiem pasireotīda intramuskulāro injekciju grupas pacientiem un diviem oktreotīda intramuskulāro injekciju grupas pacientiem, un sākotnējā QTcF intervāla pagarināšanās par vairāk nekā 60 ms ir aprakstīta diviem un vienam attiecīgās grupas pacientam. Pētījumā C2402 vienīgā kopējai tendencei izteikti neatbilstošā vērtība bija QTcF >480 ms vienam pacientam grupā, kas intramuskulāri saņēma 40 mg lielas devas. Kušinga slimības pētījumā G2304 Par QTcF >480 ms ziņoja 2 pacientiem. Nevienā no pivotālajiem pētījumiem nenovēroja QTcF intervālu >500 ms.

Aknu enzīmu līmenis

Ir saņemti ziņojumi par pārejoši paaugstinātu aknu enzīmu līmeni saistībā ar somatostatīnu analogu lietošanu, kā arī tas tika novērots veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem, kas klīniskajos pētījumos saņēma pasireotīdu. Paaugstinātie rādītāji lielākoties bija asimptomātiski, neizteikti un, turpinot ārstēšanu, atgriezeniski. Subkutāni ievadāmās zāļu formas lietošanas laikā ir novērota vienlaicīga ALAT līmeņa paaugstināšanās, tam 3 reizes pārsniedzot ANR, un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, tam 2 reizes pārsniedzot ANR, tomēr ar intramuskulārām pasireotīda injekcijām ārstētiem slimniekiem šāda parādība nav novērota. Visi novērotie vienlaicīgas paaugstināšanās gadījumi bija desmit dienu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas pacienti atveseļojās bez klīniskām komplikācijām un aknu darbības pārbaudes rezultāti atgriezās sākuma stāvoklī.

Pirms terapijas ar Signifor un tās laikā ir ieteicams klīniski piemērotā veidā veikt aknu enzīmu līmeņa kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aizkuņģa dziedzera enzīmu līmenis

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kas saņēma pasireotīdu, tika novērota asimptomātiska lipāzes un amilāzes līmeņa paaugstināšanās. Paaugstinātie rādītāji pārsvarā bija neizteikti un, turpinot ārstēšanu, atgriezeniski. Saistībā ar somatostatīna analogu lietošanu pankreatīts ir iespējama blakusparādība, kas rodas žultsakmeņu un akūta pankreatīta saistības dēļ.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā, izvērtējot pacienta klīnisko stāvokli, ir ieteicams uzsākt atbilstošu uzturošo terapiju līdz simptomu izzušanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hipofīzes, hipotalāma hormoni un to analogi, somatostatīns un tā analogi, ATĶ kods: H01CB05

Darbības mehānisms

Pasireotīds ir cikloheksapeptīds, injicējams somatostatīna analogs. Līdzīgi kā dabīgā peptīda hormoniem — somatostatīns-14 un somatostatīns-28 — (kas zināmi arī kā somatotropīna atbrīvošanas nomācšanas faktors [SRIF — *somatotropin release inhibiting factor*]) un citiem somatostatīna analogiem pasireotīda farmakoloģiskās darbības pamatā ir saistīšanās ar somatostatīna receptoriem. Cilvēka organismā ir zināmi pieci somatostatīna receptoru apakštipi (SSTR): 1., 2., 3., 4. un 5. Šie receptoru apakštipi normālos fizioloģiskos apstākļos ir atrodamī dažādās organisma daļās. Somatostatīna analogi ar SSTR saistās ar dažādu spēku (skatīt 2. tabulu). Pasireotīdam ir izteikti augsta spēja saistīties ar četriem no pieciem somatostatīna receptoriem.

2. tabula Somatostatīna (SRIF-14), pasireotīda, oktreotīda un lanreotīda saistīšanās afinitāte ar pieciem somatostatīna receptoru apakštipiem (1.–5. SSTR)

Viela	1. SSTR	2. SSTR	3. SSTR	4. SSTR	5. SSTR
Somatostatīns (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasireotīds	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1 000	0,16±0,01
Oktreotīds	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1 000	6,3±1,0
Lanreotīds	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Rādītāji ir vidējā ±SN no IC₅₀ vērtības, kas izteikta ar nmol/l.

Farmakodinamiskā iedarbība

Somatostatīna receptori ir atrodamī daudzos audos, īpaši neiroendokrīnajos audzējos, kuros spēcīgi izdalās hormoni, tostarp GH akromegālijas gadījumā un AKTH Kušinga slimības gadījumā.

In vitro pētījumi uzrādīja, ka Kušinga slimības pacientu kortikotropā audzēja šūnas parādīja augstu *hsst5* izpausmi, kamēr citu receptoru apakštipi vai nu neizpaudās vai izpaudās vāji. AKTH producējošo audzēju kortikotropajos audos pasireotīds saistās un aktivē četrus no pieciem *hsst*, īpaši *hsst5*, kas izraisa AKTH sekrēcijas inhibīciju.

Tā kā pasireotīdam ir raksturīga plaša spektra spēja saistīties ar receptoriem, tas var stimulēt gan *hsst2*, gan *hsst5* apakštipa receptorus, kam ir nozīme saistībā ar GH un IGF-1 sekrēcijas inhibīciju, un tādēļ pasireotīds var būt efektīvs akromegālijas ārstēšanā.

Glikozes metabolisms

Ar veselīem brīvprātīgajiem veiktā nejaušinātā dubultmaskētā darbības mehānisma pētījumā hiperglikēmijas attīstība pēc subkutānas 0,6 un 0,9 mg lielu pasireotīda devu ievadīšanas divas reizes dienā bija saistīta ar ievērojamu insulīna, kā arī inkretīna hormonu (piemēram, glikagonam līdzīgā peptīda-1 jeb GLP-1 un no glikozes atkarīgā insulīntropā polipeptīda jeb GIP) sekrēcijas samazināšanos. Pasireotīds neietekmēja jutību pret insulīnu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Intramuskulāri lietota pasireotīda efektivitāte ir pierādīta divos III fāzes daudzcentru pētījumos pacientiem ar akromegāliju un vienā III fāzes daudzcentru pētījumā Kušinga slimības pacientiem.

Akromegālijas pētījums C2402 ar nepietiekami kontrolētiem pacientiem

C2402 bija nejaušināts III fāzes daudzcentru pētījums ar trijām paralēlām grupām, lai novērtētu dubultmaskētu 40 un 60 mg pasireotīda devu intramuskulāru ievadīšanu salīdzinājumā ar nemaskētu intramuskulāru 30 mg oktreotīda vai dziļu subkutānu 120 mg lielu lanreotīda devu ievadīšanu pacientiem ar nepietiekami kontrolētu akromegāliju. Kopumā tika nejaušināti 198 pacienti, kam bija jāsaņem 40 vai 60 mg lielas intramuskulāri ievadītas pasireotīda devas (abās grupās bija pa 65 pacientiem) vai aktīvs kontroles līdzeklis (68 pacientiem). Tika ārstēti 192 pacienti. 24 nedēļu pētījuma galveno fāzi pabeidza 181 pacients.

Pētījumā C2402 nepietiekami kontrolēti pacienti bija definēti kā tādi, kam saskaņā ar piecu punktu līkni GH koncentrācija divu stundu laikā bija $>2,5 \mu\text{g}$, un atbilstoši dzimumam un vecumam koriģētā IGF-1 koncentrācija bija 1,3 reizes lielāka par ANR. Pirms nejaušināšanas pacientiem bija jābūt vismaz sešus mēnešus ārstētiem ar maksimālajām indicētajām oktreotīda (30 mg intramuskulāru injekciju veidā) vai lanreotīda devām (120 mg dziļu subkutānu injekciju veidā). Trīs ceturtdaļas visu pacientu iepriekš bija ārstēti ar intramuskulāru injekciju veidā ievadītu oktreotīdu, un viena ceturtdaļa visu pacientu bija ārstēta ar dziļu subkutānu injekciju veidā ievadītu lanreotīdu. Gandrīz puse akromegālijas slimnieku jau bija ārstēta, lietojot zāles, kas nebija somatostatīna analogi. Divas trešdaļas pacientu jau bija operēti. 40 mg, 60 mg un aktīvās kontroles grupā sākotnējā vidējā GH koncentrācija bija attiecīgi $17,6 \mu\text{g/l}$, $12,1 \mu\text{g/l}$ un $9,5 \mu\text{g/l}$. Sākotnējā vidējā IGF-1 koncentrācija bija attiecīgi 2,6, 2,8 un 2,9 reizes lielāka par ANR.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija 24. nedēļā bioķīmisko kontroli (definēta kā GH vidējā koncentrācija $<2,5 \mu\text{g/l}$ un pēc dzimuma un vecuma koriģētā IGF-1 koncentrācijas normalizēšanās) sasniegušo pacientu daļa pēc intramuskulāras 40 mg vai 60 mg pasireotīda devu ievadīšanas salīdzinājumā ar nepārtrauktu aktīvā kontroles līdzekļa lietošanu (tika izmantotas intramuskulāras 30 mg oktreotīda devu injekcijas vai dziļas subkutānas 120 mg lielu lanreotīda devu injekcijas). Pētījumā primārais efektivitātes mērķa kritērijs tika sasniegts pēc abu lielumu pasireotīda devu lietošanas. Pacientu daļa, kas sasniedza bioķīmisku kontroli pēc 40 mg un 60 mg lielu pasireotīda devu injekciju intramuskulāras ievadīšanas 24 nedēļu garumā, bija attiecīgi 15,4% ($p=0,0006$) un 20,0% ($p<0,0001$) salīdzinājumā ar nulli aktīvās kontroles grupā (3. tabula).

3. tabula. Galvenie rezultāti 24. nedēļā (pētījums C2402)

	Signifor intramuskulāri 40 mg n=65 n (%), p vērtība	Signifor intramuskulāri 60 mg n=65 n (%), p vērtība	Aktīvā kontrole n=86 n (%)
GH $<2,5 \mu\text{g/l}$ un normāla IGF-1 koncentrācija*	10 (15,4%), $p=0,0006$	13 (20,0%), $p<0,0001$	0 (0%)
Normāla IGF-1 koncentrācija	16 (24,6%), $p<0,0001$	17 (26,2%), $p<0,0001$	0 (0%)
GH $<2,5 \mu\text{g/l}$	23 (35,4%)	28 (43,1%)	9 (13,2%)

* Primārais mērķa kritērijs (pacienti, kam IGF-1 koncentrācija bija mazāka par apakšējo normas robežu (ANR), netika uzskatīti par "reaģējošiem").

Ar intramuskulārām pasireotīda injekcijām ārstētajiem pacientiem, kam tika novērota GH un IGF-1 līmeņa pazemināšanās, šīs izmaiņas radās pirmo triju mēnešu laikā un saglabājās līdz 24. nedēļai.

Pacientu daļa, kam pēc intramuskulāras 40 vai 60 mg lielu pasireotīda devu vai aktīvo kontroles zāļu ievadīšanas 24. nedēļā hipofīzes audzēja apjoms bija samazinājies vai nebija mainījies, bija attiecīgi 81,0%, 70,3% un 50 %. Tika arī novērots, ka pēc intramuskulārajām pasireotīda injekcijām pacientu daļa, kam hipofīzes audzēja tilpums bija samazinājies par vismaz 25% (18,5% pēc 40 mg lielām devām un 10,8% pēc 60 mg lielām devām), bija lielāka nekā pēc aktīvo salīdzināmo zāļu lietošanas (1,5%).

60 mg devu saņēmušo pacientu grupā no pētījuma sākuma līdz tā 24. nedēļai bija statistiski nozīmīgi

uzlabojusies saskaņā ar AcroQol anketas punktu “Fiziskās spējas”, “Fizioloģija-ārējais izskats” un “Kopējais vērtējums” noteiktā dzīves kvalitāte, un 40 mg devu saņēmušo pacientu apakšgrupā bija uzlabojies fizisko spēju apakšvērtējums. Intramuskulārās oktreotīda injekcijas un dziļās subkutānās lanreotīda injekcijas saņēmušo pacientu grupās novērotās pārmaiņas nebija statistiski nozīmīgas. Līdz 24. nedēļai novērotās dažādu grupu pacientu stāvokļa uzlabošanās atšķirības arī nebija statistiski nozīmīgas.

Akromegālijas pētījums C2305 ar pacientiem, kuri vēl nav ārstēti

Ir veikts nejaušināts maskēts daudzcentru pētījums, lai salīdzinājumā ar intramuskulāru oktreotīda lietošanu novērtētu intramuskulāras pasireotīda lietošanas drošumu un efektivitāti vēl neārstētiem pacientiem ar aktīvu akromegāliju. Pavisam tika nejaušināti un ārstēti 358 pacienti. Pacienti attiecībā 1:1 tika nejaušināti iedalīti vienā no divām terapijas grupām, kas savukārt tika sadalītas divās daļās. Vienā daļā bija pacienti, kuriem vienu vai vairākas reizes ir operēta hipofīze, bet kuri nav ārstēti ar zālēm, bet otrā daļā bija pacienti, kuriem bija ar MRA palīdzību redzama *de novo* hipofīzes adenoma un kuri vai nu bija atteikušies no hipofīzes operācijas vai arī tā bija kontrindicēta.

