

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 0.3 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
Signifor 0.6 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
Signifor 0.9 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Signifor 0.3 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

Ampulla waħda ta' 1 ml fiha 0.3 mg pasireotide (bħala pasireotide diaspartate).

Signifor 0.6 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

Ampulla waħda ta' 1 ml fiha 0.6 mg pasireotide (bħala pasireotide diaspartate).

Signifor 0.9 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

Ampulla waħda ta' 1 ml fiha 0.9 mg pasireotide (bħala pasireotide diaspartate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni ċara, mingħajr kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' pazjenti adulti morda bil-marda ta' Cushing fejn operazzjoni mhux għażla jew li ma rnexxtilhomx.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata tal-bidu hi ta' 0.6 mg pasireotide permezz ta' injezzjoni għal taħt il-ġilda darbtejn kuljum.

Xahrejn wara t-tnedija tat-terapija b'Signifor, il-pazjenti għandhom ikunu evalwati għall-benefiċċju kliniku. Pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis qawwi fil-livelli tal-kortisol liberu urinarju (UFC) għandhom ikompli jirċievu Signifor sakemm jibqa' jkun ta' benefiċċju għalihom. Tista' titqies zieda tad-doża b'0.9 mg skont kif wiehed jirrispondi għall-kura, sakemm il-pazjenti jittollera tajjeb doża ta' 0.6 mg. Wiehed għandu jikkunsidra li jwaqqaf il-kura f'pazjenti li ma rrispondewx għal Signifor wara xahrejn ta' kura.

Il-kura ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa ssuspettati fi kwalunkwe żmien matul il-kura tista' jitlob tnaqqis temporanju tad-doża ta' Signifor. Huwa ssuġġerit tnaqqis tad-doża ta' 0.3 mg darbtejn kuljum.

Jekk tinqabeż xi doża ta' Signifor, l-injezzjoni li jmiss għandha tinghata skont il-hin skedat. M'għandhomx jinghataw doži doppji sabiex jagħmlu tajjeb għad-doża maqbuza.

Bidla minn formulazzjoni ġol-muskoli għal taħt il-ġilda

M'hemm l-ebda taġrif kliniku disponibbli dwar il-bidla mill-formulazzjoni ta' pasireotide ġol-muskoli għal taħt il-ġilda. Jekk tali bidla tkun meħtieġa, huwa rrakkomandat li jinżamm intervall ta' mill-inqas 28 jum bejn l-aħħar injezzjoni ġol-muskoli u l-ewwel injezzjoni taħt il-ġilda, u li l-injezzjonijiet taħt il-ġilda jinbdew b'doża ta' 0.6 mg ta' pasireotide darbtejn kuljum. Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għar-rispons u t-tollerabbiltà u aktar aġġustamenti fid-doża jistgħu jkunu meħtieġa.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Signifor fit-tfal u fl-adoloxxenti minn età 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Pazjenti adulti (≥65 sena)

M'hemmx biżżejjed taġrif dwar l-użu ta' Signifor f'pazjenti akbar minn 65 sena, imma ma teżisti l-ebda evidenza li tissuggerixxi l-ħtieġa ta' aġġustament tad-doża f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Mhuwiex meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhuwiex meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-funzjoni tal-fwied (Child Pugh A). Id-doża inizjali rrakkomandata għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child Pugh B) hi 0.3 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.2). L-ogħla doża rrakkomandata għal dawn il-pazjenti hi ta' 0.6 mg darbtejn kuljum. Signifor m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment gravi tal-fwied (Child Pugh C) (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Signifor għandu jingħata għal taħt il-ġilda billi l-pazjent itaqqab lilu nnifsu. Il-pazjenti għandhom jingħataw l-istruzzjonijiet mingħand it-tabib jew professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa dwar kif għandhom jinjettaw Signifor huma stess għal taħt il-ġilda.

Mhuwiex irrakkomandat li jintuża l-istess sit tal-injezzjoni għal żewġ injezzjonijiet wara xulxin. Postijiet li juru infjammazzjoni jew irritazzjoni għandhom ikunu evitati. Il-postijiet ippreferuti tal-injezzjonijiet għal taħt il-ġilda huma n-naħa ta' fuq tal-koxox u ż-żaqq (eskluz iż-żokra jew il-qadd).

Għal aktar dettalji dwar kif tingarr il-medicina, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Indeboliment gravi tal-fwied (Child Pugh C).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-metaboliżmu tal-glukosju

Ta' spiss kienu rrapportati alterazzjonijiet fil-livelli tal-glukosju fid-demm f'voluntiera b'saħħithom u f'pazjenti ttrattati b'pasireotide. Iperglicemija u, anqas frekwenti, ipoglicemija, deheru f'pazjenti li ħadu sehem fi studji kliniċi b'pasireotide (ara sezzjoni 4.8).

Il-livell ta' iperglicemija deher li kien ogħla f'pazjenti li kellhom kundizzjonijiet ta' dijabete minn

qabel jew b'dijabete mellitus stabbilita. Matul l-istujdu piviali, il-livelli ta' HbA_{1c} ždiedu bil-qawwi u kienu stabilizzati imma ma reġġhux lura għal-valuri fil-linja bażi (ara sezzjoni 4.8). Kienu rrapportati aktar każijiet ta' waqfien u kien hemm rata oghla ta' rapporti dwar episodji avversi gravi minhabba iperglicemija f'pazjenti kkurati bid-doża ta' 0.9 mg darbtejn kuljum.

L-iżvilupp ta' iperglicemija jidher li hu relatat mat-tnaqqis fit-tnixxija tal-insulina (b'mod partikolari fil-perjodu ta' wara d-doża) u tal-ormoni tal-inkretin (i.e. peptide-1 li jixbah il-glukagon [GLP-1] u polipeptide insulinotropiku dipendenti fuq il-glukosju [GIP]).

Wiehed għandu jkejjel l-istat glicemiku (il-livell tal-glukosju fil-plażma/emoglobina A_{1c} [FPG/HbA_{1c}] f'pazjenti sajmin) qabel ma tinbeda l-kura b'pasireotide. Il-monitoraġġ ta' FPG/HbA_{1c} waqt il-kura għandu jsir skont linji gwida stabbiliti. L-awtomonitoraġġ tal-glukosju fid-demm u/jew l-evalwazzjonijiet tal-FPG għandhom isiru kull ġimgħa għall-ewwel xahrejn jew tliet xhur u mbagħad minn żmien għal żmien, kif jixraq klinikament, kif ukoll matul l-ewwel ġimagħtejn sa erba' ġimgħat wara kwalunkwe žieda fid-doża. Barra minn hekk, irid isir monitoraġġ tal-4 ġimgħat FPG u tat-3 xhur HbA_{1c} wara t-tmiem tal-kura.

Jekk pazjenti ttrattati b'Signifor jiżviluppaw l-iperglicemija, huwa rrakkomandat li jinbeda jew li jsir aġġustament tal-kura antidijabetika, wara l-linji gwida stabbiliti dwar kura għall-immaniġġar tal-iperglicemija. Jekk l-iperglicemija tibqa' mhux ikkontrollata minkejja kura medika xierqa, id-doża ta' Signifor għandha titnaqqas jew titwaqqaf il-kura b'Signifor (ara wkoll sezzjoni 4.5).

Kien hemm każijiet ta' ketoacidoži b'Signifor wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti bi jew mingħajr passat mediku ta' dijabete. Il-pazjenti li jkollhom sinjali u sintomi konsistenti ma' acidoži metabolika severa għandhom jiġu evalwati għal ketoacidoži irrispettivament mill-passat mediku ta' dijabete.

F'pazjenti li għandhom kontroll glicemiku dgħajjef (kif iddefinit bil-valuri ta' HbA_{1c} ta' >8% waqt li jkunu qed jirċievu terapija antidijabetika), għandhom jissahhu l-immaniġġar u l-monitoraġġ tad-dijabete qabel ma tinbeda t-terapija b'pasireotide u waqt li tkun għaddejja.

Testijiet tal-fwied

Jidhru spiss elevazzjonijiet tranżitorji fl-aminotransferasi f'pazjenti ttrattati b'pasireotide. Kienu osservati wkoll każijiet rari ta' elevazzjonijiet fl-istess ħin tal-ALT (alanine aminotransferase) ta' aktar minn 3 x ULN u tal-bilirubin ta' aktar minn 2 x ULN (ara sezzjoni 4.8). Hu rrakkomandat monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied qabel il-kura b'pasireotide, u wara ġimgħa, ġimagħtejn, erba' ġimgħat, tmien ġimgħat u 12-il ġimgħa waqt il-kura. Għaldaqstant għandu jkun hemm monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied kif indikat klinikament.

Għandu jkun hemm monitoraġġ tal-pazjenti li jiżviluppaw židiet fil-livelli tat-transaminasi permezz ta' elevazzjoni oħra tal-funzjoni tal-fwied biex ikun ikkonfermat ir-riżultat. Jekk ir-riżultat ikun ikkonfermat, il-pazjent għandu jkun segwit permezz ta' monitoraġġ frekwenti tal-funzjoni tal-fwied sakemm il-valuri ma jerġġhux lura għal-livelli ta' qabel il-kura. Għandha titwaqqaf it-terapija b'pasireotide jekk il-pazjent jiżviluppa s-suffejra jew sinjali oħrajn li jissuġġerixxu disfunzjoni klinikament qawwija tal-fwied, f'każ ta' žieda sostenibbli fl-AST (aspartate aminotransferase) jew fl-ALT ta' 5 x ULN jew aktar, jew jekk l-elevazzjonijiet fl-ALT jew l-AST ta' aktar minn 3 x ULN isehhu fl-istess ħin li l-elevazzjonijiet fil-bilirubin ikunu aktar minn 2 x ULN. Wara li titwaqqaf il-kura b'pasireotide, il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati sakemm tissolva l-kwistjoni. Il-kura m'għandhiex terġa' tinbeda.