Abas terapijas grupas no sākotnējo demogrāfisko parametru un slimības raksturojuma viedokļa bija ļoti līdzīgas, Pasireotīda intramuskulāro injekciju grupā un oktreotīda intramuskulāro injekciju grupā hipofīze nebija operēta attiecīgi 59,7% un 56% pacientu.

Intramuskulāri injicējamā pasireotīda un oktreotīda sākuma deva bija attiecīgi 40 un 20 mg. Pēc trīs vai sešus mēnešus ilgas ārstēšanas efektivitātes nodrošināšanai bija atļauts pēc pētnieku ieskatiem palielināt zāļu devu, ja pacientam bija šādi bioķīmiskie parametri: vidējais GH līmenis $\geq 2,5$ $\mu\text{g/l}$ pēc vecuma un dzimuma koriģētā IGF-1 koncentrācija $> \text{ANR}$. Maksimālā atļautā intramuskulāri injicējamā pasireotīda un oktreotīda deva bija attiecīgi 60 mg un 30 mg.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu daļa, kam 12. mēnesī vidējais GH līmenis bija pazeminājies līdz $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$, un pēc vecuma un dzimuma koriģētā IGF-1 koncentrācija bija atjaunojusies normas robežās. Tika sasniegts primārais efektivitātes mērķa kritērijs. Intramuskulārās pasireotīda vai oktreotīda injekcijas saņēmušo pacientu daļa, kas sasniedza bioķīmisku kontroli, bija attiecīgi 31,3% un 19,2%, un tas pierāda, ka intramuskulārās pasireotīda injekcijas ir ievērojami iedarbīgākas ($p=0,007$; skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Galvenie rezultāti 12. mēnesī – III fāzes pētījums par akromegālijas slimniekiem

	Pasireotīds intramuskulāri n (%) n=176	Oktreotīds intramuskulāri n (%) n=182	p-vērtība
GH $<2,5$ $\mu\text{g/l}$ un normāla IGF-1 koncentrācija*	31,3%	19,2%	p=0,007
GH $<2,5$ $\mu\text{g/l}$ un IGF-1 koncentrācija $\leq \text{ANR}$ *	35,8%	20,9%	-
Normāla IGF-1 koncentrācija	38,6%	23,6%	p=0,002
GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$	48,3%	51,6%	p=0,536

* Primārais mērķa kritērijs (pacienti, kam IGF-1 koncentrācija bija mazāka par normas apakšējo robežu (ANR), netika uzskatīti par “reaģējošiem”).
ANR= augstējā normas robeža.

Pasireotīda intramuskulārās injekcijas saņēmušajā grupā bioķīmisko kontroli jau pētījuma sākumā (t. i., 3. mēnesī) sasniedza lielāka pacientu daļa nekā oktreotīda intramuskulārās injekcijas saņēmušajā grupā (30,1% pret 21,4%), un saskaņā ar nākamo izmeklējumu rezultātiem šī proporcija saglabājās visas pētījuma pamatfāzes garumā.

12. mēnesī terapijas grupās, kā arī pacientiem, kam bija vai nebija operēta hipofīze, novērotā audzēja tilpuma samazināšanās bija līdzīga. Pacientu daļa, kam līdz 12. mēnesim audzēja tilpums bija samazinājies par vairāk nekā 20%, pasireotīda un oktreotīda intramuskulārās injekcijas saņēmušajās

grupās bija attiecīgi 80,8% un 77,4%.

12. mēnesī abās terapijas grupās, vērtējot dzīves kvalitāti saskaņā ar AcroQol anketu, ir novērota statistiski nozīmīga stāvokļa uzlabošanās attiecībā uz punktiem “Fiziskās spējas”, “Fizioloģija-ārējais izskats” un “Kopējais vērtējums”. Salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli grupā, kas saņēma intramuskulāras pasireotīda injekcijas, stāvokļa vidējā uzlabošanās bija izteiktāka nekā grupā, kas saņēma intramuskulāras oktreotīda injekcijas, tomēr atšķirība nebija statistiski nozīmīga.

Pagarinājuma fāze

Pamatfāzes beigās pacienti, kuri saskaņā ar pētnieka vērtējumu bija sasnieguši bioķīmisku kontroli vai kuriem ārstēšana bija palīdzējusi, varēja turpināt saņemt terapiju pagarinājuma fāzē ar pētījuma sākumā nejausināti nozīmētajām pētāmajām zālēm.

Pagarinājuma fāzes laikā 74 pacienti turpināja saņemt intramuskulāras pasireotīda injekcijas, un 46 pacienti turpināja saņemt intramuskulāras oktreotīda injekcijas. 25. mēnesī bioķīmisku kontroli bija sasnieguši 48,6% (36 no 74) pasireotīda intramuskulāro injekciju grupas pacientu un 45,7% (21 no 46) oktreotīda intramuskulāro injekciju grupas pacientu. Abu grupu pacientu, kam vienlaikus ar GH vidējo līmeni $<2,5 \mu\text{g/l}$ tika novērota normāla IGF-1 koncentrācija, procentuālā daļa arī bija līdzīga.

Pagarinājuma fāzē audzējs turpināja samazināties.

Pārejas fāze

Pamatfāzes beigās pacientiem, kuri nepietiekami reaģēja uz sākotnēji nozīmēto ārstēšanu, bija atļauts mainīt terapijas veidu. 81 pacients intramuskulāru oktreotīda injekciju vietā sāka saņemt intramuskulāras pasireotīda injekcijas, un 38 pacienti intramuskulāru pasireotīda injekciju vietā sāka saņemt intramuskulāras oktreotīda injekcijas.

12 mēnešus pēc pārejas uz citu zāļu lietošanu pacientu, kuri sasniegta bioķīmisku kontroli, procentuālais daudzums intramuskulāro pasireotīda injekciju grupā bija 17,3% (14 no 81), bet intramuskulāro oktreotīda injekciju grupā tas bija 0% (0 no 38). Pacientu, kuri sasniegta bioķīmisku kontroli (arī to pacientu, kam IGF-1 līmenis bija zemāks par normas apakšējo robežu), procentuālā daļa intramuskulāro pasireotīda injekciju grupā bija 25,9%, bet intramuskulāro oktreotīda injekciju grupā tā bija 0%.

Abās terapijas grupās 12 mēnešus pēc pārejas uz citu terapijas veidu tika novērota audzēja turpmāka samazināšanās, un pacientiem, kuri bija pārgājuši uz intramuskulāru pasireotīda lietošanu, tā bija izteiktāka nekā pacientiem, kuri bija pārgājuši uz intramuskulāru oktreotīda lietošanu (audzējs samazinājās par attiecīgi -24,7% un -17,9%).

Kušinga slimības pētījums G2304

Pasireotīda intramuskulāras lietošanas efektivitāti un drošumu vērtēja III fāzes daudzcentru pētījumā 12 mēnešu ilgā ārstēšanā pacientiem ar pastāvīgu vai atkārtotu Kušinga slimību vai *de novo* pacientiem, kuriem nav indicēta ķirurģiska iejaukšanās vai kuri ir atteikušies no tās. Atbilstības kritēriji ietvēra vidējo brīvā kortizola līmeni urīnā (vBKU) robežās starp 1,5 un 5 reizes lielāku kā normas augšējā robeža (NAR) skrīninga brīdī. Pētījumā iekļāva 150 pacientus. Vidējais vecums bija 35,8 gadi, un vairums pacientu bija sievietes (78,8%). Lielākajai daļai pacientu (82,0%) iepriekš veikta hipofīzes operācija, un vidējais sākotnējā stāvokļa vBKU bija 470 nmol/24h (NAR: 166,5 nmol/24h).

Pacientus randomizēja attiecībā 1:1, lai saņemtu 10 mg vai 30 mg pasireotīda intramuskulāri ik pēc 4 nedēļām. Pēc četrus mēnešus ārstēšanas pacienti, kuru vBKU bija $\leq 1,5 \times \text{NAR}$, turpināja lietot maskētu devu, kurai bija sākotnēji randomizēti, un pacientiem, kuru vBKU bija $>1,5 \times \text{NAR}$, pārliecinoties par panesamību, devu maskēti palielināja no 10 mg uz 30 mg vai no 30 mg uz 40 mg. Papildu devas palielināšana (maksimāli līdz 40 mg) bija atļauta pamatfāzes 7. un 9. mēnesī. Primārais mērķa kritērijs bija katras grupas pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem pēc 7 mēnešu ārstēšanas vidējais 24 stundu BKU līmenis bija $\leq \text{NAR}$, neatkarīgi no iepriekšējās devas palielināšanas. Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra izmaiņas no sākotnējās stadijas rādītājiem šādos kritērijos: 24 stundu BKU, AKTH līmenis plazmā, kortizola līmenis serumā un Kušinga slimības klīniskās pazīmes un simptomi. Visas analīzes

tika veiktas, ņemot vērā randomizētās devas grupas.

Rezultāti

Pētījuma primārie efektivitātes mērķa kritēriji tika sasniegti abu devu grupās (apakšējā 95% TI robeža atbildes reakcijas rādītājam katrā ārstēšanas grupā >15%). 7. mēnesī vBKU atbildes reakcija bija sasniegta 41,9% un 40,8% pacientiem, kurus randomizēja attiecīgi 10 mg un 30 mg sākuma devu saņemšanai. Procentuālais īpatsvars pacientiem, kuriem vBKU bija ≤NAR vai vBKU, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, samazinājās par 50 %, bija 50% grupā, kura saņēma 10 mg devu, un 56,6% grupā, kura saņēma 30 mg devu (5. tabula).

Abu devu grupās Signifor radīja vBKU samazināšanos pēc 1 mēneša ārstēšanas, un tas saglabājās visu laiku. Samazinājumu uzrādīja arī kopējās vBKU līmeņa vidējā rādījuma un mediānas procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa 7. un 12. mēnesī. Katrai devu grupai 7. un 12. mēnesī novēroja arī kortizola līmeņa serumā un AKTH līmeņa plazmā samazinājumu.

5. tabula Galvenie rezultāti – III fāzes pētījums Kušinga slimības pacientiem (intramuskulāri lietojamai zāļu formai)

	Pasireotīds 10 mg N=74	Pasireotīds 30 mg N=76
Procentuālais pacientu skaits ar:		
vBKU ≤ANR 7. mēnesī (95% TI) *	41,9 (30,5; 53,9)	40,8 (29,7; 52,7)
vBKU ≤ ANR un nav bijusi devas palielināšana 7. mēnesī (95% TI)	28,4 (18,5; 40,1)	31,6 (21,4; 43,3)
vBKU ≤ ANR vai ≥50% samazinājums no sākotnējā stāvokļa 7. mēnesī (95% TI)	50,0 (38,1; 61,9)	56,6 (44,7; 67,9)
Mediāna (min, max) % vBKU izmaiņas no sākotnējā stāvokļa 7. mēnesī	-47,9 (-94,2; 651,1)	-48,5 (-99,7; 181,7)
Mediāna (min, max) % vBKU izmaiņas no sākotnējā stāvokļa 12. mēnesī	-52,5 (-96,9; 332,8)	-51,9 (-98,7; 422,3)

* Primārais mērķa kritērijs izmantojot LOCF (iepriekš veiktas pēdējās novērošanas datus)

vBKU: vidējais brīvā kortizola līmenis urīnā; ANR: augšējā normas robeža; TI: ticamības intervāls.

Abu devu grupās 7. mēnesī novēroja sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos. Kopējam šo rādījumu samazinājumam bija tendence būt augstākam pacientiem, kuriem novēroja vBKU atbildes reakciju. Līdzīgas iezīmes novēroja arī 12. mēnesī.

Vairums pacientu 7. mēnesī uzrādīja vai nu uzlabojumu vai nemainīgas Kušinga slimības pazīmes, kā piemēram, hirsutisms, strijas, zilumu veidošanās un muskuļu spēks. Sejas apsārtums mazinājās 43,5% (47/108) pacientu, un vairāk kā trešdaļai pacientu mazinājās supraklavikulārais tauku slānis (34,3%) un tauku slānis uz muguras (34,6%). Līdzīgi rezultāti bija redzami arī 12. mēnesī.