Episodji b'rabta kardjovaskulari

Kienet irrappurtata bradikardija bl-użu ta' pasireotide (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li jkun hemm monitoraġġ xieraq ta' pazjenti b'mard tal-qalb u/jew li għandhom fatturi riskjużi ta' bradikardija, bħalma huma storja ta' bradikardija qawwija klinikament jew infart mijokardjaku gravi, livell għoli ta' mblokk fil-qalb, insufficjenza kongestiva tal-qalb (NYHA Klassi III jew IV), angina instabbli, takikardija ventrikulari sostnuta, tferfir ventrikulari. Jista' jkun meħtieġ aġġustament tad-

doża ta' prodotti mediċinali bħalma huma mblukkaturi beta, imblukkaturi tal-antagonisti tal-kalċju, jew ta' prodotti mediċinali sabiex jikkontrollaw il-bilanċ elettrolite (ara wkoll sezzjoni 4.5).

Intwera li pasireotide itawwal l-intervall tal-QT fl-ECG waqt żewġ studji fuq volontiera b'saħħithom iddedikati. L-importanza klinika ta' dan it-titwil mhijiex magħrufa.

Fi studji kliniċi fost pazjenti morda bil-marda ta' Cushing, kien osservat QTcF ta' >500 msek f'żewġ pazjenti minn 201. Dawn l-episodji kienu sporadiċi u seħħew darba biss mingħajr ma dehret konsegwenza klinika. Ma dehrux episodji ta' *torsade de pointes* la f'dawk l-istudji u lanqas fi studji kliniċi f'popolazzjonijiet oħrajn ta' pazjenti.

Pasireotide għandu jintuża b'għaġal u wiehed għandu jiżen il-benefiċċji u r-riskji f'pazjenti li jinsabu friskju qawwi li jiżviluppaw titwil tal-QT, bħalma huma dawk:

- b'sindromu kongenitali ta' QT imtawwal.
- b'mard tal-qalb mhux ikkontrollat jew qawwi, li jinkludi infart mijokardijaku riċenti, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, angina mhux stabbli jew bradikardija klinikament qawwija.
- li qed jieħdu prodotti mediċinali antiaritmici jew sustanzi oħrajn magħrufa li jwasslu għal titwil tal-QT (ara sezzjoni 4.5).
- b'ipokalimija u/jew ipomagnesemija.

Għandu jkun hemm monitoraġġ tal-effett fuq l-intervall tal-QTc u huwa rrakkomandat li jsir ECG qabel ma tinbeda t-terapija b'Signifor, ġimgħa wara li tinbeda l-kura u wara skont kif indikat klinikament. Għandha ssir korrezzjoni tal-ipokalimija u/jew l-ipomagnesemija qabel ma jingħata Signifor u għandu jkun hemm monitoraġġ minn żmien għal żmien matul it-terapija.

Ipokortisoliżmu

Il-kura b'Signifor twassal għal trażzin malajr tat-tnixxija ta' ACTH (ormon tal-adrenokortikotropiku) f'pazjenti morda bil-marda ta' Cushing. Trażzin malajr, shiħ jew kważi shiħ ta' ACTH jista' jwassal għal tnaqqis fil-livelli ta' ċirkulazzjoni tal-kortisol u potenzjalment għal ipokortisoliżmu/ipoadrenalizmu tranżitorji.

Għaldaqstant huwa meħtieġ li jsir monitoraġġ u li l-pazjenti jingħataw tagħrif dwar is-sinjali u s-sintomi b'rabta mal-ipokortisoliżmu (eż. dgħufija, għeja, anoressija, dardir, rimettar, pressjoni baxxa, iperkalimija, iponatremija, ipoglicemija). Fil-każ ta' ipokortisoliżmu ddotumentat, tista' tkun meħtieġa terapija ta' sostituzzjoni temporanja tal-isterojd esogenu (glukokortikojd) u/jew tnaqqis tad-doża jew twaqqif tat-terapija b'Signifor.

Il-bużżieqa tal-marrara u episodji relatati

Il-kolelitijasi (għebli fil-marrara) hija reazzjoni mhux mixtieqa magħrufa marbuta mal-użu fit-tul ta' analogi ta' somatostatin u kienet irrappurtata spiss waqt studji kliniċi b'pasireotide (ara sezzjoni 4.8). Kien hemm każijiet ta' kolangite wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li kienu qed jieħdu Signifor, fejn fil-maġġoranza tal-każijiet giet irrappurtata bħala komplikazzjoni ta' għebli fil-marrara. Għaldaqstant huwa rrakkomandat li jsir eżami ultrasoniku tal-bużżieqa tal-marrara qabel it-terapija b'Signifor u kull bejn 6 xhur u 2-il xahar. Il-preżenza tal-għebli fil-marrara f'pazjenti kkurati b'Signifor hi hafna drabi asintomatika; wiehed jista' jikkura l-għebli sintomatika skont prattici kliniċi.

Ormoni pitwitarji

Minhabba li l-attività farmakoloġika ta' pasireotide tixbah lil dik ta' somatostatin, wiehed ma jistax jeskludi l-inibizzjoni tal-ormoni pitwitarji hliet tal-ACTH. Għaldaqstant wiehed għandu jikkunsidra li jsir monitoraġġ tal-funzjoni pitwitarja (eż. TSH/liberu T₄, GH/IGF-1) qabel it-terapija b'Signifor u minn żmien għal żmien waqtha, kif jixraq klinikament.

Effett fuq il-fertilità tal-mara

Il-benefiċċji terapewtiċi li jkun hemm tnaqqis jew normalizzazzjoni tal-livelli tas-serum cortisol f'pazjenti nisa bil-marda ta' Cushing għandhom il-qawwa li jwasslu biex jerga' jkun hemm il-fertilità. Pazjenti nisa li jistgħu jkollhom it-tfal għandhom jingħataw il-parir sabiex jużaw kontraċezzjoni xierqa matul it-trattament b'Signifor (ara sezzjoni 4.6).

Indeboliment tal-kliewi

Minhabba ż-żieda fl-espożizzjoni libera tal-medicina, Signifor għandu jintuża b'għaġal f'pazjenti b'indeboliment gravi tal-kliewi jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2).

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakokinetiċi mbassra li jaffettwaw pasireotide

L-influwenza tal-inibitur ta' P-gp verapamil fuq il-farmakokinetika ta' pasireotide taħt il-ġilda kienet ittestjata fi studju dwar l-interazzjoni bejn medicina u oħra f'voluntiera f'saħħithom. Ma kienet osservata l-ebda bidla fil-farmakokinetika (rata jew medda ta' esponiment) ta' pasireotide.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi mbassra li jaffettwaw prodotti mediċinali oħrajn

Pasireotide jista' jnaqqas il-bijodisponibbiltà relattiva ta' ċiklosporin. L-għoti flimkien ta' pasireotide u ċiklosporin jista' jirrikjedi aġġustament tad-doża ta' ċiklosporin sabiex jinżammu l-livelli terapewtiċi.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi mbassra

Prodotti mediċinali li jtawlu l-intervall tal-QT

Pasireotide għandu jintuża b'għaġal f'pazjenti li qed jingħataw fl-istess hin prodotti mediċinali li jtawlu l-intervall tal-QT, bħalma huma l-antiarritmiċi ta' klassi Ia (eż. quinidine, procainamide, disopyramide), antiarritmiċi ta' klassi III (eż. amiodarone, dronedarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), ċerti antibatterji (erythromycin fil-vini, injezzjoni b'pentamidine, clarithromycin, moxifloxacin), ċerti antipsikotiċi (eż. chlorpromazine, thioridazine, fluphenazine, pimozide, haloperidol, tiapride, amisulpride, sertindole, methadone), ċerti antiistamini (eż. terfenadine, astemizole, mizolastine), antimalarjali (eż. chloroquine, halofantrine, lumefantrine), ċerti antifungali (ketoconazole, hlief fix-xampù) (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali bradikardjaċi

Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku tar-rata tat-taħbit tal-qalb, l-aktar fil-bidu tal-kura, f'pazjenti li qed jingħataw pasireotide flimkien ma' prodotti mediċinali bradikardjaċi, bħalma huma mblukkturi beta (eż. metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol), impedituri ta' acetylcholinesterase (eż. rivastigmine, physostigmine), ċerti antagonisti tal-kalċju (eż. verapamil, diltiazem, bepridil), ċerti antiarritmiċi (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Insulina u prodotti mediċinali antidijabetiċi

Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża (tnaqqis jew zieda) tal-insulina u ta' prodotti (eż. metformin, liraglutide, vildagliptin, nateglinide) mediċinali antidijabetiċi meta jingħataw flimkien ma' pasireotide (ara wkoll sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemmx ammont limitat ta' informazzjoni dwar l-użu ta' pasireotide f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Pasireotide mhux irrakkomandat li jintuża waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu johorgu tqal li mhumiex jużaw kontraċettiv effettiv (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

Mhux magħruf jekk pasireotide jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Informazzjoni disponibbli dwar il-firien uriet eliminazzjoni ta' pasireotide mill-ħalib (ara sezzjoni 5.3). It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt il-kura b'Signifor.

Fertilità

Studji f'firien urew effetti fuq il-parametri riproduttivi femminili (ara sezzjoni 5.3). Ir-relevanza klinika ta' dawn l-effetti fuq il-bnedmin mhijiex magħrufa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Signifor jista' jkollu effett zghir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Wiehed għandu jwissi lill-pazjenti biex joqogħdu attenti meta jsuqu jew jużaw magni jekk qed ihossuhom għajjenin, storduti jew għandhom uġiġħ ta' ras waqt il-kura b'Signifor.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Total ta' 201 pazjent morda bil-marda ta' Cushing ingħataw Signifor waqt it-II u t-III fazijiet tal-istudji. Il-profil ta' sigurtà ta' Signifor kien konsistenti mal-klassi tal-analogi ta' somatostatin, ħlief għal meta kien hemm ipokortisoliżmu u l-grad ta' iperglicemija.

L-informazzjoni deskritta hawn taht tirrifletti l-espożizzjoni tal-162 pazjent morda bil-marda ta' Cushing għal Signifor waqt it-III fazi tal-istudju. Fil-bidu tal-istudju l-pazjenti ntgħażlu bl-addoċ biex jingħataw dozi ta' jew 0.6 mg jew 0.9 mg Signifor darbtejn kuljum. L-età medja tal-pazjenti kienet ta' madwar 40 sena u l-maġġoranza tal-pazjenti (77.8%) kienu nisa. Ħafna (83.3%) mill-pazjenti kellhom sintomi persistenti jew rikorrenti tal-marda ta' Cushing u wħud ($\leq 5\%$) fiż-żewġ gruppi ta' kura kienu ngħataw minn qabel irradjazzjoni pitwitarja. L-espożizzjoni medjana għall-kura sad-data li fiha ntemmet l-analiżi dwar l-effikaċja u s-sigurtà primarja kienet ta' 10.37 xhur (0.03-37.8), b'66.0% tal-pazjenti jkollhom mill-inqas sitt xhur espożizzjoni.

Kienu rrapportati reazzjonijiet mhux mixtieqa fi Grad 1 u 2 f'57.4% tal-pazjenti. Kienu osservati reazzjonijiet avversi fi Grad 3 f'35.8% tal-pazjenti u reazzjonijiet avversi fi Grad 4 fi 2.5% tal-pazjenti. Reazzjonijiet avversi fi Grad 3 u 4 kienu l-aktar marbuta ma' iperglicemija. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (incidenza ta' $\geq 10\%$) kienu dijarrea, dardir, uġiġħ fl-addome, kolelitijasi, reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, iperglicemija, dijabete mellitus, għeja u žieda fl-emoglobina glikosilata.

Lista ttabulata tal-effetti mhux mixtieqa

Ir-reazzjonijiet mhux mixtieqa rrapportati sad-data li fiha ntemmet l-analiżi jinsabu f'Tabella 1. Ir-reazzjonijiet avversi jinsabu mnizzla skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA. F'kull sistema ta' klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi qed jidhru skont il-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżzlu l-ewwel. Il-frekwenzi kienu ddefiniti kif ġej: Komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux

komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 1 Reazzjonijiet mhux mixtieqa fit-III fazi tal-istudju u minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti morda bil-marda ta' Cushing

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			Anemija	
Disturbi fis-sistema endokrinarja		Insuffiċjenza adrenali		
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Iperglicemija, dijabete mellitus	Tnaqqis fl-aptit, dijabete mellitus tat-tip 2, indeboliment tat-tolleranza għall-glukosju		Ketoacidozi diabetika
Disturbi fis-sistema nervuza		Ugħigh ta' ras, sturdament		
Disturbi fil-qalb		Bradikardija tas-sinus, titwil tal-QT		
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa		
Disturbi gastro-intestinali	Dijarrea, ugħigh fl-addome, dardir	Rimettar, ugħigh fil-parti ta' fuq tal-addome		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Kolelitijasi	Kolecistite *, kolestaži		
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda		Alopeċja, ħakk		
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Mijalgja, artralgja		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjoni tas-sit tal-injezzjoni, għeja			
Investigazzjonijiet	Żieda fl-emoglobina glikosilata	Żieda fil-gammaglutamiltransferasi, żieda fl-alanina aminotransferasi, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-lipase, żieda fil-glukosju fid-demem, żieda fl-amilasi fid-demem, titwil fil-hin ta' protrombina		

* Il-Kolecistite tinkludi kolecistite akuta

Deskrizzjoni ta' effetti mhux mixtieqa magħżula

Disturbi fil-metabolizmu tal-glukosju

L-aktar anormalità tal-laboratorju fi Grad 3 rrapportata spiss kienet żieda fil-glukosju (23.2% tal-pazjenti) waqt it-III fazi tal-istudju fost pazjenti morda bil-marda ta' Cushing. Żidiet fil-medja tal-HbA_{1c} deheru b'anqas qawwa f'pazjenti bi glicemija normali (n=62 b'kollox) fil-bidu tal-istudju (i.e. 5.29% u 5.22% fil-linja bazi u 6.50% u 6.75% fis-6 xahar għall-gruppi mogħtija doza ta' 0.6 u 0.9 mg darbtejn kuljum, rispettivament) relattivi għall-pazjenti li diġà kellhom id-dijabete (i.e. n=38 b'kollox;

5.77% u 5.71% fil-linja bażi u 7.45% u 7.13% fis-6 xahar) jew pazjenti bid-dijabete (i.e. n=54 b'kollox; 6.50% u 6.42% fil-linja bażi u 7.95% u 8.30% fis-6 xahar). Il-livelli tal-medja tal-glukosju fil-plażma f'pazjenti sajmin żdiedu matul l-ewwel xahar ta' kura, fejn deheru tnaqqisiet u stabbilizzazzjoni matul ix-xhur ta' wara. Il-valuri tal-glukosju fil-plażma f'pazjenti sajmin u fl-HbA_{1c} tnaqqsu matul it-28 jum wara t-twaqqif ta' pasireotide imma baqgħu oghla mill-valuri fil-linja bażi. M'hemmx tagħrif miġbur minn viżti sussegwenti fit-tul. Pazjenti bl-HbA_{1c} fil-linja bażi ta' $\geq 7\%$ jew li kienu qed jjeħdu prodotti mediċinali antidijabetiċi qabel ir-randomizzazzjoni kellhom tendenza li jkollhom bidliet oghla fil-medja tal-glukosju fil-plażma wara li kienu sajmin u fl-HbA_{1c} mqabbli ma' pazjenti oħrajn. Reazzjonijiet mhux mixtieqa ta' iperglicemija u dijabete mellitus wasslu għal twaqqif tal-istudju f' 5 (3.1%) u 4 (2.5%) pazjenti, rispettivament. Kien irrappurtat każ wiehed ta' ketożi u każ wiehed ta' ketoacidożi matul l-użu kompassjonevoli ta' Signifor.

Huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-livelli tal-glukosju fid-demm f'pazjenti ttrattati b'Signifor (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi gastrointestinali

Id-disturbi gastrointestinali kienu spiss irrappurtati b'Signifor. Dawn ir-reazzjonijiet kienu normalment fi grad baxx, u ma kienu jeħtieġu l-ebda intervent u tjeibu bit-tkomplija tal-kura.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Kienu rrappurtati reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni fi 13.6% tal-pazjenti msieħba fit-III fażi tal-istudju dwar il-marda ta' Cushing. Kienu rrappurtati wkoll reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni waqt studji kliniċi f'popolazzjonijiet oħrajn. Ir-reazzjonijiet irrappurtati l-aktar kienu uġiġh lokalizzat, eritema, ematoma, emorraġija u ħakk. Dawn ir-reazzjonijiet għaddew waħedhom u ma kienu jeħtieġu l-ebda intervent.

Enzimi tal-fwied

Kienu rrappurtati żidiet tranżitorji fl-enzimi tal-fwied bl-użu tal-analogi ta' somatostatin u deheru wkoll f'pazjenti mogħtija pasireotide waqt studji kliniċi. Iż-żidiet kienu ħafna drabi asintomatiċi, fi grad baxx u reversibbli bit-tkomplija tal-kura. Kienu osservati każijiet rari ta' żidiet konkurrenti fl-ALT ta' aktar minn 3 x ULN u ta' bilirubin ta' aktar minn 2 x ULN. Il-każijiet kollha ta' żidiet konkurrenti kienu identifikati fi żmien għaxart ijiem mit-tnedija tal-kura b'Signifor. Il-pazjenti rkupraw mingħajr konsegwenzi kliniċi u r-riżultati tat-test tal-funzjoni tal-fwied reġgħu lura għall-valuri fil-linja bażi wara t-twaqqif tal-kura.

Huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-enzimi tal-fwied qabel u waqt il-kura b'Signifor (ara sezzjoni 4.4), skont kif jixraq klinikament.

Enzimi pankreatiċi

Deheru żidiet assintomatiċi fil-lapase u l-amilasi f'pazjenti mogħtija pasireotide waqt studji kliniċi. Iż-żidiet kienu l-aktar fi grad baxx u kienu reversibbli bit-tkomplija tal-kura. Il-pankreatite hija reazzjoni mhux mixtieqa potenzjali marbuta mal-użu tal-analogi ta' somatostatin minħabba r-rabta bejn kolelitijasi u pankreatite qawwija.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doži sa 2.1 mg darbtejn kuljum intużaw f'voluntiera b'saħħithom, bir-reazzjoni mhux mixtieqa osservata bl-aktar frekwenza tkun id-dijarrea.

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li tinbeda kura xierqa ta' għajjnuna, skont il-qagħda klinika tal-pazjent, sakemm ma jgħaddux is-sintomi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Ormoni u analogy pitwitarji u ipotalamiċi, somatostatin u analogi, Kodiċi ATC: H01CB05

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Pasireotide hu cyclohexapeptide ġdid, analogu ta' somatostatin injettabbli. L-istess bħall-ormoni peptide naturali ta' somatostatin-14 u somatostatin-28 (magħrufin ukoll bħala fattur ta' inibizzjoni li jerħi s-somatotropin [SRIF]) u ta' analogi oħrajn ta' somatostatin, pasireotide jissokkta bl-attività farmakoloġika tiegħu billi jeħel mar-riċetturi ta' somatostatin. Huma magħrufa ħames sottotipi ta' riċetturi umani ta' somatostatin: hsst1, 2, 3, 4, u 5. Dawn is-sottotipi ta' riċetturi huma espressi f'tessuti differenti taħt kundizzjonijiet fiżjoloġiċi normali. L-analogi ta' somatostatin jeħlu ma' riċetturi ta' hsst b'qawwiet differenti (ara Tabella 2). Pasireotide jeħel b'affinità għolja ma' erba' mill-ħames hssts.

Tabella 2 Affinitajiet ta' twaħhil ta' somatostatin (SRIF-14), pasireotide, octreotide u lanreotide mal-ħames sottotipi ta' riċetturi somatostatin (hsst1-5)

Kompost	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatin (SRIF-14)	0.93±0.12	0.15±0.02	0.56±0.17	1.5±0.4	0.29±0.04
Pasireotide	9.3±0.1	1.0±0.1	1.5±0.3	>1,000	0.16±0.01
Octreotide	280±80	0.38±0.08	7.1±1.4	>1,000	6.3±1.0
Lanreotide	180±20	0.54±0.08	14±9	230±40	17±5

Ir-riżultati huma l-valuri tal-medja±SEM ta' IC₅₀ espressi bħala nmol/l.