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte tika novērtēta ar slimību raksturojošu pacientu ziņoto iznākuma mērījumu (CushingQoL) un vispārējo dzīves kvalitātes novērtējumu (SF-12v2 Vispārējais veselības apsekojums). Uzlabojumi tika novēroti abu devu grupās CushingQoL un SF-12v2 Garīgās veselības komponentu kopsavilkumā (MCS), bet ne SF-12v2 Fiziskās veselības komponentu kopsavilkumā (PCS).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Signifor visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar akromegāliju un hipofizāro gigantismu, un no hipofīzes atkarīgu Kušinga slimību, AKTH pārprodukciju hipofīzē un no hipofīzes atkarīgu hiperadrenokorticismu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pasireotīds intramuskulārai lietošanai ir ilgstošas darbības mikrosfēru veidā. Pēc vienas injekcijas pasireotīda koncentrācija plazmā uzrāda strauju izdalīšanos injekcijas dienā, kam no 2. līdz 7. dienai seko samazinājums, tad lēna palielināšanās līdz maksimālajai koncentrācijai aptuveni 21. dienā, un lēna samazināšanās fāze turpmāko nedēļu laikā, vienlaikus ar devas polimēra matricas terminālo sabrukšanas fāzi.

Uzsūkšanās

Intramuskulāri ievadīta pasireotīda relatīvā biopieejamība salīdzinājumā ar subkutāni ievadīta pasireotīda biopieejamību ir pilnīga. Pētījumi pasireotīda absolūtās biopieejamības vērtēšanai cilvēka organismā nav veikti.

Izkiede

Veseliem brīvprātīgajiem intramuskulāri ievadīts pasireotīds tiek plaši izkļiedēts ar lielu šķietamo izkļiedes tilpumu ($V_z/F > 100$ litri). Izkļiede asins šūnu un plazmas starpā ir neatkarīga no koncentrācijas un uzrāda, ka pasireotīds galvenokārt atrodams plazmā (91%). Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir mērena (88%) un neatkarīga no koncentrācijas.

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, pasireotīds ir P-gp (P-glikoproteīna) izdalīšanās transportvielas substrāts. Pamatojoties uz *in vitro* datiem, pasireotīds nav krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein* — BCRP) izdalīšanās transportvielas vai organisko katjonu transportvielu 1 (OKT1), organisko anjonu transportējošo polipeptīdu (OATP) 1B1, 1B3 vai 2B1 substrāts. Terapeitiskās devas līmenī pasireotīds nav arī UGT1A1, OATP1B1 vai 1B3, OAT1 vai OAT3, OCT1 vai OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 un BSEP inhibitors.

Biotransformācija

Pasireotīds ir metaboliski izteikti stabils, bet *in vitro* dati pierāda, ka pasireotīds nav CYP450 substrāts, inhibitors vai induktors. Veseliem brīvprātīgajiem pasireotīds galvenokārt atrodams neizmainītā veidā plazmā, urīnā un izkārnījumos.

Eliminācija

Pasireotīda eliminācija notiek galvenokārt ar aknu klīrensa (žults ekskrecijas) palīdzību, un neliela daļa tiek izvadīta caur nierēm. Absorbcijas, izkļiedes, ekskrecijas un metabolisma pētījumā cilvēkiem $55,9 \pm 6,63\%$ subkutāni ievadīta radioaktīvi iezīmēta pasireotīda devas tika izvadīti pirmajās 10 dienās, tostarp $48,3 \pm 8,16\%$ no radioaktivitātes tika izvadīti ar izkārnījumiem un $7,63 \pm 2,03\%$ ar urīnu.

Veseliem brīvprātīgajiem intramuskulāri ievadīta pasireotīda šķietamais vidējais klīrensa ātrums (CL/F) ir 4,5–8,5 litri stundā. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas (FK) analīzi, apņemtais CL/F tipiskiem Kušinga slimības pacientiem bija aptuveni 4,8 līdz 6,5 litri stundā un aptuveni 5,6 līdz 8,2 litri stundā tipiskiem akromegālijas pacientiem.

Linearitāte un laiku ietekmējošie faktori

Pēc intramuskulāras pasireotīda ievadīšanas tā farmakokinētikas līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pēc trim mēnešiem. Pēc vairāku 10–60 mg lielu pasireotīda devu intramuskulāras ievadīšanas ik pēc četrām nedēļām (reizi mēnesī) to farmakokinētiskās iedarbības intensitāte ir aptuveni proporcionāla devas lielumam.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Pētījumi pediatriskiem pacientiem nav veikti.

Pacienti ar nieru mazspēju

Cilvēkiem nieru klīrensams ir neliela nozīme pasireotīda eliminācijā. Klīniskos pētījumos vienreizējas subkutānas 900 µg pasireotīda devas lietošanai personām ar nieru darbības traucējumiem, vieglas, vidēji smagas un smagas pākāpes nieru darbības traucējumiem, vai nieru mazspēju beigu stadijā (NMBS) nebija nozīmīga ietekme uz kopējo pasireotīda iedarbību plazmā. Nesaistītā pasireotīda iedarbība ($AUC_{inf,u}$) plazmā bija palielināta personām ar nieru darbības traucējumiem (viegli: 33%, vidēji smagi: 25%, smagi: 99%, NMBS: 143%), salīdzinot ar kontroles personām.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Klīniski pētījumi par intramuskulāru pasireotīda lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Klīniskajā pētījumā, piedaloties pētāmajām personām ar aknu darbības traucējumiem, pēc vienas pasireotīda devas subkutānas ievadīšanas statistiski nozīmīgas atšķirības tika konstatētas pētāmajām personām ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (B un C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Pētāmajām personām ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem AUC_{inf} attiecīgi palielinājās par 60% un 79%, C_{max} palielinājās par 67% un 69%, bet KL/F samazinājās par attiecīgi 37% un 44%.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadiem)

Veicot slimnieku populācijas farmakokinētikas analīzi, vecums nav nozīmīgs līdzvērtīgs mainīgais lielums.

Demogrāfiskie dati

Populācijas FK analīzes rezultāti pēc intramuskulāras pasireotīda ievadīšanas liek uzskatīt, ka rase neietekmē FK parametrus. Pētījumā ar zālēm vēl neārstētiem pacientiem FK iedarbības intensitāte nedaudz korelē ar ķermeņa masu, bet pētījumā ar nepietiekami kontrolētiem pacientiem šāda korelācija netika novērota. Pētījumos, kuros piedalījās ar zālēm vēl neārstēti pacienti un nepietiekami kontrolēti pacienti, akromegālijas slimnieču organismā pasireotīda iedarbības intensitāte bija par attiecīgi 32% un 51% lielāka nekā vīriešu organismā, tomēr, pamatojoties uz datiem par efektivitāti un drošumu, šīs iedarbības intensitātes atšķirības nebija klīniski nozīmīgas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskie drošuma dati konvencionālajos pētījumos par subkutāni ievadīta pasireotīda farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Turklāt ir pētīta arī panesamība un atkārtotu devu toksicitāte pēc intramuskulāras pasireotīda ievadīšanas. Vairums atkārtotos toksicitātes pētījumos konstatēto atradņu bija atgriezeniskas un attiecināmas uz pasireotīda farmakoloģiju. Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamo. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Subkutāni ievadīts pasireotīds neietekmē žurku tēviņu fertilitāti, taču, kā jau bija paredzams, ņemot vērā pasireotīda farmakoloģiskās īpašības, žurku mātītēm konstatēja patoloģisku pārošanās ciklu vai tā traucējumus, kā arī samazinātu dzelteno ķermeņu un implantācijas vietu skaitu. Embriju toksicitāte tika konstatēta žurkām un trušiem, lietojot devas, kas izraisīja reproduktīvo toksicitāti, taču netika noteikta iespējama teratogenitāte. Pirmdzemdību- un pēcdzemdību pētījumos ar žurkām netika konstatēta pasireotīda iedarbība uz dzemdībām, taču jaundzimušajiem izraisīja vieglu auss gliemenes atdalīšanās atpalcību, kā arī samazinātu ķermeņa masu.

Pieejamie dati par toksicitāti dzīvniekiem apliecina, ka pasireotīds izdalās pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50–60:40–50)

Poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50:50)

Šķīdinātājs

Karmelozes nātrija sāls

Mannīts

Poloksamērs 188

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris: brūngana stikla flakons ar hlorbutilgumijas aizbāzni, kas satur aktīvo vielu pasireotīdu.

Šķīdinātājs: bezkrāsaina stikla pilnšļirce ar hlorbutilgumijas priekšējo aizbāzni un virzuli, kas satur 2 ml šķīdinātāja.

Atsevišķi iepakojumi (visi stiprumi): katrs atsevišķais iepakojums satur blistera tipa oblātu ar vienu komplektu injekcijām (vienu flakonu un, atsevišķi noslēgtā sadaļā, vienu pilnšļirci, vienu flakona adapteru un vienu droši izmantojamu injekcijas adatu).

Vairāku kastīšu iepakojumi (tikai 40 mg un 60 mg stiprumi): katrs vairāku kastīšu iepakojums satur 3 starpiepakojumus, kas katrs satur blistera paplāti ar vienu komplektu injekcijai (viens flakons un atsevišķā nodaļā – viena pilnšļirce, viens flakona adapters un viena injekciju adata ar drošības mehānismu).

Visi iepakojuma lielumi vai stiprumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Signifor sagatavošanai ir divi kritiski svarīgi posmi. **To neievērošanas dēļ var neizdoties pareizi izdarīt injekciju.**

- **Injekcijas komplektam jāsasilst līdz istabas temperatūrai.** Izņemiet injekcijas komplektu no ledusskapja un pirms sagatavošanas to vismaz uz 30 minūtēm, bet ne ilgāk kā 24 stundas atstājat istabas temperatūrā.
- Pēc šķīdinātāja pievienošanas vismaz 30 sekundes **uzmanīgi pakratiet flakonu, līdz izveidojas viendabīga suspensija.**

Injekcijas komplektā ir:

- a) viens flakons ar pulveri;
- b) viena pilnšļirce ar šķīdinātāju;
- c) viens flakona adapters zāļu sagatavošanai;
- d) viena droši izmantojama injekcijas adata (20G x 1.5").

Rūpīgi ievērojiet tālāk sniegtos norādījumus, lai pirms dziļas intramuskulāras injekcijas pareizi sagatavotu Signifor pulveri un šķīdinātāju injekciju suspensijas pagatavošanai.

Signifor suspensiju ir atļauts sagatavot tikai tieši pirms ievadīšanas.

To drīkst ievadīt tikai apmācīts veselības aprūpes speciālists.

Lai Signifor sagatavotu dziļai intramuskulārai injekcijai, lūdzu, ievērojiet turpmākos norādījumus.

1. Izņemiet Signifor injekcijas komplektu no ledusskapja. **UZMANĪBU! Sagatavošana obligāti jāsāk tikai pēc tam, kad injekcijas komplekts ir sasilis līdz istabas temperatūrai. Pirms sagatavošanas vismaz uz 30 minūtēm, bet ne ilgāk kā 24 stundas atstājiat komplektu istabas temperatūrā.** Ja injekcijas komplekts 24 stundu laikā nav izlietots, to var likt atpakaļ ledusskapī.
2. Noņemiet flakona plastmasas vāciņu un ar spirta tamponu notīriet flakona gumijas aizbāzni.
3. **Noņemiet** flakona adaptera iepakojuma aizsargplēvi, bet **NEIZŅEMIET** flakona adapteru no iepakojuma.
4. Turot flakona adaptera iepakojumu, novietojiet flakona adapteru virs flakona augšdaļas un līdz galam spiediet adapteru uz leju, līdz tas nonāk savā vietā un ir dzirdams "klikšķis".
5. Noņemiet flakona adaptera iepakojumu, to taisnā virzienā paceļot uz augšu.
6. Noņemiet šķīdinātāja pilnšļirces vāciņu un **pieskrūvējiat** šļirci pie flakona adaptera.
7. Lēni piespiediet virzuli līdz galam, lai flakonā ievadītu visu šķīdinātāju.
8. **UZMANĪBU!** Turot virzuli nospiestu, **vismaz 30 sekundes uzmanīgi pakratiet flakonu**, lai pulveris pilnībā suspendētos. **Ja pulveris nav pilnībā suspendējies, vēlreiz 30 sekundes uzmanīgi pakratiet flakonu.**
9. Pavērsiet šļirci ar augšdaļu uz leju, **lēni** velciet virzuli atpakaļ un ievelciet šļircē visu flakona saturu.
10. Atskrūvējiat šļirci no flakona adaptera.
11. Pieskrūvējiat pie šļirces droši izmantojamo injekcijas adatu.
12. Pavelkot taisnā virzienā, noņemiet adatas aizsargu. Lai nepieļautu suspensijas nogulsņēšanos, varat uzmanīgi pakratīt šļirci, lai uzturētu suspensijas viendabīgumu. Viegli piesitiet pie šļirces, lai no tās izvadītu visus redzamos burbulīšus. Tagad sagatavotais Signifor ir gatavs **tūlītējai** ievadīšanai.
13. Signifor jāievada dziļas intramuskulāras injekcijas veidā. Sagatavojiet injekcijas vietu, to notīrot ar spirta tamponu. 90° leņķī ieduriet visu adatu sēžamvietas kreisās vai labās puses muskulī. Lēni atvelciet virzuli, lai pārbaudītu, vai neesat iedūris asinsvadā (ja esat iedūris asinsvadā, ir jāmaina injekcijas vieta). Lēni spiediet virzuli, līdz šļirce ir iztukšota. Izņemiet šļirci no injekcijas vietas un aktivizējiat drošības aizsargu.
14. Aktivizējiat adatas aizsargu ar vienu vai otru parādīto metodi:
 - drošības aizsarga izliekto daļu vai nu piespiediet pie cietas virsmas; vai
 - ar pirkstu paspiediet izliekumu uz priekšu.Pareizu aktivizēšanu apstiprina dzirdams "klikšķis". Nekavējoties izmetiet šļirci asiem priekšmetiem paredzētā traukā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Signifor 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
EU/1/12/753/016-017