Effetti farmakodinamiċi

Ir-riċetturi ta' somatostatin johorġu f'ħafna tessuti, b'mod speċjali ftumuri newroendokrini li fihom l-ormoni jnixxu b'qawwa, inkluż l-ACTH fil-marda ta' Cushing.

Studji *in vitro* wrew li ċelluli kortikotrofiċi tat-tumur minn pazjenti bil-marda ta' Cushing urew espressjoni għolja ta' hsst5, filwaqt li s-sottotipi l-oħrajn tar-riċettur jew mhumiex espressi jew huma espressi f'livelli aktar baxxi. Pasireotide jeħel u jattiva erbgħa mill-ħames hssts, b'mod speċjali hsst5, fil-kortikotrofi ta' ACTH li jipproduċu l-adenomas, li jwassal għall-inibizzjoni tat-tnixxija ta' ACTH.

Effikaċja klinika u sigurtà

Sar studju randomizzat, multiċentriku fit-III fażi sabiex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' livelli differenti tad-doża ta' Signifor matul perjodu ta' tmax-il xahar kura f'pazjenti morda bil-marda ta' Cushing b'episodji persistenti jew rikorrenti tal-marda jew f'pazjenti *de novo* li għalihom ma kenitx indikata operazzjoni jew li jirrifjutawha.

L-istudju inkluda 162 pazjent fil-linja bażi tal-UFC >1.5 x ULN li nġhażlu b'mod randomizzat bi proporzjoni ta' 1:1 biex jingħataw doża għal taħt il-ġilda ta' 0.6 mg jew 0.9 mg Signifor darbtejn kuljum. Wara tliet xhur ta' kura, pazjenti li fuq medda ta' 24 siegħa kellhom medja ta' UFC ≤2 x ULN u li kienu taħt jew daqs il-valur tal-linja bażi tagħhom komplew bi kura *blinded* b'doża randomizzata sas-6 xahar. Pazjenti li ma laħqux dawn il-kriterji kienu *unblinded* u d-doża żdiedet b'0.3 mg darbtejn kuljum. Wara l-ewwel 6 xhur fl-istudju, il-pazjenti ħadu sehem f'perjodu ta' 6 xhur oħra ta' kura *open-label*. Jekk ma kienx hemm rispons fis-6 xahar jew jekk ir-rispons ma nżammx matul il-perjodu ta' kura *open-label*, id-doża setgħet tiżdied b'0.3 mg darbtejn kuljum. Id-doża setgħet titnaqqas b'riduzzjonijiet ta' 0.3 mg darbtejn kuljum fi kwalunkwe żmien matul l-istudju minħabba raġunijiet ta'

intollerabbiltà.

L-*end-point* primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti f'kull kategorija li fuq medda ta' 24 siegħa kisbu normalizzazzjoni tal-livelli medji tal-UFC (UFC \leq ULN) wara 6 xhur ta' kura u li ma kellhomx żieda fid-doża (relattiva għad-doża randomizzata) matul dan il-perjodu. L-*end-points* sekondarji kienu jinkludu, fost l-oħrajn, tibdiliet mil-linja bażi: fil-UFC fuq medda ta' 24 siegħa, fil-plażma tal-ACTH, fil-livelli tal-kortisol tas-serum, u fis-sinjali kliniċi u s-sintomi tal-marda ta' Cushing. Kull analiżi saret skont id-doża mogħtija lill-gruppi b'mod randomizzat.

Id-demografici fil-linja bażi kienu bbilanċjati sew bejn iż-żewġ gruppi mogħtija d-doża b'mod randomizzat kif ukoll konsistenti mal-epidemjoloġija tal-marda. L-età medja tal-pazjenti kienet ta' madwar 40 sena u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti (77.8%) kienu nisa. Ħafna mill-pazjenti (83.3%) kellhom sintomi persistenti jew rikorrenti tal-marda ta' Cushing u ftit kienu dawk (\leq 5%) fiż-żewġ gruppi ta' kura li ngħataw minn qabel irradjazzjoni pitwitarja.

Il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu bbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi mogħtija d-doża b'mod randomizzat, hlief għal differenzi ewlenin fil-valur medju fil-linja bażi tal-UFC fuq medda ta' 24 siegħa (1156 nmol/24 h għall-grupp mogħti 0.6 mg darbtejn kuljum u 782 nmol/24 h għall-grupp mogħti 0.9 mg darbtejn kuljum; il-firxa normali kienet 30-145 nmol/24 h).

Riżultati

Fis-6 xahar, in-normalizzazzjoni tal-medja tal-livelli tal-UFC dehret f'14.6% (95% CI 7.0-22.3) u f'26.3% (95% CI 16.6-35.9) tal-pazjenti biex jieħdu 0.6 mg u 0.9 mg pasireotide darbtejn kuljum b'mod randomizzat, rispettivament. L-istudju lahaq l-objettiv primarju tal-effikaċja għall-grupp mogħti 0.9 mg darbtejn kuljum minhabba li l-anqas limitu tal-95% CI hu akbar mill-fruntiera ta' 15% speċifikata minn qabel. Ir-rispons fost il-grupp mogħti doża ta' 0.9 mg deher akbar f'pazjenti b'medja aktar baxxa ta' UFC fil-linja bażi. Ir-rata ta' rispons fit-12-il xahar kienet titqabbal ma' dik tas-6 xahar, bi 13.4% u 25.0% fil-gruppi mogħtija 0.6 mg u 0.9 mg darbtejn kuljum, rispettivament.

Saret analiżi biex tgħin l-effikaċja li matulha l-pazjenti komplew ġew ikklassifikati iżjed fi 3 kategoriji ta' rispons indipendentament miż-żieda fid-doża fit-3 xahar: ikkontrollati għal kollox (UFC \leq 1.0 x ULN), ikkontrollati parzjalment (UFC $>$ 1.0 x ULN imma bi tnaqqis fil-UFC \geq 50% mqabbel mal-linja bażi) jew mhux ikkontrollati (tnaqqis fil-UFC ta' $<$ 50%). Il-proporzjon sħiħ ta' pazjenti bil-medja tal-kontroll sħiħ jew parzjali tal-UFC fis-6 xahar kienet ta' 34% u 41% tal-pazjenti magħżula b'mod randomizzat għad-doża ta' 0.6 mg u ta' 0.9 mg rispettivament. Pazjenti mhux ikkontrollati kemm fl-1 xahar u fit-2 xahar x'aktarx (90%) li jibqgħu mhux ikkontrollati fis-6 u t-12-il xahar.

Fiż-żewġ gruppi ta' doża, Signifor wassal għal tnaqqis fil-medja tal-UFC wara xahar ta' kura li nżammet maż-żmien.

Deher ukoll tnaqqis fil-persentaġġ globali tal-bidla fil-medja u l-medjan tal-livelli ta' UFC fis-6 u t-12-il xahar imqabbel mal-valuri fil-linja bażi (ara Tabella 3). Deher ukoll tnaqqis fil-livelli tal-plażma ta' ACTH f'kull żmien differenti għal kull grupp ta' doża.

Tabella 3 Bidla perċentwali fil-medja u l-medjan tal-livelli ta' UFC għal kull grupp mogħti d-doża b'mod randomizzat fis-6 xahar u fit-12-il xahar imqabbel mal-valuri fil-linja bażi

		Pasireotide 0.6 mg darbtejn kuljum bidla % (n)	Pasireotide 0.9 mg darbtejn kuljum bidla % (n)
Bidla medja fil-UFC (% mil-linja bażi)	Xahar 6	-27.5* (52)	-48.4 (51)
	Xahar 12	-41.3 (37)	-54.5 (35)
Bidla medjana fil-UFC (% mil-linja bażi)	Xahar 6	-47.9 (52)	-47.9 (51)
	Xahar 12	-67.6 (37)	-62.4 (35)

* Jinkludi pazjent wiehed b'riżultati li tbiegħdu ħafna miċ-ċentru u li kellu bidla perċentwali mil-

linja bażi ta' +542.2%.

Kien hemm tnaqqis fil-pressureoni tad-demem sistolika u dijastolika tal-pazjenti bilqiegħda, fl-indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) u fil-kolesterol totali fiż-żewġ gruppi fis-6 xahar. Kolloxx ma' kolloxx deher tnaqqis f'dawn il-parametri f'pazjenti bil-medja tal-kontroll sħiħ jew pazjali tal-UFC imma li kellu tendenza li jkun aktar f'pazjenti b'UFC normalizzati. Tendenzi simili kienu osservati fit-12-il xahar.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Signifor f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika morda bil-marda ta' Cushing dipendenti fuq il-pitwitarja, bi produzzjoni eċċessiva tal-pitwitarja tal-ACTH u b'iperadrenokortisizmu dipendenti fuq il-pitwitarja (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

F'voluntiera b'saħħithom, pasireotide jiġi assorbit malajr u l-quċċata tal-koncentrazzjoni tal-plażma tintlaħaq fi żmien 0.25-0.5 h. Is- C_{max} u l-AUC huma bejn wieħed u ieħor proporzjonali għad-doża wara li jingħataw dożi singoli u multipli.

Ma sar l-ebda studju biex jevalwa l-bijodisponibbiltà ta' pasireotide fil-bnedmin.

Distribuzzjoni

F'voluntiera b'saħħithom, pasireotide jinfirx faħna bil-volum ta' distribuzzjoni jidher kbir ($V_z/F > 100$ litru). Id-distribuzzjoni bejn iċ-ċelluli tad-demem u l-plażma hi indipendenti mill-koncentrazzjoni u turi li pasireotide hu primarjament lokalizzat fil-plażma (91%). It-twaħħil mal-proteina tal-plażma hu moderat (88%) u indipendenti mill-koncentrazzjoni.

Skont tagħrif *in vitro* pasireotide jidher li hu sottostrat tat-trasportatur tal-effluss P-gp (P-glikoproteina). Skont tagħrif *in vitro* pasireotide mhuwiex sottstrat tat-trasportatur tal-effluss BCRP (proteina li tirreżisti l-kanċer tas-sider) u lanqas tat-trasportaturi tal-influss OCT1 (trasportatur organiku kazzjoni 1), OATP (polipeptide trasportatur organiku anjoni) 1B1, 1B3 jew 2B1. F'livelli ta' dożi terapewtiċi pasireotide mhuwiex inibitur ta' UGT1A1, OATP, 1B1 jew 1B3, P-gp, BCRP, MRP2, u BSEP.

Bijotrasformazzjoni

Pasireotide huwa mill-aktar stabbli metabolikament u tagħrif *in vitro* juri li pasireotide mhuwiex sottostrat, inibitur jew induttur ta' xi enzimi maġġuri ta' CYP450. F'voluntiera b'saħħithom, pasireotide jinsab l-aktar f'forma mhux mibdula fil-plażma, l-awrina u l-ippurgar.

Eliminazzjoni

Pasireotide hu eliminat primarjament billi jitneħħa mill-fwied (eskrezzjoni biljari), bi ftit minnu jgħaddi mill-kliwi. Fi studju dwar l-ADME fil-bnedmin $55.9 \pm 6.63\%$ tad-doża radjuattiva kienet irkuprata matul l-ewwel 10t ijiem wara l-għoti tal-medicina, inkluż $48.3 \pm 8.16\%$ tar-radjuattività fl-ippurgar u $7.63 \pm 2.03\%$ fl-awrina.

Pasireotide juri tneħħija baxxa ($CL/F \sim 7.6$ litri/h għal voluntiera b'saħħithom u ~ 3.8 litri/h għal pazjenti morda bil-marda ta' Cushing). Skont akkumulazzjonijiet miġbura tal-AUC, l-effett ikkalkulat tal-*half-life* ($t_{1/2,eff}$) f'voluntiera b'saħħithom kienu ta' madwar 12-il siegħa.

Linearità u dipendenza fuq il-hin

F'pazjenti morda bil-marda ta' Cushing, pasireotide juri farmakokinetiċi lineari u indipendenti mill-hin fil-firxa tad-doża minn 0.3 mg sa 1.2 mg darbtejn kuljum. Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tissuggerixxi li skont is- C_{max} u l-AUC, 90% tal-istat wieqaf f'pazjenti morda bil-marda ta' Cushing jintlaħaq wara madwar 1.5 u 15-il jum, rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sar l-ebda studju f'pazjenti pedjatriċi.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

It-tneħħija mill-kliwi għandha sehem żgħir fl-eliminazzjoni ta' pasireotide fil-bnedmin. Waqt studju kliniku li fih ingħatat doża waħda minn taħt il-ġilda ta' 900 µg pasireotide lil pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi, b'indeboliment moderat tal-kliwi, bi grad moderat jew gravi, jew b'marda ta' insuffiċjenza tal-kliwi fl-aħħar stadju (ESRD) ma kienx hemm impatt qawwi fuq l-espożizzjoni totali ta' pasireotide fil-plażma. L-espożizzjoni libera ta' pasireotide fil-plażma ($AUC_{inf,u}$) żdiedet f'suġġetti b'indeboliment tal-kliwi (ħafifa: 33%; moderata: 25%; qawwija: 99%, ESRD: 143%) imqabbla mas-suġġetti kkontrollati.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Fi studju kliniku f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied (Child-Pugh A, B u C), instabu differenzi klinikament qawwija f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat u gravi (Child-Pugh B u C). F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat u gravi, l- AUC_{inf} żdied b'60% u b'79%, is- C_{max} żdied b'67% u 69%, u s-CL/F naqas b'37% u b'44%, rispettivament.

Pazjenti adulti (≥65 sena)

Instab li l-età kienet kovarjant fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti morda bil-marda ta' Cushing. Dehru tnaqqis fit-tneħħija totali mill-ġisem u żieda fl-espożizzjonijiet farmakokinetiċi maż-żieda fl-età. Fil-medda ta' età studjata ta' bejn 18-73 sena, huwa mbassar li ż-zona taħt il-kurva fi stat wieqaf f'każ ta' intervall wiehed fl-għoti tad-doża ta' 12-il siegħa (AUC_{ss}) tkun minn 86% sa 111% ta' dik tal-pazjent tipiku ta' 41 sena. Din il-varjazzjoni hi moderata u meqjusa f'tit importanti meta wiehed jikkonsidra l-medda wiesgħa tal-età li fiha deher l-effett.

It-tagħrif dwar il-marda ta' Cushing f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena hu limitat imma ma jissuggerix xi differenzi kliniċi qawwija fis-sigurtà u l-effikaċja imqabbel ma' pazjenti iżgħar.

Demografiċi

Analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni mogħtija Signifor jissuggerixxu li r-razza u s-sess ma jinfluwenzawx il-parametri farmakokinetiċi.

Instab li l-piż tal-ġisem kien kovarjant fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' pazjenti morda bil-marda ta' Cushing. Huwa mbassar li għall-firxa ta' bejn 60 u 100 kg it-tnaqqis fl- AUC_{ss} maż-żieda fil-piż tkun ta' madwar 27%, meqjus moderat u ta' f'tit importanza klinika.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku dwar is-sigurtà bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Bosta mis-sejbiet li dehru fi studji rripetuti dwar it-tossiċità kienu reversibbli u attribwiti għall-farmakoloġija ta' pasireotide. Fi studji mhux kliniċi dehru effetti waqt l-espożizzjonijiet biss meqjusa li jmorru biżżejjed lil hinn mill-espożizzjoni massima fil-bnedmin u li jindikaw relevanza żgħira għall-użu kliniku.

Pasireotide ma kienx ġenotossiku waqt analiżijiet *in vitro* u *in vivo*.

Studji karcinogenetici f'firien u grieden transgenici ma identifikawx xi potenzjal karcinogenetiku.

Pasireotide ma affettwax il-fertilità tal-firien irġiel imma, kif mistenni mill-farmakologija ta' pasireotide, in-nisa pprezentaw cikli mhux normali jew aċikličità, u nuqqas fl-ghadd ta' corpora lutea u ta' postijiet ta' impjantazzjoni. Dehret tossicità fl-embriju ta' firien u fniek meta ngħataw dozi li wasslu għal tossicità tal-omm imma ma deher l-ebda potenzjal teratoġeniku. Fi studju fost il-firien qabel u wara t-twelid, pasireotide ma kellu l-ebda effett fuq l-uġiġh tal-ħlas u l-ħlas, imma wassal għal ħarira titwil fl-iżvilupp tas-separazzjoni tal-pinna u għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-wild.

Tagħrif tossikologiku disponibbli fl-animali wera li pasireotide jgħaddi mal-ħalib.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol
Tartaric acid
Sodium hydroxide
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Ampulla tal-ħġieġ bla kulur tat-tip I maqsuma għal-lest, li fiha 1 ml ta' soluzzjoni.

Kull ampulla tkun ippakkjata f'trej tal-kartuna mqiegħed f'kaxxa oħra.

Il-pakketti fihom 6 ampulli jew pakketti b'ħafna li fihom 18 (3 x 6), 30 (5 x 6) jew 60 (10 x 6) ampulli.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Signifor soluzzjoni għall-injezzjoni m'għandux ikollu frak jidher, irid ikun ċar u bla kulur. Tużax Signifor jekk is-soluzzjoni mhijiex ċara jew fiha xi frak.

Għal tagħrif dwar l-istruzzjonijiet għall-użu, jekk jogħġbok ara l-aħħar parti tal-fuljett fil-pakkett "Kif għandek tittaqqab b'Signifor".

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Signifor 0.3 mg soluzzjoni għal injezzjoni
EU/1/12/753/001-004

Signifor 0.6 mg soluzzjoni għal injezzjoni
EU/1/12/753/005-008

Signifor 0.9 mg soluzzjoni għal injezzjoni
EU/1/12/753/009-0012

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 April 2012
Data tal-aħħar tiġdid: 18 Novembru 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 10 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
Signifor 20 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
Signifor 30 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
Signifor 40 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
Signifor 60 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Signifor 10 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
Kunnett wiehed fih 10 mg pasireotide (bħala pasireotide pamoate).

Signifor 20 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
Kunnett wiehed fih 20 mg pasireotide (bħala pasireotide pamoate).

Signifor 30 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
Kunnett wiehed fih 30 mg pasireotide (bħala pasireotide pamoate).

Signifor 40 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
Kunnett wiehed fih 40 mg pasireotide (bħala pasireotide pamoate).

Signifor 60 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
Kunnett wiehed fih 60 mg pasireotide (bħala pasireotide pamoate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni (trab għall-injezzjoni).

Trab: trab bejn ħarira fl-isfar għal isfar.

Solvent: soluzzjoni ċara, mingħajr kulur għal ħarira fl-isfar jew ħarira fil-kannella.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' pazjenti adulti morda b'akromegalija fejn operazzjoni mhux għażla jew li ma wasslet għall-ebda kura u li mhumiex ikkontrollati kif jixraq fuq kura b'analogu ieħor ta' somatostatin.

Kura ta' pazjenti adulti morda bil-marda ta' Cushing fejn operazzjoni mhux għażla jew li ma rnexxtilhomx.

Il-qawwa ta' 60 mg għandha tintuża biss fil-kura ta' akromegalija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Akromegalija

Id-doża rrakkomandata tal-bidu għall-kura ta' akromegalija hi ta' 40 mg pasireotide kull 4 ġimgħat.

Id-doża tista' tiżdied sa massimu ta' 60 mg għal pazjenti li l-livelli tal-ormon tat-tkabbir (GH) u/jew tal-fattur tat-tkabbir simili għall-insulina (IGF-1) mhumiex ikkontrollati għal kollox wara 3 xhur ta' kura b'40 mg Signifor.

Il-kura ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa ssuspettati jew rispons żejjed għall-kura (IGF-1 < limitu l-aktar baxx tan-normal) tistgħu jitolbu tnaqqis temporanju tad-doża ta' Signifor. Id-doża tista' titnaqqas kemm temporanjament kif ukoll b'mod permanenti.