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 24. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 18. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 0,3 mg šķīdums injekcijām
Pasireotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml šķīdums injekcijām satur 0,3 mg pasireotīda (pasireotīda diaspartāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī mannītu, vīnskābi, nātrija hidroksīdu, ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

6 ampulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Vienai lietošanas reizei.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/753/001 6 ampulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Signifor 0,3 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 0,3 mg šķīdums injekcijām
Pasireotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml šķīdums injekcijām satur 0,3 mg pasireotīda (pasireotīda diaspartāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī mannītu, vīnskābi, nātrija hidroksīdu, ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

6 ampulas. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nav paredzēts pārdošanai atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Vienai lietošanas reizei.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/753/002	18 ampulas (3 x 6)
EU/1/12/753/003	30 ampulas (5 x 6)
EU/1/12/753/004	60 ampulas (10 x 6)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Signifor 0,3 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 0,3 mg šķīdums injekcijām
Pasireotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml šķīdums injekcijām satur 0,3 mg pasireotīda (pasireotīda diaspartāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī mannītu, vīnskābi, nātrija hidroksīdu, ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Vairāku kastīšu iepakojums: 18 (3 iepakojumi pa 6) ampulas.
Vairāku kastīšu iepakojums: 30 (5 iepakojumi pa 6) ampulas.
Vairāku kastīšu iepakojums: 60 (10 iepakojumi pa 6) ampulas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Vienai lietošanas reizei.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/753/002	18 ampulas (3 x 6)
EU/1/12/753/003	30 ampulas (5 x 6)
EU/1/12/753/004	60 ampulas (10 x 6)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Signifor 0,3 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA AMPULAS UZLĪME
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)
--

Signifor 0,3 mg injekcija
Pasireotidum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 0,6 mg šķīdums injekcijām
Pasireotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml šķīdums injekcijām satur 0,6 mg pasireotīda (pasireotīda diaspartāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī mannītu, vīnskābi, nātrija hidroksīdu, ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

6 ampulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Vienai lietošanas reizei.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/753/005 6 ampulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Signifor 0,6 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 0,6 mg šķīdums injekcijām
Pasireotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml šķīdums injekcijām satur 0,6 mg pasireotīda (pasireotīda diaspartāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī mannītu, vīnskābi, nātrija hidroksīdu, ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

6 ampulas. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nav paredzēts pārdošanai atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Vienai lietošanas reizei.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/753/006	18 ampulas (3 x 6)
EU/1/12/753/007	30 ampulas (5 x 6)
EU/1/12/753/008	60 ampulas (10 x 6)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Signifor 0,6 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 0,6 mg šķīdums injekcijām
Pasireotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml šķīdums injekcijām satur 0,6 mg pasireotīda (pasireotīda diaspartāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī mannītu, vīnskābi, nātrija hidroksīdu, ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Vairāku kastīšu iepakojums: 18 (3 iepakojumi pa 6) ampulas.
Vairāku kastīšu iepakojums: 30 (5 iepakojumi pa 6) ampulas.
Vairāku kastīšu iepakojums: 60 (10 iepakojumi pa 6) ampulas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Vienai lietošanas reizei.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/753/006	18 ampulas (3 x 6)
EU/1/12/753/007	30 ampulas (5 x 6)
EU/1/12/753/008	60 ampulas (10 x 6)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Signifor 0,6 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA AMPULAS UZLĪME
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)
--

Signifor 0,6 mg injekcija
Pasireotidum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 0,9 mg šķīdums injekcijām
Pasireotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml šķīdums injekcijāmsatur 0,9 mg pasireotīda (pasireotīda diaspertāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī mannītu, vīnskābi, nātrija hidroksīdu, ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

6 ampulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Vienai lietošanas reizei.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/753/009 6 ampulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Signifor 0,9 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 0,9 mg šķīdums injekcijām
Pasireotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml šķīdums injekcijāmsatur 0,9 mg pasireotīda (pasireotīda diaspartāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī mannītu, vīnskābi, nātrija hidroksīdu, ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

6 ampulas. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nav paredzēts pārdošanai atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Vienai lietošanas reizei.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/753/010	18 ampulas (3 x 6)
EU/1/12/753/011	30 ampulas (5 x 6)
EU/1/12/753/012	60 ampulas (10 x 6)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Signifor 0,9 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 0,9 mg šķīdums injekcijām
Pasireotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml šķīdums injekcijām satur 0,9 mg pasireotīda (pasireotīda diaspartāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī mannītu, vīnskābi, nātrija hidroksīdu, ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Vairāku kastīšu iepakojums: 18 (3 iepakojumi pa 6) ampulas.
Vairāku kastīšu iepakojums: 30 (5 iepakojumi pa 6) ampulas.
Vairāku kastīšu iepakojums: 60 (10 iepakojumi pa 6) ampulas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Vienai lietošanas reizei.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/753/010	18 ampulas (3 x 6)
EU/1/12/753/011	30 ampulas (5 x 6)
EU/1/12/753/012	60 ampulas (10 x 6)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Signifor 0,9 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
AMPULAS UZLĪME**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Signifor 0,9 mg injekcija
Pasireotidum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Pasireotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 10 mg pasireotīda (pasireotīda pamoāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī:

Pulveris: poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50–60:40–50) un poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50:50).

Šķīdinātājs: karmelozes nātrija sāls, mannīts, poloksamērs 188 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai.

1 flakons ar pulveri

1 pilnšļirce ar 2 ml šķīdinātāja

1 droši izmantojama adata

1 flakona adapters

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Vienai lietošanas reizei.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intramuskulārai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/753/018

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Signifor 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Signifor 10 mg pulveris injekcijai
Pasireotidum
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

10 mg

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Signifor šķīdinātājs

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

2 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 20 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Pasireotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 20 mg pasireotīda (pasireotīda pamoāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī:

Pulveris: poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50–60:40–50) un poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50:50).

Šķīdinātājs: karmelozes nātrija sāls, mannīts, poloksamērs 188 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai.

1 flakons ar pulveri

1 pilnšļirce ar 2 ml šķīdinātāja

1 droši izmantojama adata

1 flakona adapters

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Vienai lietošanas reizei.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intramuskulārai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/753/013

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Signifor 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Signifor 20 mg pulveris injekcijai
Pasireotidum
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

20 mg

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Signifor šķīdinātājs

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

2 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 30 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Pasireotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 30 mg pasireotīda (pasireotīda pamoāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī:

Pulveris: poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50–60:40–50) un poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50:50).

Šķīdinātājs: karmelozes nātrija sāls, mannīts, poloksamērs 188 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai.

1 flakons ar pulveri

1 pilnšļirce ar 2 ml šķīdinātāja

1 droši izmantojama adata

1 flakona adapters

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Vienai lietošanas reizei.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intramuskulārai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/753/019

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Signifor 30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Signifor 30 mg pulveris injekcijai
Pasireotidum
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

30 mg

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Signifor šķīdinātājs

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

2 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 40 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Pasireotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 40 mg pasireotīda (pasireotīda pamoāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī:

Pulveris: poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50–60:40–50) un poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50:50).

Šķīdinātājs: karmelozes nātrija sāls, mannīts, poloksamērs 188 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai.

1 flakons ar pulveri

1 pilnšļirce ar 2 ml šķīdinātāja

1 droši izmantojama adata

1 flakona adapters

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Vienai lietošanas reizei.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intramuskulārai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/753/014

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Signifor 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 40 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Pasireotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 40 mg pasireotīda (pasireotīda pamoāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī:

Pulveris: poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50–60:40–50) un poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50:50).

Šķīdinātājs: karmelozes nātrija sāls, mannīts, poloksamērs 188 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai

1 flakons ar pulveri + 1 pilnšļirce ar 2 ml šķīdinātāja + 1 droši izmantojama adata + 1 flakona adapters.

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nav paredzēts pārdošanai atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Vienai lietošanas reizei.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intramuskulārai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/753/015

Vairāku kastīšu iepakojums ar
3 starpiepakojumiem

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Signifor 40 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 40 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Pasireotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 40 mg pasireotīda (pasireotīda pamoāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī:

Pulveris: poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50–60:40–50) un poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50:50).

Šķīdinātājs: karmelozes nātrija sāls, mannīts, poloksamērs 188 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai

Vairāku kastīšu iepakojums: 3 kastītes, katrā 1 injekcijas komplekts

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Vienai lietošanas reizei.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intramuskulārai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/753/015

Vairāku kastīšu iepakojums ar
3 starpiepakojumiem

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Signifor 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Signifor 40 mg pulveris injekcijai
Pasireotidum
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

40 mg

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Signifor šķīdinātājs

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

2 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 60 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Pasireotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 60 mg pasireotīda (pasireotīda pamoāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī:

Pulveris: poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50–60:40–50) un poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50:50).

Šķīdinātājs: karmelozes nātrija sāls, mannīts, poloksamērs 188 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai.

1 flakons ar pulveri

1 pilnšļirce ar 2 ml šķīdinātāja

1 droši izmantojama adata

1 flakona adapters

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Vienai lietošanas reizei.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intramuskulārai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/753/016

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Signifor 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 60 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Pasireotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 60 mg pasireotīda (pasireotīda pamoāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī:

Pulveris: poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50–60:40–50) un poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50:50).

Šķīdinātājs: karmelozes nātrija sāls, mannīts, poloksamērs 188 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai

1 flakons ar pulveri + 1 pilnšļirce ar 2 ml šķīdinātāja + 1 droši izmantojama adata + 1 flakona adapters.

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nav paredzēts pārdošanai atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Vienai lietošanas reizei.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intramuskulārai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/753/017

Vairāku kastīšu iepakojums ar
3 starpiepakojumiem

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Signifor 60 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Signifor 60 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Pasireotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 60 mg pasireotīda (pasireotīda pamoāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī:

Pulveris: poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50–60:40–50) un poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50:50).

Šķīdinātājs: karmelozes nātrija sāls, mannīts, poloksamērs 188 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai

Vairāku kastīšu iepakojums: 3 kastītes, katrā 1 injekcijas komplekts

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Vienai lietošanas reizei.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intramuskulārai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/753/017

Vairāku kastīšu iepakojums ar
3 starpiepakojumiem

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Signifor 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Signifor 60 mg pulveris injekcijai
Pasireotidum
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

60 mg

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Signifor šķīdinātājs

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

2 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Signifor 0,3 mg šķīdums injekcijām

Signifor 0,6 mg šķīdums injekcijām

Signifor 0,9 mg šķīdums injekcijām

Pasireotidum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Signifor un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Signifor lietošanas
3. Kā lietot Signifor
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Signifor
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Signifor un kādam nolūkam tās lieto

Signifor ir zāles, kas satur aktīvo vielu pasireotīdu. To lieto Kušinga slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nevar veikt ķirurģisku iejaukšanos, vai arī kuriem ķirurģiska iejaukšanās nav izdevusies.

Kušinga slimību izraisa hipofīzes (dziedzeris, kas atrodas smadzenēs) palielināšanās, ko sauc par hipofīzes adenomu. Tas organismā izraisa pastiprinātu adrenokortikotropā hormona (AKTH) izdalīšanos, kas savukārt izraisa cita hormona, ko sauc par kortizolu, pastiprinātu izdalīšanos.

Cilvēka organisms dabiskā veidā ražo vielu, ko sauc par somatostatīnu, kurš bloķē noteiktu hormonu, tostarp AKTH, izdalīšanos. Pasireotīda darbība ir ļoti līdzīga somatostatīna darbībai. Tādējādi Signifor spēj bloķēt AKTH izdalīšanos, palīdzot regulēt kortizola pastiprināto izdalīšanos un atvieglojot Kušinga slimības simptomus.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par Signifor darbību vai to, kāpēc šīs zāles Jums ir izrakstītas, konsultējieties ar savu ārstu.