Il-marda ta' Cushing

Id-doża rrakkomandata tal-bidu għall-kura tal-marda ta' Cushing hi ta' 10 mg pasireotide permezz ta' injezzjoni intramuskolari fil-fond kull 4 ġimgħat.

Il-pazjent għandu jiġi evalwat għal benefiċċju kliniku wara l-ewwel xahar ta' kura u kull ċertu żmien minn hemm 'il quddiem. Id-doża tista' tiżdied bil-mod il-mod kull xahrejn sa 4 xhur skont ir-rispons u t-tollerabbiltà. Id-doża massima ta' Signifor fil-każ tal-marda ta' Cushing hi ta' 40 mg kull 4 ġimgħat. Jekk ma jkun osservat ebda benefiċċju kliniku meta mogħtija l-ogħla doża ttollerata, wieħed għandu jikkunsidra li jwaqqaf il-kura f'pazjenti li ma rrispondewx.

Il-kura ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa ssuspettati jew rispons żejjed għall-kura (il-livelli ta' kortisol < limitu l-aktar baxx tan-normal) tista' titlob tnaqqis temporanju tad-doża, interruzzjoni jew twaqqif għal kollox ta' Signifor.

Bidla minn formulazzjoni taħt il-ġilda għal ġol-muskoli fil-marda ta' Cushing

M'hemm l-ebda taġġir kliniku disponibbli dwar il-bidla mill-formulazzjoni ta' pasireotide taħt il-ġilda għal ġol-muskoli. Jekk din il-bidla tkun meħtieġa, id-doża inizjali rrakkomandata għall-kura tal-marda ta' Cushing hija ta' 10 mg ta' pasireotide b'injezzjoni ġol-muskoli fil-fond kull 4 ġimgħat. Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għar-rispons u t-tollerabbiltà u aktar aġġustamenti fid-doża jistgħu jkunu meħtieġa.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' Signifor, l-injezzjoni maqbuża għandha tingħata minnufih. Id-doża li jmiss għandha tingħata fi żmien 4 ġimgħat wara li tingħata l-injezzjoni ħalli tkun tista' titkompla l-iskeda normali ta' doża waħda kull 4 ġimgħat.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti adulti (≥65 sena)

M'hemm b'żżejjed taġġir dwar l-użu ta' Signifor f'pazjenti akbar minn 65 sena, imma ma teżisti l-ebda evidenza li tissuġġerixxi l-ħtieġa ta' aġġustament tad-doża f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhuwiex meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif u moderat fil-funzjoni tal-kliewi (Child Pugh A).

Akromegalija: id-doża inizjali rrakkomandata għal pazjenti b'akromegalija b'indeboliment moderat tal-fwied (Child Pugh B) hi ta' 20 mg kull 4 ġimgħat, u d-doża massima rrakkomandata għal dawn il-pazjenti hi ta' 40 mg kull 4 ġimgħat (ara sezzjoni 5.2).

Il-marda ta' Cushing: id-doża inizjali rrakkomandata għal pazjenti bil-marda ta' Cushing b'indeboliment moderat tal-fwied (Child Pugh B) hi ta' 10 mg kull 4 ġimgħat, u d-doża massima rrakkomandata għal dawn il-pazjenti hi ta' 20 mg kull 4 ġimgħat (ara sezzjoni 5.2).

Signifor m'għandux jintuza f'pazjenti b'indeboliment gravi tal-fwied (Child Pugh C) (ara

sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Signifor fit-tfal u fl-adoloxxenti minn età 0 sa 18-il sena ma g'ewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Signifor għandu jingħata permezz ta' injezzjoni intramuskolari fil-fond minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa mħarregg. Is-suspensjoni ta' Signifor għandha tithejja biss minnufih qabel ma tingħata.

Il-post fejn jingħataw injezzjonijiet ripetuti intramuskolari għandu jitbiddel bejn il-muskolu gluteali tax-xellug u tal-lemin.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Indeboliment gravi tal-fwied (Child Pugh C).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-metaboliżmu tal-glukosju

Ta' spiss kienu rrapportati alterazzjonijiet fil-livelli tal-glukosju fid-demm f'voluntiera b'saħħithom u f'pazjenti ttrattati b'pasireotide. Iperglicemija u, anqas frekwenti, ipoglicemija, dehru f'pazjenti li ħadu sehem fi studji kliniċi b'pasireotide (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti li żviluppaw iperglicemija, il-kundizzjoni generalment feġġet sabiex tirreagixxi għat-terapija antidiabetika. Tnaqqis fid-doża jew twaqqif tal-kura b'pasireotide minħabba iperglicemija ma kenux frekwenti waqt l-istudji kliniċi b'pasireotide.

L-iżvilupp ta' iperglicemija jidher li hu relatat mat-tnaqqis fit-tnixxija tal-insulina u tal-ormoni tal-inkretin (i.e. peptide-1 li jixbah il-glukagon [GLP-1] u polipeptide insulinotropiku dipendenti fuq il-glukosju [GIP]).

Wiehed għandu jkejjel l-istat glicemiku (il-livell tal-glukosju fil-plażma/emoglobina A_{1c} [FPG/HbA_{1c}] f'pazjenti sajmin) qabel ma tinbeda l-kura b'pasireotide. Il-monitoraġġ ta' FPG/HbA_{1c} waqt il-kura għandu jsir skont linji gwida stabbiliti. L-awtomonitoraġġ tal-glukosju fid-demm u/jew l-evalwazzjonijiet tal-FPG għandhom isiru kull ġimgħa għall-ewwel tliet xhur u mbagħad minn żmien għal żmien, kif jixraq klinikament, kif ukoll matul l-ewwel erba' sa sitt ġimgħat wara kwalunkwe żieda fid-doża. Barra minn hekk, irid isir monitoraġġ tal-4 ġimgħat FPG u tat-3 xhur HbA_{1c} wara t-tmiem tal-kura.

Jekk pazjenti ttrattati b'Signifor jiżviluppaw l-iperiglicemija, huwa rakkomandat li jinbeda jew li jsir aġġustament tal-kura antidiabetika, wara l-linji gwida stabbiliti dwar kura għall-immuniġġar tal-iperiglicemija. Jekk l-iperiglicemija tibqa' mhux ikkontrollata minkejja kura medika xierqa, id-doża ta' Signifor għandha titnaqqas jew titwaqqaf il-kura b'Signifor (ara wkoll sezzjoni 4.5).

Kien hemm każijiet ta' ketoacidozi b'Signifor wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti bi jew mingħajr passat mediku ta' dijabete. Il-pazjenti li jkollhom sinjali u sintomi konsistenti ma' acidozi metabolika severa għandhom jiġu evalwati għal ketoacidozi irrispettivament mill-passat mediku ta' dijabete.

F'pazjenti li għandhom kontroll glicemiku dgħajjef (kif iddefinit bil-valuri ta' HbA_{1c} ta' >8% waqt li jkunu qed jirċievu terapija antidijabetika), għandhom jissahħu l-immaniġġar u l-monitoraġġ tad-dijabete qabel ma tinbeda t-terapija b'pasireotide u waqt li tkun għaddejja.

Testijiet tal-fwied

Jidhru spiss elevazzjonijiet tranżitorji fl-aminotransferasi f'pazjenti ttrattati b'pasireotide. Kienu osservati wkoll każijiet rari ta' elevazzjonijiet fl-istess ħin tal-ALT (alanine aminotransferase) ta' aktar minn 3 x ULN u tal-bilirubin ta' aktar minn 2 x ULN (ara sezzjoni 4.8). Hu rrakkomandat monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied qabel il-kura b'pasireotide użu għal ġol-muskoli, u wara l-ewwel ġimagħtejn sa tliet ġimghat, u wara kull xahar għal tliet xhur waqt il-kura. Għaldaqstant għandu jkun hemm monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied kif indikat klinikament.

Għandu jkun hemm monitoraġġ frekwenti tal-pazjenti li jiżviluppaw żidiet fil-livelli tat-transaminasi sakemm il-valuri ma jergħux lura għal-livelli ta' qabel il-kura. Għandha titwaqqaf it-terapija b'pasireotide jekk il-pazjent jiżviluppa s-suffejra jew sinjali oħrajn li jissuġġerixxu disfunzjoni klinikament qawwija tal-fwied, f'każ ta' żieda sostenibbli fl-AST (aspartate aminotransferase) jew fl-ALT ta' 5 x ULN jew aktar, jew jekk l-elevazzjonijiet fl-ALT jew l-AST ta' aktar minn 3 x ULN isehħu fl-istess ħin li l-elevazzjonijiet fil-bilirubin ikunu aktar minn 2 x ULN. Wara li titwaqqaf il-kura b'pasireotide, il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati sakemm tissolva l-kwistjoni. Il-kura m'għandhiex terġa' tinbeda jekk ikun issuspettat li l-anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied huma marbuta ma' pasireotide.

Episodji b'rabta kardjovaskulari

Kienet irrappurtata bradikardija bl-użu ta' pasireotide (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li jkun hemm monitoraġġ xieraq ta' pazjenti b'mard tal-qalb u/jew li għandhom fatturi riskjużi ta' bradikardija, bħalma huma storja ta' bradikardija qawwija klinikament jew infart mijokardijaku gravi, livell għoli ta' mblokk fil-qalb, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (NYHA Klassi III jew IV), angina instabbli, takikardija ventrikulari sostnuta, tferfir ventrikulari. Jista' jkun meħtieġ aġġustament tad-doża ta' prodotti mediċinali bħalma huma mblukkkaturi beta, imblukkkaturi tal-antagonisti tal-kalċju, jew ta' prodotti mediċinali sabiex jikkontrollaw il-bilanċ elettrolite (ara wkoll sezzjoni 4.5).

Intwera li pasireotide itawwal l-intervall tal-QT fl-ECG waqt żewġ studji magħmulin permezz ta' formulazzjoni minn taħt il-ġilda fuq volontiera b'saħħithom iddedikati. L-importanza klinika ta' dan it-titwil mhijiex magħrufa. L-istudji kliniċi f'fażi III fost pazjenti b'akromegalija ma identifikaw xi differenzi sinjifikanti klinikament fl-episodji ta' titwil tal-QT bejn pasireotide użu għal ġol-muskoli u l-analogi ta' somatostatin li kienu ttestjati bħala komparatur attiv. L-episodji kollha b'rabta mal-QT kienu temporanji u għaddew mingħajr intervent terapewtiku.

Ma kenux osservati episodji ta' *torsade de pointes* fi kwalunkwe studju kliniku b'pasireotide.

Pasireotide għandu jintuża b'għaġal u wiehed għandu jiżen il-benefiċċji u r-riskji f'pazjenti li jinsabu friskju qawwi li jiżviluppaw titwil tal-QT, bħalma huma dawk:

- b'sindromu kongenitali ta' QT imtawwal.
- b'mard tal-qalb mhux ikkontrollat jew qawwi, li jinkludi infart mijokardijaku riċenti, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, angina mhux stabbli jew bradikardija klinikament qawwija.
- li qed jieħdu prodotti mediċinali antiarritmiċi jew sustanzi oħrajn magħrufa li jwasslu għal titwil tal-QT (ara sezzjoni 4.5).
- b'ipokalimija u/jew ipomagnesemija.

Huwa rrakkomandat ECG fil-linja bażi qabel tinbieda t-terapija b'Signifor. Għandu jkun hemm monitoraġġ tal-effett fuq l-intervall tal-QTc 21 jum war li tinbeda l-kura u wara skont kif indikat klinikament. Għandha ssir korrezzjoni tal-ipokalimija u/jew l-ipomagnesemija qabel ma jingħata Signifor u għandu jkun hemm monitoraġġ minn żmien għal żmien matul it-terapija.

Ipokortisolizmu

It-trażżin tat-tnixxija ta' ACTH (l-ormon tal-adrenokortikotropiku) jista' jwassal għal ipokortisolizmu f'pazjenti ttratti b'Signifor. Għaldaqstant huwa meħtieġ li jsir monitoraġġ u li l-pazjenti jingħataw tagħrif dwar is-sinjali u s-sintomi b'rabta mal-ipokortisolizmu (eż. dgħufija, gheja, anoressija, dardir, rimettar, pressjoni baxxa, iperkalimija, iponatremija, ipoglicemija). Fil-każ ta' ipokortisolizmu ddokumentat, tista' tkun meħtieġa terapija ta' sostituzzjoni temporanja tal-isterojd esogenu (glukokortikojd) u/jew tnaqqis tad-doża jew twaqqif tat-terapija b'Signifor. Tnaqqis malajr fil-livelli tal-kortisol jista' jkun assoċjat ma' tnaqqis fl-ammont ta' ċelluli bojod fid-demem.

Il-bużżieqa tal-marrara u episodji relatati

Il-kolelitijasi (ġebbla fil-marrara) hija reazzjoni mhux mixtieqa magħrufa marbuta mal-analogi ta' somatostatin u kienet irrappurtata spiss waqt studji kliniċi b'pasireotide (ara sezzjoni 4.8). Kien hemm każijiet ta' kolangite wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li kienu qed jieħdu Signifor, fejn fil-maġġoranza tal-każijiet għet irrappurtata bħala komplikazzjoni ta' ġebbla fil-marrara. Għaldaqstant huwa rrakkomandat li jsir eżami ultrasoniku tal-bużżieqa tal-marrara qabel it-terapija b'Signifor u kull bejn 6 xhur u 2-il xahar. Il-preżenza tal-ġebbla fil-marrara f'pazjenti kkurati b'Signifor hi ħafna drabi asintomatika; wiehed jista' jikkura l-ġebbla sintomatika skont prattici kliniċi.

Ormoni pitwitarji

Minħabba li l-attività farmakoloġika ta' pasireotide tixbah lil dik ta' somatostatin, wiehed ma jistax jeskludi l-inibizzjoni tal-ormoni pitwitarji hliet tal-GH u/jew IGF-1 f'pazjenti b'akromegalija u ACTH/kortisol f'pazjenti bil-marda ta' Cushing. Għaldaqstant wiehed għandu jikkunsidra li jsir monitoraġġ tal-funzjoni pitwitarja (eż. TSH/liberu T₄) qabel it-terapija b'Signifor u minn żmien għal żmien waqtha, kif jixraq klinikament.

Effett fuq il-fertilità fin-nisa

Il-benefiċċji terapewtiċi ta' tnaqqis fil-livelli tal-ormon tat-tkabbir (GH) u normalizzazzjoni tal-konċentrazzjoni tal-fattur tat-tkabbir 1 simili għall-insulina (IGF-1) f'pazjenti nisa b'akromegalija u tnaqqis jew normalizzazzjoni tal-livelli ta' kortisol fis-serum f'pazjenti nisa bil-marda ta' Cushing jistgħu jwasslu sabiex terġa' tingieb lura l-fertilità. Pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw kontraċezzjoni xierqa jekk meħtieġ waqt il-kura b'Signifor (ara sezzjoni 4.6).

Anormalitajiet ta' koagulazzjoni

Pazjenti b'żieda qawwija fil-ħin tal-valuri ta' protrombin (PT) u fil-ħin parzjali ta' tromboplastin (PTT) jew pazjenti mogħtija antikoagulanti derivattivi ta' kumarin jew derivattivi ta' eparin kienu esklużi mill-istudji kliniċi b'pasireotide minħabba li s-sigurtà tal-kombinazzjoni ma' antikoagulanti bħal dawn ma għetx stabbilita. Jekk l-użu konkomitanti ta' antikoagulanti derivattivi ta' kumarin jew derivattivi ta' eparin b'Signifor użu għal ġol-muskoli ma jistax ikun evitat, il-pazjenti għandhom ikunu mmontorjati ta' spiss għal tibdil fil-parametri tal-koagulazzjoni tagħhom (PT u PTT) u d-doża antikoagulanti tiġi aġġustata kif jixraq.

Indeboliment tal-kliewi

Minħabba ż-żieda fl-espożizzjoni libera tal-medicina, Signifor għandu jintuża b'għaġal f'pazjenti b'indeboliment gravi tal-kliewi jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ara s-sezzjoni 5.2).

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakokinetiċi mbassra li jaffettwaw pasireotide

L-influwenza tal-inibitur ta' P-gp verapamil fuq il-farmakokinetika ta' pasireotide taħt il-ġilda kienet ittestjata fi studju dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra f'voluntiera f'saħħithom. Ma kienet osservata l-ebda bidla fil-farmakokinetika (rata jew medda ta' esponiment) ta' pasireotide.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi mbassra li jaffettwaw prodotti mediċinali oħrajn

Pasireotide jista' jnaqqas il-bijodisponibbiltà relattiva ta' ċiklosporin. L-ġhoti flimkien ta' pasireotide u ċiklosporin jista' jirrikjedi aġġustament tad-doża ta' ċiklosporin sabiex jinżammu l-livelli terapewtiċi.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi mbassra

Prodotti mediċinali li jtaflu l-intervall tal-QT

Pasireotide għandu jintuża b'għaqaq f'pazjenti li qed jingħataw fl-istess hin prodotti mediċinali li jtaflu l-intervall tal-QT, bħalma huma l-antiarritmiċi ta' klassi Ia (eż. quinidine, procainamide, disopyramide), antiarritmiċi ta' klassi III (eż. amiodarone, dronedarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), ċerti antibatterji (erythromycin fil-vini, injezzjoni b'pentamidine, clarithromycin, moxifloxacin), ċerti antipsikotiċi (eż. chlorpromazine, thioridazine, fluphenazine, pimozide, haloperidol, tiapride, amisulpride, sertindole, methadone), ċerti antiistamini (eż. terfenadine, astemizole, mizolastine), antimalarjali (eż. chloroquine, halofantrine, lumefantrine), ċerti antifungali (ketoconazole, ħlief fix-xampù) (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali bradikardijaċi

Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku tar-rata tat-tahbit tal-qalb, l-aktar fil-bidu tal-kura, f'pazjenti li qed jingħataw pasireotide flimkien ma' prodotti mediċinali bradikardijaċi, bħalma huma mblukkaturi beta (eż. metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol), impedituri ta' acetylcholinesterase (eż. rivastigmine, physostigmine), ċerti antagonisti tal-kalċju (eż. verapamil, diltiazem, bepridil), ċerti antiarritmiċi (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Insulina u prodotti mediċinali antidijabetiċi

Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża (tnaqqis jew żieda) tal-insulina u ta' prodotti (eż. metformin, liraglutide, vildagliptin, nateglinide) mediċinali antidijabetiċi meta jingħataw flimkien ma' pasireotide (ara wkoll sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm ammont limitat ta' informazzjoni dwar l-użu ta' pasireotide f'nisa tqal. Studji f'annimali li ngħataw pasireotide minn taħt il-ġilda wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Pasireotide mhux irrakkomandat li jintuża waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettiv effettiv (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

Mhux magħruf jekk pasireotide jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Informazzjoni disponibbli dwar il-firien li ngħataw pasireotide minn taħt il-ġilda wriet eliminazzjoni ta' pasireotide mill-ħalib (ara sezzjoni 5.3). It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt il-kura b'Signifor.

Fertilità

Studji f'firien li ngħataw pasireotide minn taħt il-ġilda wrew effetti fuq il-parametri riproduttivi femminili (ara sezzjoni 5.3). Ir-relevanza klinika ta' dawn l-effetti fuq il-bnedmin mhijiex magħrufa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Signifor jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Wiehed għandu jwissi lill-pazjenti biex joqogħdu attenti meta jsuqu jew jużaw magni jekk qed iħossuhom għajjenin, storduti jew għandhom uġiġħ ta' ras waqt il-kura b'Signifor.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ta' sigurtà ta' pasireotide użu għal ġol-muskoli kien konsistenti mal-klassi tal-analogi ta' somatostatin, hlief għall-ogħla grad u frekwenza ta' ipergliċemija murija b'pasireotide użu għal ġol-muskoli. Il-profil ta' sigurtà ta' pasireotide użu għal ġol-muskoli kien fil-biċċa l-kbira tiegħu jixbah lil dak ta' bejn l-indikazzjonijiet ta' pazjenti b'akromegalija u dawk bil-marda ta' Cushing.