2. Kas Jums jāzina pirms Signifor lietošanas

Nelietojiet Signifor šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret pasireotīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Signifor lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums šobrīd ir vai kādreiz ir bijušas šādas problēmas:

- cukura līmeņa asinīs traucējumi — pārāk augsts (kā hiperglikēmijas/cukura diabēta gadījumā) vai pārāk zems (hipoglikēmija);
- sirdsdarbības traucējumi, piemēram, nesen bijusi sirdslēkme, sastrēguma sirds mazspēja (sirds slimība, kad sirds nespēj apasiņot ķermeni) vai pēkšņas un spēcīgas sāpes krūšu kurvī, ko parasti izjūt kā spiedienu, smagumu, spiešanu un sāpes krūšu kurvī;

- sirdsdarbības ritma traucējumi, piemēram, neregulārs sirdsdarbības ritms vai patoloģiskas EKG izmaiņas, ko sauc par “QT intervāla pagarināšanos” vai “pagarinātu QT intervālu”;
- zems kālija vai magnija līmenis asinīs;
- žultsakmeņi.

Ārstēšanas laikā ar Signifor

- Signifor kontrolē pārmērīgu kortizola izdalīšanos. Šī kontrole var būt pārāk spēcīga un iespējams, ka Jūs jutīsiet pazīmes vai simptomus, kas saistīti ar kortizola trūkumu organismā, piemēram, izteikts vājums, nogurums, ķermeņa masas samazināšanās, slikta dūša, vemšana vai zems asinsspiediens. Ja tas notiek, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.
- Signifor var izraisīt cukura līmeņa paaugstināšanos asinīs. Iespējams, ka Jūsu ārsts vēlēšies uzraudzīt Jūsu cukura līmeni asinīs un uzsākt ārstēšanu ar pret diabēta zālēm vai koriģēt to lietošanu.
- Signifor var palēnināt sirdsdarbību. Iespējams, ka Jūsu ārsts vēlēšies uzraudzīt Jūsu sirdsdarbību, izmantojot ierīci, kas mēra sirds elektrisko aktivitāti (EKG vai elektrokardiogramma). Ja šobrīd lietojat zāles sirds slimības ārstēšanai, iespējams, ka ārstam ir jāveic šo zāļu devas koriģēšana.
- Ārsts var arī periodiski pārbaudīt Jūsu žultspūsli, aknu enzīmu un hipofīzes hormonu līmeni, jo šīs zāles tos visus ietekmē.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam, jo nav pieejami dati par zāļu lietošanu šai vecuma grupai.

Citas zāles un Signifor

Signifor var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vienlaikus ar Signifor, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, jo tādā gadījumā Jūsu ārstam vajadzēs rūpīgāk novērot Jūsu sirdsdarbību un mainīt Signifor vai citu zāļu devu. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. It īpaši pastāstiet savam ārstam, ja lietojat:

- zāles, ko lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai, piemēram, dizopiramīdu, prokainamīdu, hinidīnu, sotalolu, dofetilīdu, ibutilīdu, amiodaronu vai dronedaronu;
- zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai (perorāli: klaritromicīns un moksifloksiacīns; injekciju veidā: eritromicīns un pentamidīns);
- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (ketokonazols, izņemot, ja tas ir šampūna formā);
- zāles noteiktu psihisku traucējumu ārstēšanai (hlorpromazīns, tioridazīns, flufenazīns, pimozīds, haloperidols, tiapriids, amisulprīds, sertindols, metadons);
- zāles, ko lieto siena drudža un alerģiju ārstēšanai (terfenadīns, astemizols, mizolastīns);
- zāles, ko lieto malārijas profilaksei vai ārstēšanai (hlorohīns, halofantrīns, lumefantrīns);
- zāles asinsspiediena kontrolei, piemēram:
 - bēta blokatorus (metoprolols, karteolols, propranolols, sotalols);
 - kalcija kanālu blokatorus (bepridils, verapamils, diltiazēms);
 - holīnesterāzes inhibitorus (rivastigmīns, fizostigmīns);
- zāles elektrolītu līdzsvara kontrolei (kālijs, magnijs) Jūsu organismā.

Sevišķi svarīgi ir pastāstīt par sekojošām zālēm:

- ciklosporīnu (lieto pēc orgānu transplantācijas, lai nomāktu imūnsistēmas darbību);
- zālēm, ko lieto, augsta cukura līmeņa asinīs (kā cukura diabēta gadījumā) vai zema cukura līmeņa asinīs (hipoglikēmija) ārstēšanai, piemēram:
 - insulīnu
 - metformīnu, liraglutīdu, vildagliptīnu, nateglinīdu (pret diabēta zāles).

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Signifor nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav noteikti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka ir iestājusies grūtniecība, noteikti pastāstiet to savam ārstam un pārrunāiet ar viņu, vai grūtniecības laikā Jūs varat lietot Signifor.

- Signifor lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti. Nav zināms, vai Signifor izdalās mātes pienā.
- Ja Jūs esat seksuāli aktīva sieviete, ārstēšanās laikā Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu par kontracepcijas nepieciešamību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Signifor var būt maza ietekme uz spēju vadīt transporta līdzekļus un apkalpot mehānismus, jo dažas nevēlamās blakusparādības, kas Jums var attīstīties Signifor lietošanas laikā, piemēram, reibonis, galvassāpes un nogurums, var mazināt Jūsu spējas vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Signifor sastāvdaļām

Signifor satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošs”.

3. Kā lietot Signifor

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam. Šīs zāles pieejamas ampulā, t.i. mazā stikla iepakojumā.

Cik daudz Signifor lietot

Ieteicamā deva ir viena Signifor 0,6 mg ampula divas reizes dienā. Signifor lietošana katru dienu vienā noteiktā laikā palīdzēs Jums atcerēties, kad šīs zāles ir jālieto. Kad būsiēt uzsākuši ārstēšanu, ārsts var izlemt palielināt Jūsu Signifor devu līdz 0,9 mg vienā ampulā divas reizes dienā.

Gadījumā, ja rodas blakusparādības, ārsts uz kādu laiku var samazināt devu pa 0,3 mg vienā injekcijā.

Ja pirms Signifor terapijas uzsākšanas Jums ir konstatēta aknu slimība, Jūsu ārsts var uzsākt ārstēšanu ar vienu Signifor 0,3 mg devu ampulā divas reizes dienā.

Lai piemērotos ārsta izrakstītajai specifiskajai devai, Signifor pieejamas ampulās ar dažādu stiprumu (0,3 mg, 0,6 mg un 0,9 mg).

Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu atbildes reakciju uz ārstēšanu ar Signifor un noteiks, kāda deva Jums ir atbilstošāka.

Kā lietot Signifor

Jūsu ārsts vai medmāsa sniegs Jums norādījums, kā pašam veikt Signifor injekciju. Izlasiet arī norādījumus lietošanas instrukcijas beigās. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, sazinieties ar savu ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Signifor ir paredzēts subkutānai lietošanai. Tas nozīmē, ka zāles caur īsu adatu injicē taukaudos tieši zem ādas. Subkutānai injekcijai piemērotas vietas ir augšstilbi un vēders. Lai neradītu sāpes un ādas iekaisumu, katrai injekcijai izvēlieties citu injicēšanas vietu. Izvairieties veikt injekciju vietā, kas ir sāpīga vai kur ir iekaisusi āda.

Nelietojiet Signifor, ja pamanāt, ka šķīdums ir duļķains vai satur kādas daļiņas. Šķīdumam jābūt bez redzamām daļiņām, dzidram un bezkrāsainam.

Cik ilgi Signifor jālieto

Signifor jāturpina lietot tik ilgi, cik Jums to noteicis darīt Jūsu ārsts.

Ja esat lietojis Signifor vairāk nekā noteikts

Ja Signifor nejauši esat lietojis vairāk nekā ārsts Jums ir noteicis, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Signifor

Neinjicējiet dubultu Signifor devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja esat aizmirsis injicēt Signifor

devu, vienkārši injicējiet nākošo devu paredzētajā laikā.

Ja pārtraucat lietot Signifor

Pārtraucot ārstēšanu ar Signifor, atkal var palielināties Jūsu kortizola līmenis asinīs un atgriezties iepriekšējie simptomi. Tāpēc nepārtrauciet Signifor lietošanu, ja vien to nav norādījis Jūsu ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums attīstās sekojošas blakusparādības:

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)

- Cukura līmeņa izmaiņas asinīs. Jums var būt pastiprināta slāpju sajūta, pastiprināta urīna izdalīšanās, pastiprināta apetīte ar ķermeņa masas samazināšanos, nogurums, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā.
- Žultsakmeņi vai ar tiem saistītas komplikācijas. Jums var būt drudzis, drebuļi, ādas/acu dzeltena nokrāsa, pēkšņas muguras sāpes vai sāpes vēdera labajā pusē.
- Izteikts nogurums.

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)

- Zems kortizola līmenis. Jums var būt izteikts vājums, nogurums, ķermeņa masas samazināšanās, slikta dūša, vemšana un pazemināts asinsspiediens.
- Lēna sirdsdarbība.
- Pazemināts asinsspiediens. Jums var attīstīties reibonis, viegls reibonis un reibonis vai ģībšana pieceloties stāvus.
- Problēmas ar žults plūsmu (holestāze). Jums var būt dzeltenīga ādas krāsa, tumšs urīns, gaiši izkārnījumi un nieze.
- Žultspūšļa iekaisums (holecistīts).

Citas Signifor blakusparādības var būt:

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)

- Caureja
- Slikta dūša
- Sāpes vēderā
- Sāpes injekcijas vietā

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)

- Pagarināts QT intervāls (izmeklējumu laikā atklājama sirds elektrisko impulsu novirze)
- Apetītes zudums
- Vemšana
- Galvassāpes
- Reibonis
- Matu izkrišana
- Nieze (*pruritus*)
- Muskuļu sāpes (mialģija)
- Locītavu sāpes (artralģija)
- Patoloģiski aknu darbības analīžu rezultāti
- Patoloģiski aizkuņģa dziedzera darbības analīžu rezultāti
- Patoloģiski asins koagulācijas rādītāji

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem)

- Samazināts sarkano asins šūnu līmenis asinīs (anēmija)

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- paaugstināts ketonvielu (aknās ražotas vielas) līmenis urīnā vai asinīs (diabētiskā ketoacidoze) kā paaugstināta cukura līmeņa Jūsu asinīs komplikācija. Var rasties pēc augļiem smaržojoša elpa, apgrūtināta elpošana un apjukums.
- Elļainas vai taukainas fekāles
- Fēcū krāsas izmaiņas

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Signifor

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ampulas uzlīmes un kastītes pēc “EXP”/“Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Signifor satur

- Aktīvā viela ir pasireotīds.
Signifor 0,3 mg: Viena ampula ar 1 ml šķīduma satur 0,3 mg pasireotīda (pasireotīda diaspartāta veidā).
Signifor 0,6 mg: Viena ampula ar 1 ml šķīduma satur 0,6 mg pasireotīda (pasireotīda diaspartāta veidā).
Signifor 0,9 mg: Viena ampula ar 1 ml šķīduma satur 0,9 mg pasireotīda (pasireotīda diaspartāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, vīnskābe, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām.

Signifor ārējais izskats un iepakojums

Signifor šķīdums injekcijām ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums ampulā. Katrā ampulā ir 1 ml šķīduma injekcijām.

Signifor ir pieejams iepakojumos pa 6 ampulām vai vairāku kastīšu iepakojumos pa 18 (3 iepakojumi pa 6), 30 (5 iepakojumi pa 6) vai 60 (10 iepakojumi pa 6) ampulām.

Visi stiprumi un iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

Ražotājs

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

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

NORĀDĪJUMI PAR SIGNIFOR ŠĶĪDUMA INJEKCIJĀM LIETOŠANU

Šīs zāles pieejamas ampulā, t.i. mazā stikla iepakojumā. Signifor jālieto, izmantojot sterilas vienreizlietojamās šļirces un injekciju adatas.

Jūsu ārsts vai medmāsa sniegs Jums norādījumus par Signifor ampulu lietošanu. Tomēr pirms ampulas lietošanas, lūdzu, uzmanīgi izlasiet turpmāko informāciju. Ja neesat drošs, ka varēsiet pats sev injicēt, vai ja Jums ir jautājumi, lūdziet palīgā ārstu vai medmāsu.

Injekciju var sagatavot, izmantojot divas dažādas adatas, lai ievilktu un injicētu šķīdumu, vai nu vienu īsu tievu injekcijas adatu abām darbībām. Balstoties uz vietējo slimnīcu pieredzi, Jūsu ārsts vai medmāsa Jums ieteiks, kādu metodi izmantot. Lūdzu, sekojiet viņu norādījumiem.

Uzglabājiet Signifor ampulas atbilstoši uz kastītes minētajiem uzglabāšanas nosacījumiem.

Svarīga drošuma informācija

Uzmanību! Ampulas jāglabā bērniem nepieejamā vietā.

Kas man nepieciešams

Kas vajadzīgs, lai pats sev injicētu:

1. Viena Signifor ampula
2. Spirtā samitrināts tampons vai kas tamlīdzīgs
3. Viena sterila šļirce
4. Viena gara, resna, trula, sterila adata šķīduma ievilkšanai (Jūsu ārsts vai medmāsa Jums pateiks, vai tā Jums ir nepieciešama)
5. Viena īsa, tieva sterila adata
6. Aizverama atkritumu tvertne, kas piemērota asiem priekšmetiem

Injekcijas vieta

Injekcijas vieta ir vieta uz Jūsu ķermeņa, kuru izmantosiet zāļu injicēšanai. Signifor ir paredzēts subkutānai lietošanai. Tas nozīmē, ka zāles caur īsu adatu injicē taukaudos tieši zem ādas. Subkutānai injekcijai piemērotas vietas ir augšstilbi un vēders. Lai neradītu sāpes un ādas iekaisumu, katrai injekcijai izvēlieties citu injicēšanas vietu. Izvairieties veikt injekciju vietā, kas ir sāpīga vai kur ir iekaisusi āda.

Sagatavošanās

Kad esat gatavs injicēt pats sev, uzmanīgi ievērojiet zemāk aprakstītās darbības:

- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- Katru reizi, kad veicat pašinjekciju, lietojiet jaunas vienreizlietojamās adatas un šļirces. Šļirces un injekciju adatas izmantojiet tikai vienu reizi. **Nekad** nedodiet citiem un neņemiet no citiem šļirces un adatas.
- Izņemiet ampulu no kastītes.
- Pārbaudiet ampulu. **NELIETOJIET**, ja tā ir bojāta vai šķidrums ir duļķains vai ar sīkām daļiņām. Visos šajos gadījumos atdodiet visu iepakojumu aptiekā.

Ieteicams, ka šķīdums pirms lietošanas ir istabas temperatūrā, lai mazinātu lokālu diskomfortu.

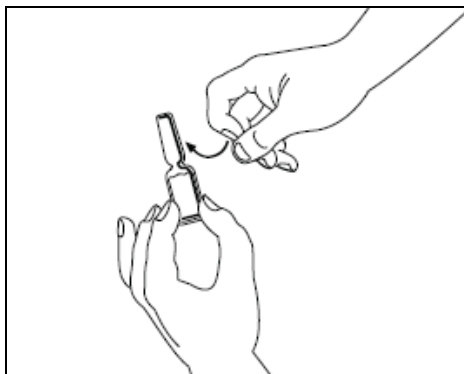
Ampulas jāatver tieši pirms lietošanas, un neizlietotā zāļu daļa jāiznīcina.

Pārbaudiet derīguma termiņu un devu

Pārbaudiet derīguma termiņu, kas ir uz ampulas uzlīmes (pēc “EXP”), kā arī pārbaudiet, vai ampula satur to devu, kuru Jums izrakstījis ārsts.

NELIETOJIET, ja zālēm ir beidzies derīguma termiņš vai ir nepareiza deva. Abos gadījumos atdodiet visu iepakojumu aptiekā.

Kā veikt Signifor injekciju



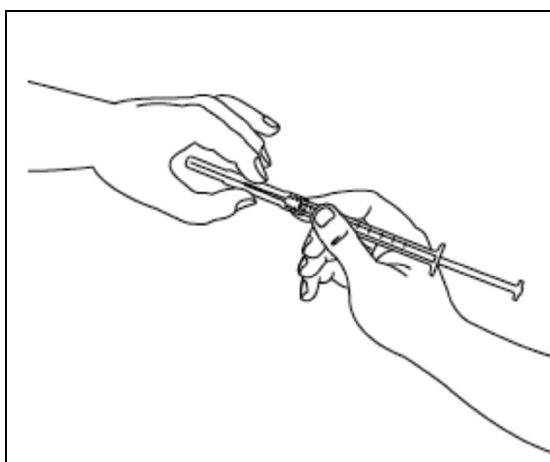
1. darbība

Signifor šķīdums injekcijām ir iepildīts ampulā ar atlaužamu galu. Krāsainais punkts uz ampulas augšējās daļas apzīmē vietu, kur jānolauž ampulas augšdaļa. Pirms atverat ampulu, ar pirkstu viegli uzsitiet pa to, lai pārliecinātos, ka ampulas augšējā daļā nav šķidruma.



2. darbība

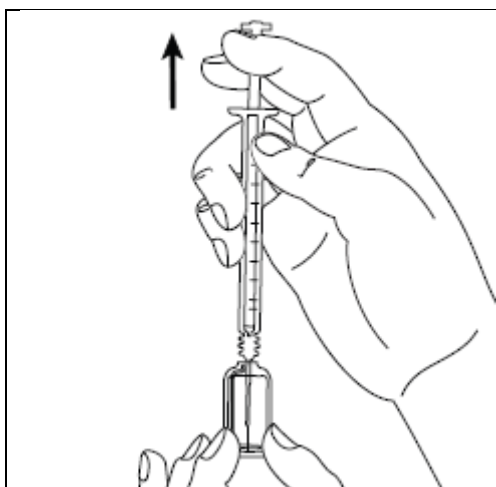
Ieteicamā procedūra: turiet ampulu vertikāli ar krāsaino punktu prom no Jums. Satveriet ampulas pamatni vienā rokā. Turot īkšķus kopā virs uz zem ampulas kakliņa, nolauziet ampulas augšdaļu sašaurinājuma vietā. Pēc ampulas atvēršanas novietojiet to vertikāli uz tīras, gludas virsmas.



3. darbība

Paņemiet sterilo šļirci un pievienojiet adatu pie šļirces. Ja Jums norādīts izmantot divas adatas, šobrīd Jums jāizmanto garā, resnā adata ar noapaļoto galu.

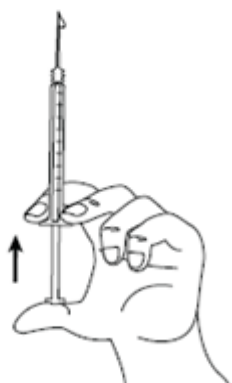
Pirms veicat 4. darbību, notīriet injekcijas vietu, kuru esat izvēlējis, ar spirtā samitrinātu tamponu.



4. darbība

Noņemiet uznavu no adatas. Ielieciet adatu ampulā un velciet virzuli uz augšu tā, lai ievilkto šļircē visu ampulas saturu.

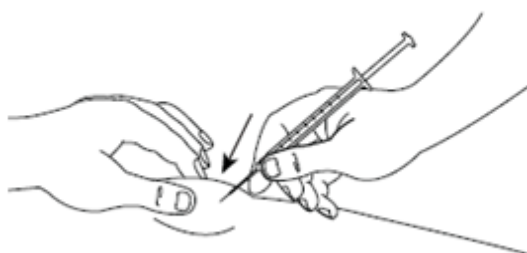
Ja Jums norādīts izmantot divas adatas, Jums tagad garā adata jāaizvieto ar īsāko adatu.



5. darbība

Turiet šļirci vienā rokā starp diviem pirkstiem, ar īkšķi uz virzuļa apakšdaļas. Lai atbrīvotos no gaisa burbuļiem šļircē, viegli uzsitiet pa to ar pirkstiem. Lai pārlicinātos, ka šļircē nav gaisa burbuļu, nospiediet virzuli, līdz adatas galā parādās pirmā pile.

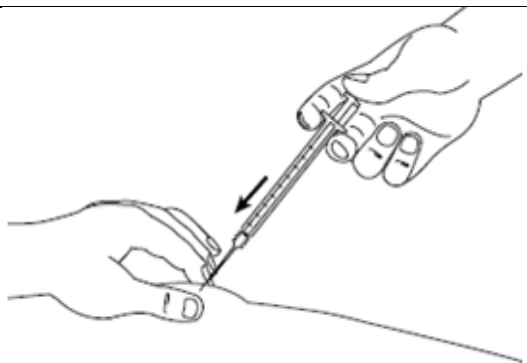
Raugieties, lai adatai nekas nepieskaras. Tagad Jūs esat gatavs injicēt.



6. darbība

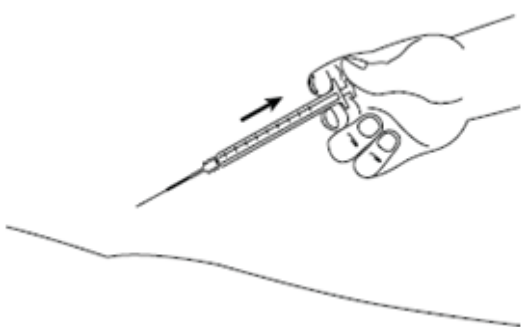
Viegli saņemiet ādu injekcijas vietā, un, turot adatu aptuveni 45 grādu leņķī (kā parādīts attēlā), ieduriet adatu injekcijas vietā.

Viegli pavelciet aiz virzuļa, lai pārlicinātos, ka nav iedurts asinsvadā. Ja šļircē redzat asinis, pirmkārt izņemiet adatu ārā no ādas, pēc tam apmainiet adatu un ieduriet to citā injekcijas vietā.



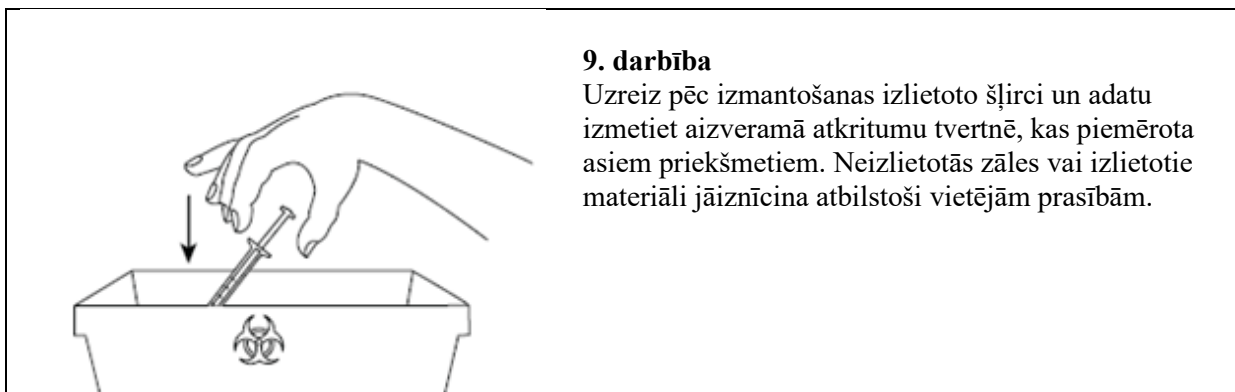
7. darbība

Turot ādu saspiestu, lēnām spiediet virzuli uz leju tik tālu, cik ļauj tā kustība, līdz viss šķīdums ir injicēts. Turiet virzuli nospiestu un neizvelciet šļirci vēl 5 sekundes.



8. darbība

Lēnām atlaidiet saspiesto ādu un uzmanīgi izvelciet adatu. Adatai uzlieciet atpakaļ uzdevu.



9. darbība

Uzreiz pēc izmantošanas izlietoto šļirci un adatu izmetiet aizveramā atkritumu tvertnē, kas piemērota asiņiem priekšmetiem. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Signifor 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Signifor 20 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Signifor 30 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Signifor 40 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Signifor 60 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai
Pasireotidum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, medmāsai vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Signifor un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Signifor lietošanas
3. Kā lietot Signifor
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Signifor
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Signifor un kādam nolūkam tās lieto

Signifor ir zāles, kas satur aktīvo vielu pasireotīdu. To lieto akromegālijas ārstēšanai pieaugušajiem. To lieto Kušinga slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nevar veikt ķirurģisku iejaukšanos vai arī kuriem ķirurģiska iejaukšanās nav izdevusies.

Akromegālija

Akromegāliju izraisa audzēja forma, kas tiek saukta par hipofīzes adenomu un attīstās hipofīzē (tā atrodas smadzeņu pamatnē). Šī adenoma organismā izraisa audu, orgānu un kaulu augšanu kontrolējošo hormonu pārprodukciju, tādēļ palielinās kaulu un audu apjoms, īpaši rokās un kājās.

Signifor samazina šo hormonu veidošanos un, iespējams, arī adenomas lielumu. Tā šīs zāles mazina akromegālijas simptomus – galvassāpes, pastiprinātu svīšanu, roku un kāju nejutīgumu, noguruma sajūtu un locītavu sāpes.

Kušinga slimība

Kušinga slimību izraisa hipofīzes (dziedzeris, kas atrodas smadzenēs) palielināšanās, ko sauc par hipofīzes adenomu. Tas organismā izraisa pastiprinātu adrenokortikotropā hormona (AKTH) izdalīšanos, kas savukārt izraisa cita hormona, ko sauc par kortizolu, pastiprinātu izdalīšanos.

Cilvēka organisms dabiskā veidā ražo vielu, ko sauc par somatostatīnu, kurš bloķē noteiktu hormonu, tostarp AKTH, izdalīšanos. Pasireotīda darbība ir ļoti līdzīga somatostatīna darbībai. Tādējādi Signifor spēj bloķēt AKTH izdalīšanos, palīdzot regulēt kortizola pastiprināto izdalīšanos un atvieglot Kušinga slimības simptomus.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par Signifor darbību vai to, kāpēc šīs zāles Jums ir izrakstītas, konsultējieties ar savu ārstu.

2. Kas Jums jāzina pirms Signifor lietošanas

Nelietojiet Signifor šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret pasireotīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Signifor lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums šobrīd ir vai kādreiz ir bijušas šādas problēmas:

- cukura līmeņa asinīs traucējumi — pārāk augsts (kā hiperglikēmijas/cukura diabēta gadījumā) vai pārāk zems (hipoglikēmija);
- sirdsdarbības traucējumi, piemēram, nesen bijusi sirdslēkme, sastrēguma sirds mazspēja (sirds slimība, kad sirds nespēj apasiņot ķermeni) vai pēkšņas un spēcīgas sāpes krūšu kurvī, ko parasti izjūt kā spiedienu, smagumu, spiešanu un sāpes krūšu kurvī;
- sirdsdarbības ritma traucējumi, piemēram, neregulārs sirdsdarbības ritms vai patoloģiskas EKG izmaiņas, ko sauc par “QT intervāla pagarināšanos” vai “pagarinātu QT intervālu”;
- zems kālija vai magnija līmenis asinīs;
- žultsakmeņi;
- vai ja Jūs lietojat antikoagulantus (zāles asins recēšanas spējas samazināšanai), ārsts kontrolēs Jūsu asins koagulācijas parametrus un var pielāgot antikoagulanta devu.

Ārstēšanas laikā ar Signifor

- Signifor var izraisīt cukura līmeņa paaugstināšanos asinīs. Iespējams, ka Jūsu ārsts vēlēšies uzraudzīt Jūsu cukura līmeni asinīs un uzsākt ārstēšanu ar pret diabēta zālēm vai koriģēt to lietošanu.
- Signifor kontrolē pārmērīgu kortizola izdalīšanos. Šī kontrole var būt pārāk spēcīga un iespējams, ka Jūs jutīsiet pazīmes vai simptomus, kas saistīti ar kortizola trūkumu organismā, piemēram, izteikts vājums, nogurums, ķermeņa masas samazināšanās, slikta dūša, vemšana vai zems asinsspiediens. Ja tas notiek, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.
- Signifor var palēnināt sirdsdarbību. Iespējams, ka Jūsu ārsts vēlēšies uzraudzīt Jūsu sirdsdarbību, izmantojot ierīci, kas mēra sirds elektrisko aktivitāti (EKG vai elektrokardiogramma). Ja šobrīd lietojat zāles sirds slimības ārstēšanai, iespējams, ka ārstam ir jāveic šo zāļu devas koriģēšana.
- Ārsts var arī periodiski pārbaudīt Jūsu žultspūsli, aknu enzīmu un hipofīzes hormonu līmeni, jo šīs zāles tos visus ietekmē.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam, jo nav pieejami dati par zāļu lietošanu šai vecuma grupai.

Citas zāles un Signifor

Signifor var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vienlaikus ar Signifor, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, jo tādā gadījumā Jūsu ārstam vajadzēs rūpīgāk novērot Jūsu sirdsdarbību un mainīt Signifor vai citu zāļu devu. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. It īpaši pastāstiet savam ārstam, ja lietojat:

- pēc orgānu transplantācijas izmantojamas zāles, kas samazina imūnsistēmas aktivitāti (ciklosporīnus);
- zāles, kas tiek lietotas pret paaugstinātu (diabēta gadījumā) vai pazeminātu cukura līmeni asinīs (hipoglikēmijas gadījumā), piemēram:
 - insulīnu;
 - metformīnu, liraglutīdu, vildagliptīnu vai nateglinīdu (pret diabēta zāles).
- zāles, ko lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai, piemēram, dizopiramīdu, prokainamīdu, hinidīnu, sotalolu, dofetilīdu, ibutilīdu, amiodaronu vai dronedaronu;
- zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai (perorāli: klaritromicīns un moksifloksiacīns; injekciju veidā: eritromicīns un pentamidīns);
- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (ketokonazols, izņemot, ja tas ir šampūna formā);

- zāles noteiktu psihisku traucējumu ārstēšanai (hlorpromazīns, tioridazīns, flufenazīns, pimoazīds, haloperidols, tiapriids, amisulpriids, sertindols, metadons);
- zāles, ko lieto siena drudža un alerģiju ārstēšanai (terfenadīns, astemizols, mizolastīns);
- zāles, ko lieto malārijas profilaksei vai ārstēšanai (hlorohīns, halofantrīns, lumefantrīns);
- zāles asinsspiediena kontrolei, piemēram:
 - bēta blokatorus (metoprolols, karteolols, propranolols, sotalols);
 - kalcija kanālu blokatorus (bepridils, verapamils, diltiazēms);
 - holīnesterāzes inhibitorus (rivastigmīns, fizostigmīns);
- zāles elektrolītu līdzsvara kontrolei (kālijs, magniju) Jūsu organismā.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Signifor nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav noteikti nepieciešams. Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Ja barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, jo nav zināms, vai Signifor izdalās mātes pienā.
- Ja Jūs esat seksuāli aktīva sieviete, ārstēšanās laikā Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu par kontracepcijas nepieciešamību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Signifor var būt maza ietekme uz spēju vadīt transporta līdzekļus un apkalpot mehānismus, jo dažas nevēlamās blakusparādības, kas Jums var attīstīties Signifor lietošanas laikā, piemēram, galvassāpes, reibonis un nogurums var mazināt Jūsu spējas vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Signifor sastāvdaļām

Signifor satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošs”.

3. Kā lietot Signifor

Šīs zāles Jums ievadīs apmācīts veselības aprūpes speciālists.

Cik daudz Signifor lietot

Akromegālija

Ieteicamā Signifor sākuma deva akromegālijas gadījumā ir 40 mg ik pēc 4 nedēļām. Kad būsiet uzsākuši ārstēšanu, ārsts var no jauna izvērtēt Jums nepieciešamo devu. Var tikt noteikts arī augšanas hormona un citu hormonu līmenis Jūsu asinīs. Atkarībā no iegūtajiem rezultātiem un Jūsu pašsajūtas var būt jāsamazina vai jāpalielina ar katru injekciju ievadāmā Signifor deva. Deva nedrīkst pārsniegt 60 mg. Ja pirms Signifor terapijas uzsākšanas akromegālijas ārstēšanai Jums ir konstatēta aknu slimība, Jūsu ārsts var uzsākt ārstēšanu ar 20 mg lielu devu.

Kušinga slimība

Parastā Signifor sākuma deva Kušinga slimības gadījumā ir 10 mg ik pēc 4 nedēļām. Kad būsiet uzsākuši ārstēšanu, ārsts var no jauna izvērtēt Jums nepieciešamo devu. Var tikt noteikts kortizola līmenis Jūsu asinīs vai urīnā. Atkarībā no iegūtajiem rezultātiem un Jūsu pašsajūtas var būt jāsamazina vai jāpalielina ar katru injekciju ievadāmā Signifor deva. Deva nedrīkst pārsniegt 40 mg.

Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu atbildes reakciju uz ārstēšanu ar Signifor un noteiks, kāda deva Jums ir atbilstošāka.

Kā lietot Signifor

Signifor injicēs Jūsu ārsts vai medmāsa. Ja Jums ir kādi jautājumi, sazinieties ar savu ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Signifor ir paredzēts intramuskulārām injekcijām. Tas nozīmē, ka šīs zāles caur adatu tiks injicētas

Jūsu sēžamvietas muskuļos.

Cik ilgi Signifor jālieto

Ārstēšana ir ilgstoša, un ir iespējams, ka tā ilgs vairākus gadus. Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu stāvokli, lai pārliccinātos, vai ārstēšanai ir vēlāmā iedarbība. Jūsu ārstēšana tiks turpināta tik ilgi, cik ārsts to uzskatīs par nepieciešamu.

Ja pārtraucat lietot Signifor

Ja pārtrauksiet ārstēties ar Signifor, Jūsu simptomi var atjaunoties. Tādēļ nepārtrauciet Signifor lietošanu, ja vien to nav ieteicis Jūsu ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums attīstās sekojošas blakusparādības:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no katriem 10 cilvēkiem)

- Augsts cukura līmenis asinīs. Jums var būt pastiprināta slāpju sajūta, pastiprināta urīna izdalīšanās, pastiprināta apetīte ar ķermeņa masas samazināšanos, nogurums, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā.
- Žultsakmeņi vai ar tiem saistītas komplikācijas. Jums var būt drudzis, drebuļi, ādas/acu dzeltena nokrāsa, pēkšņas muguras sāpes vai sāpes vēdera labajā pusē.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 10 cilvēkiem)

- Zems kortizola līmenis. Jums var būt izteikts vājums, nogurums, ķermeņa masas samazināšanās, slikta dūša, vemšana un pazemināts asinsspiediens.
- Lēna sirdsdarbība.
- Pagarināts QT intervāls (izmeklējumu laikā atklājama sirds elektrisko impulsu novirze).
- Problēmas ar žults plūsmu (holestāze). Jums var būt dzeltenīga ādas krāsa, tumšs urīns, gaiši izkārnījumi un nieze.
- Žultspūšļa iekaisums (holecistīts).

Citas Signifor blakusparādības var būt:

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)

- Caureja.
- Slikta dūša.
- Sāpes vēderā.
- Sāpes injekcijas vietā.

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)

- Noguruma sajūta, nespēks un ādas bālums (samazināta eritrocītu skaita simptomi).
- Apetītes zudums.
- Galvassāpes.
- Vēdera pūšanās.
- Vemšana.
- Reibonis.
- Sāpes, diskomforta sajūta, nieze un tūska injekcijas vietā.
- Aknu darbības analīžu rezultātu izmaiņas.
- Asinsanalīžu rezultātu novirzes (pazīmes, kas liecina par augstu kreatīnfosfokināzes, glikozētā hemoglobīna un lipāzes līmeni asinīs).
- Matu izkrišana.

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem)

- Aizkuņģa dziedzera darbības izmaiņas (paaugstināts amilāzes līmenis), kas atklātas veicot asins analīzes.
- Patoloģiski asins koagulācijas rādītāji.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- paaugstināts ketonvielu (aknās ražotas vielas) līmenis urīnā vai asinīs (diabētiskā ketoacidoze) kā paaugstināta cukura līmeņa Jūsu asinīs komplikācija. Var rasties pēc augļiem smaržojoša elpa, apgrūtināta elpošana un apjukums.
- Elļainas vai taukainas fēces
- Fēču krāsas izmaiņas

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Signifor

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, flakona un pilnšļirces pēc „Derīgs līdz” vai “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C). Nesasaldēt.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Signifor satur

- Aktīvā viela ir pasireotīds.
Signifor 10 mg: katrs flakons satur 10 mg pasireotīda (pasireotīda pamoāta veidā).
Signifor 20 mg: katrs flakons satur 20 mg pasireotīda (pasireotīda pamoāta veidā).
Signifor 30 mg: katrs flakons satur 30 mg pasireotīda (pasireotīda pamoāta veidā).
Signifor 40 mg: katrs flakons satur 40 mg pasireotīda (pasireotīda pamoāta veidā).
Signifor 60 mg: katrs flakons satur 60 mg pasireotīda (pasireotīda pamoāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Pulvera sastāvā: poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50–60:40–50) un poli-(D,L-laktīda-koglikolīds) (attiecībā 50:50).
 - Šķīdinātāja sastāvā: karmelozes nātrija sāls, mannīts, poloksamērs 188 un ūdens injekcijām.

Signifor ārējais izskats un iepakojums

Signifor pulveris ir gaiši dzeltens vai iedzeltens pulveris flakonā. Šķīdinātājs ir caurspīdīgs bezkrāsains, gaiši dzeltens vai gaiši brūns šķīdums pilnšļircē.

Signifor 10 mg ir pieejams atsevišķos iepakojumos ar vienu flakonu ar pulveri, kas satur 10 mg pasireotīda, un vienu pilnšļirci ar 2 ml šķīdinātāja.

Signifor 20 mg ir pieejams atsevišķos iepakojumos ar vienu flakonu ar pulveri, kas satur 20 mg pasireotīda, un vienu pilnšļirci ar 2 ml šķīdinātāja.

Signifor 30 mg ir pieejams atsevišķos iepakojumos ar vienu flakonu ar pulveri, kas satur 30 mg pasireotīda, un vienu pilnšļirci ar 2 ml šķīdinātāja.

Signifor 40 mg ir pieejams atsevišķos iepakojumos ar vienu flakonu ar pulveri, kas satur 40 mg

pasireotīda, un vienu pilnšļirci ar 2 ml šķīdinātāja.

Signifor 60 mg ir pieejams atsevišķos iepakojumos ar vienu flakonu ar pulveri, kas satur 60 mg pasireotīda, un vienu pilnšļirci ar 2 ml šķīdinātāja.

Katrā atsevišķajā iepakojumā ir flakons un pilnšļirce noslēgtā blistera tipa oblātā kopā ar vienu flakona adapteru un vienu droši izmantojamu injekcijas adatu.

Signifor 40 mg un Signifor 60 mg ir pieejams arī vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 3 starpiepakojumus.

Visi stiprumi un iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

Ražotājs

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30 rue des Peupliers

92000 Nanterre

France

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.

Tel: +46 8 545 80 230

Švedija

България

Recordati Rare Diseases

Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58

Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Belgique/Belgien

Česká republika

Recordati Rare Diseases

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

Francie

Magyarország

Recordati Rare Diseases

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

Franciaország

Danmark

Recordati AB.

Tlf.: +46 8 545 80 230

Sverige

Malta

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 1 47 73 64 58

Franza

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

NORĀDĪJUMI PAR TO, KĀ LIETOT SIGNIFOR PULVERI UN ŠĶĪDINĀTĀJU INJEKCIJU SUSPENSIJAS PAGATAVOŠANAI

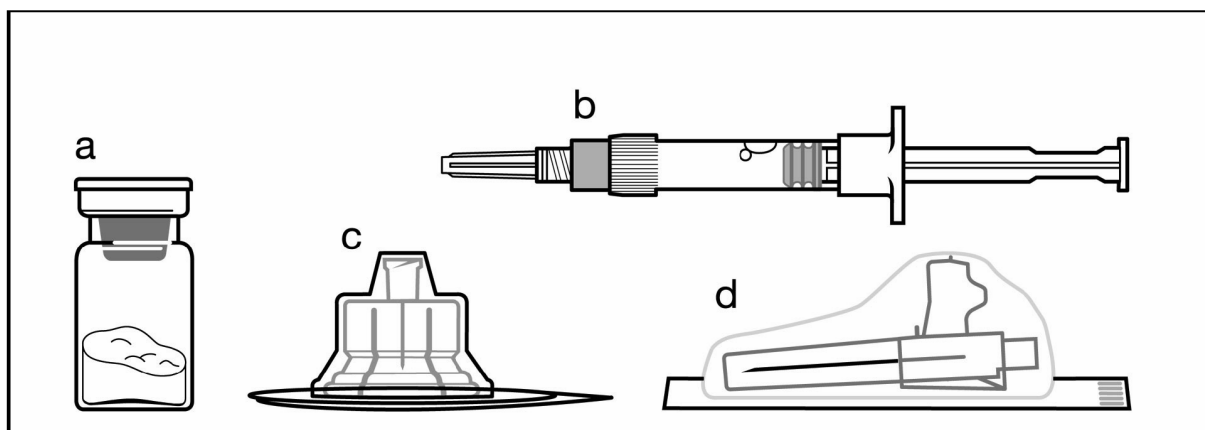
TIKAI DZIĻAI INTRAMUSKULĀRAI INJEKCIJAI.

UZMANĪBU!

Signifor sagatavošanai ir divi kritiski svarīgi posmi. **To neievērošanas dēļ var neizdoties pareizi izdarīt injekciju.**

- **Injekcijas komplektam jāsasilst līdz istabas temperatūrai.** Izņemiet injekcijas komplektu no ledusskapja un pirms sagatavošanas to vismaz uz 30 minūtēm, bet ne ilgāk kā 24 stundas atstājat istabas temperatūrā.
- Pēc šķīdinātāja pievienošanas vismaz 30 sekundes **uzmanīgi pakratiet flakonu, līdz izveidojas viendabīga suspensija.**

Injekcijas komplektā ir:



- a) viens flakons ar pulveri;
- b) viena pilnšļirce ar šķīdinātāju;
- c) viens flakona adapters zāļu sagatavošanai;
- d) viena droši izmantojama injekcijas adata (20G x 1.5").

Rūpīgi ievērojiet tālāk sniegtos norādījumus, lai pirms dziļas intramuskulāras injekcijas pareizi sagatavotu Signifor pulveri un šķīdinātāju injekciju suspensijas pagatavošanai.

Signifor suspensiju ir atļauts sagatavot tikai tieši pirms ievadīšanas.

To drīkst ievadīt tikai apmācīts veselības aprūpes speciālists.

1. darbība

Izņemiet Signifor injekcijas komplektu no ledusskapja.

UZMANĪBU! Sagatavošana obligāti jāsāk tikai pēc tam, kad injekcijas komplekts ir sasilis līdz istabas temperatūrai. Pirms sagatavošanas vismaz uz 30 minūtēm, bet ne ilgāk kā 24 stundas atstājat komplektu istabas temperatūrā.

Piebilde. Ja injekcijas komplekts 24 stundu laikā nav izlietots, to var likt atpakaļ ledusskapī.

**2. darbība**

Noņemiet flakona plastmasas vāciņu un ar spirta tamponu notīriet flakona gumijas aizbāzni.

Noņemiet flakona adaptera iepakojuma aizsargplēvi, bet **NEIZŅEMIET** flakona adapteru no iepakojuma.

Turot flakona adaptera iepakojumu, novietojiet flakona adapteru virs flakona augšdaļas un līdz galam spiediet adapteru uz leju, līdz tas nonāk savā vietā un ir dzirdams “klikšķis”.

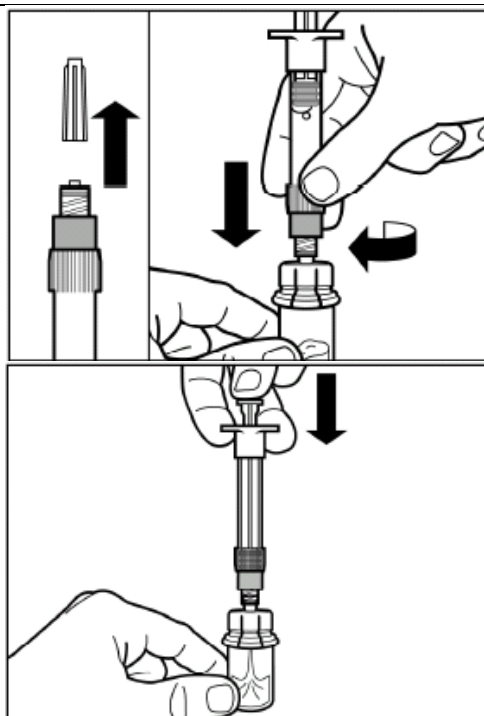
Noņemiet flakona adaptera iepakojumu, to taisnā virzienā paceļot uz augšu, kā redzams attēlā.



3. darbība

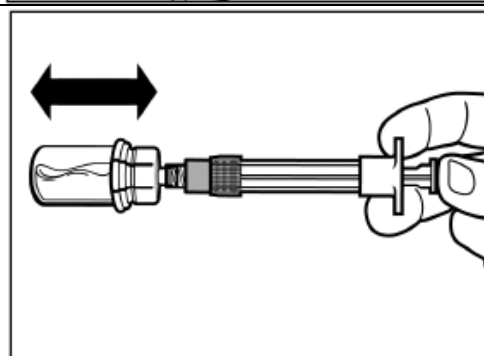
Noņemiet šķīdinātāja pilnšļirces vāciņu un **pieskrūvējiet** šļirci pie flakona adaptera.

Lēni piespiediet virzuli līdz galam, lai flakonā ievadītu visu šķīdinātāju.



4. darbība

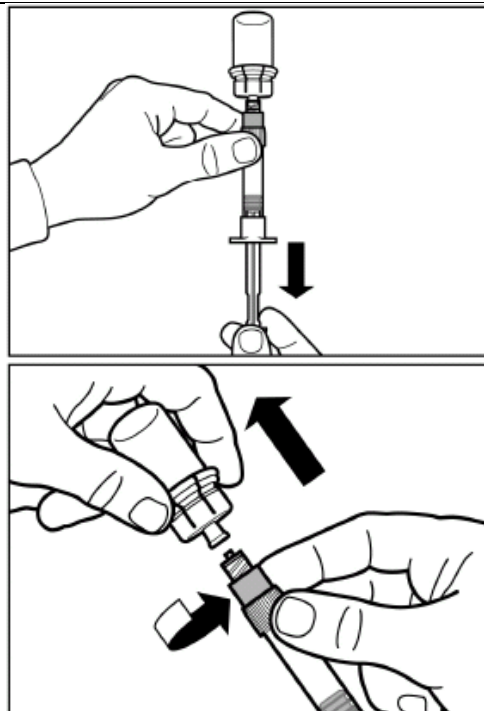
UZMANĪBU! Turot virzuli nospiestu, **vismaz 30 sekundes uzmanīgi pakratiet flakonu**, lai pulveris pilnībā suspendētos. **Ja pulveris nav pilnībā suspendējies, vēlreiz 30 sekundes uzmanīgi pakratiet flakonu.**



5. darbība

Pavērsiet šļirci ar augšdaļu uz leju, **lēni** velciet virzuli atpakaļ un ievelciet šļircē visu flakona saturu.

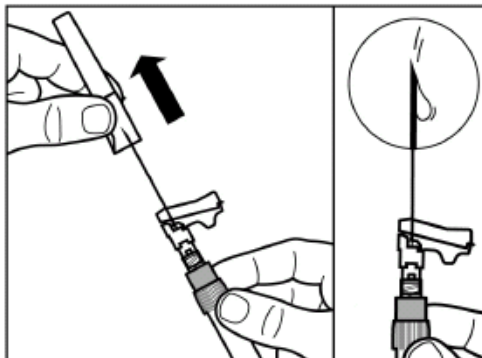
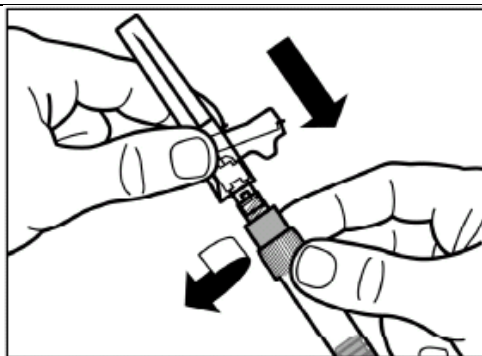
Atskrūvējiet šļirci no flakona adaptera.



6. darbība

Pieskrūvējiet pie šļirces droši izmantojamo injekcijas adatu.

Pavelkot taisnā virzienā, noņemiet adatas aizsargu. Lai nepieļautu suspensijas nogulsņēšanos, varat uzmanīgi pakratīt šļirci, lai uzturētu suspensijas viendabīgumu. Viegli piesitiet pie šļirces, lai no tās izvadītu visus redzamos burbulīšus. Tagad sagatavotais Signifor gatavs **tūlītējai** ievadišanai.



7. darbība

Signifor jāievada dziļas intramuskulāras injekcijas veidā.

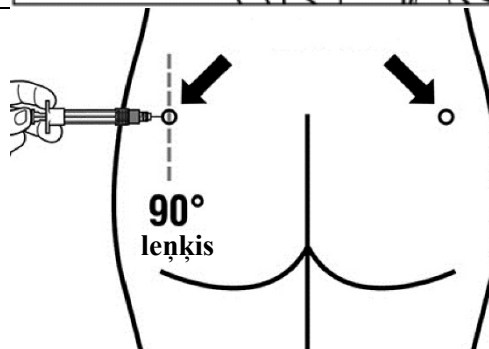
Sagatavojiet injekcijas vietu, to notīrot ar spirta tamponu.

90° leņķī ieduriet visu adatu sēžamvietas kreisās vai labās puses muskulī.

Lēni atvelciet virzuli, lai pārbaudītu, vai neesat iedūris asinsvadā (ja esat iedūris asinsvadā, ir jāmaina injekcijas vieta).

Lēni spiediet virzuli, līdz šļirce ir iztukšota.

Izņemiet šļirci no injekcijas vietas un aktivizējiet drošības aizsargu (kā parādīts **8. darbības** zīmējumā).



Injekcijas vietas

8. darbība

Aktivizējiet adatas aizsargu ar vienu vai otru parādīto metodi:

- drošības aizsarga izliekto daļu vai nu piespiediet pie cietas virsmas (A attēls); vai
- ar pirkstu paspiediet izliekumu uz priekšu (B attēls).

Pareizu aktivizēšanu apstiprina dzirdams “klikšķis”.

Nekavējoties izmetiet šļirci asiem priekšmetiem paredzētā traukā.