Akromegalija

Fil-każ tal-akromegalija, l-evalwazzjoni tas-sigurtà saret fuq 491 pazjent li nġhataw pasireotide (419-il pazjent nġhataw pasireotide użu għal ġol-muskoli u 72 inġhataw pasireotide użu għal taħt il-ġilda) fi studji f'fażi I, II u III. L-aktar reazzjonijiet mhux mixtieqa komuni (inċidenza ta' $\geq 1/10$) mid-dejta miġmugħa dwar is-sigurtà mill-istudji f'fażi III C2305 u C2402 kienu (mill-ogħla sal-inqas frekwenti): dijarrea (l-aktar komuni fl-istudju C2305), kolelitijasi, ipergliċemija (l-aktar komuni fl-istudju C2402) u dijabete mellitus. Ir-reazzjonijiet mhux mixtieqa skont il-Kriterji ta' Tossiċità Komuni (CTC) Grad 3 u 4 kienu marbuta l-aktar ma' ipergliċemija.

Il-marda ta' Cushing

Fil-marda ta' Cushing, l-evalwazzjoni tas-sigurtà tal-formulazzjoni intramuskolari saret abbażi ta' 150 pazjent mogħtija pasireotide waqt fażi III tal-istudju G2304 (id-dewmien medju tal-espożizzjoni kien ta' 57 ġimgħa). Il-pazjenti ntgħażlu għal għarrieda skont proporzjon ta' 1:1 sabiex jingħataw dozi inizjali ta' 10 mg jew ta' 30 mg pasireotide, bil-possibbiltà li tibqa' tiżdied bil-mod il-mod sal-ogħla doża ta' 40 mg kull 28 jum. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (inċidenza ta' $\geq 1/10$) waqt fażi III tal-istudju G2304 kienu ipergliċemija, dijarrea, kolelitijasi u dijabete mellitus. Il-frekwenza u l-gravità tar-reazzjonijiet avversi kellhom tendenza jkunu oġhla meta nġhatat l-ogħla doża inizjali ta' 30 mg, imma dan ma kienx konsistenti għar-reazzjonijiet avversi kollha.

Lista ttabulata tal-effetti mhux mixtieqa

Ir-reazzjonijiet avversi f'Tabella 1 jinkludu episodji rappurtati fl-istudji pivotali dwar il-formulazzjoni intramuskolari f'pazjenti b'akromegalija u bil-marda ta' Cushing. Ir-reazzjonijiet avversi jinsabu mnizzla skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA. F'kull sistema ta' klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi qed jidhru skont il-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel. Il-frekwenzi kienu ddefiniti kif ġej: Komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 1 Reazzjonijiet mhux mixtieqa skont it-terminu ppreferut ghal pasireotide użu

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghruf
Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika		Anemija		
Disturbi fis-sistema endokrinarja		Insuffiċjenza adrenali*		
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Iperglicemija, dijabete mellitus	Dijabete mellitus tat-tip 2, indeboliment tat-tolleranza għall-glukosju, nuqqas ta' aptit		Ketoacidozi diabetika
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras, sturdament		
Disturbi fil-qalb		Bradikardija tas-sinus*, titwil tal-QT		
Disturbi gastrointestinali	Dijarrea, dardir, ugħigh addominali*	Distensjoni addominali, rimettar		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Kolelitijasi	Kolecistite*, kolestaži		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Allopeċja, ħakk		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Gheja*	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*		
Investigazzjonijiet		Żieda fl-emoglobina ta' glycosylated, żieda fl-alanina aminotransferasi, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-gammaglutamiltransferasi, żieda fil-glukosju fid-demmm, żieda fil-fosfokinasi tal-kreatina fid-demmm, żieda fil-lipase	Żieda fl-amilasi, titwil fil-ħin tal-protrombina	
<p>* Termini miġmugħa: Insuffiċjenza adrenali tinkludi insuffiċjenza adrenali u tnaqqis tal-kortisol fid-demmm.</p> <p>** Bradikardija tas-sinus tinkludi bradikardija u bradikardija tas-sinus. Ugħigh addominali jinkludi ugħigh addominali u wġigh fil-parti ta' fuq tal-addome.</p> <p>*** Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni tinkludi: ugħigh fis-sit tal-injezzjoni, boċċa fis-sit tal-injezzjoni, skumdità fis-sit tal-injezzjoni, tbengil tas-sit tal-injezzjoni, ħakk fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, sensitività eċċessiva fis-sit tal-injezzjoni u nefha fis-sit tal-injezzjoni. Il-kolecistite tinkludi kolecistite akuta u kolicistite kronika. L-gheja tinkludi gheja u astenja.</p>				

Deskrizzjoni ta' effetti mhux mixtieqa magħżula

Disturbi fil-metabolizmu tal-glukosju

Akromegalija

F'pazjenti b'akromegalija, l-aktar anormalità tal-laboratorju fi Grad 3/4 rrapportata spiss kienet żieda fil-glukosju f'persuni sajma fiż-żewġ studji ffazi III. Fl-istudju C2305, il-livelli għoljin ta' glukosju f'persuni sajma kienu rrapportati bi grad 3 f'9.7% u f'0.6% u bi grad 4 f'0.6% u f'0% tal-pazjenti

b'akromegalija kkurati b'pasireotide użu għal ġol-muskoli u octreotide użu għal ġol-muskoli, rispettivament. Fl-istudju C2403, il-livelli għoljin ta' glukosju f'persuni sajma kienu rrapportati bi grad 3 f' 14.3% u fi 17.7% tal-pazjenti b'akromegalija kkurati b'pasireotide użu għal ġol-muskoli 40 mg u 60 mg, rispettivament, u fl-ebda pazjent fil-grupp ikkontrollat bl-attiv. Kienu rrapportati żewġ każijiet ta' emergenzi relatati ma' iperglicemija (ketoacidożi dijabetika u koma kkawżata minn iperglicemija dijabetika) wara żieda fid-doża ta' pasireotide għal 60 mg f'pazjenti li qatt ma rċevew kura medika qabel; wieħed f'pazjent b'iperglicemija mhux ikkurata u $HbA_{1c} > 8\%$ qabel il-bidu ta' pasireotide u l-ieħor f'pazjent b'iperglicemija mhux ikkurata u livell ta' glucose fil-plażma fi stat sajjem ta' 359 mg/dl, rispettivament. Fiż-żewġ studji, il-medja tal-livelli ta' FPG u HbA_{1c} laħqu l-quċcata matul l-ewwel tliet xhur tal-kura b'pasireotide użu għal ġol-muskoli irrispettivament mill-valuri fil-linja bażi.

Il-grad u l-frekwenza ta' iperglicemija osservata fiż-żewġ studji pivotali fost pazjenti b'akromegalija kienu oġhla bl-użu ta' Signifor intramuskolari milli bil-kontroll attiv (octreotide użu għal ġol-muskoli jew lanreotide injezzjoni għal taht il-ġilda fil-fond). Skont analiżi miġmugħa taż-żewġ studji pivotali, l-inċidenza sħiħa ta' reazzjonijiet avversi b'rabta ma' iperglicemija kienu 58.6% (il-grad i kollha) u 9.9% (CTC Grad 3 u 4) għal Signifor intramuskolari kontra 18.0% (il-grad i kollha) u 1.1% (CTC Grad 3 u 4) għall-kontroll attiv. Fl-istudju pivotali ma' pazjenti kkontrollati mhux kif jixraq mogħtija analogu ta' somatostatin ieħor, il-proporzjon ta' pazjenti li ma kenux ittrattati b'agenti kontra d-dijabete u li kienu jeħtieġu t-tneđija ta' terapija għal kontra d-dijabete matul l-istudju kien ta' 17.5% u 16.1% fost il-gruppi mogħtija Signifor 40 mg u 60 mg mqabbla mal-1.5% fost il-grupp ikkontrollat bl-attiv. Fl-istudju pivotali fost pazjenti li ma kenux ingħataw trattament mediku minn qabel, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom bżonn li tinbeda terapija għal kontra d-dijabete matul l-istudju kien ta' 36% fost il-grupp mogħti Signifor imqabbel mal-4.4% fost il-grupp ikkontrollat bl-attiv.

Il-marda ta' Cushing

Fost il-pazjenti bil-marda ta' Cushing, livelli għoljin ta' FPG kienu l-aktar anormalità rrapportata fil-laboratorju b'CTC Grad 3 (14.7% tal-pazjenti) waqt fażi III tal-istudju G2304; ma kienx hemm każijiet ta' Grad 4 rrapportati. Żidiet fil-medja tal- HbA_{1c} kienu anqas qawwija f'pazjenti b'glicemija normali mat-tneđija tal-istudju mqabbel mal-pazjenti li qabel ma kenux dijabetiċi jew pazjenti dijabetiċi. Il-livelli medji tal-FPG żdieđu b'mod komuni tul l-ewwel xahar ta' trattament bi tnaqqis u stabbilizzazzjoni osservati fix-xhur ta' wara. Żidiet fl-FPG u l- HbA_{1c} kienu jiddependu mid-doża, u ġeneralment il-valuri naqsu wara twaqqif tal-pasireotide użu għal ġol-muskoli imma baqgħu 'l fuq mill-valuri fil-linja bażi. L-inċidenza sħiħa ta' reazzjonijiet avversi b'rabta mal-iperglicemija kienet ta' 75.3% (il-grad i kollha) u 22.7% (CTC Grad 3). Reazzjonijiet avversi ta' iperglicemija u dijabete mellitus wasslu għat-twaqqif għal kollox tal-istudju fi 3 (2.0%) u 4 pazjenti (2.7%), rispettivament.

Iż-żidiet fil-glukosju tal-plasma f'pazjenti sajma u fl- HbA_{1c} osservati waqt il-kura b'pasireotide użu għal ġol-muskoli huma reversibbli wara li titwaqqaf il-kura.

Huwa rrakkomant monitoraġġ tal-livelli tal-glukosju fid-demmi f'pazjenti ttrattati b'Signifor (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi gastrointestinali

Id-disturbi gastrointestinali kienu spiss irrapportati b'Signifor. Dawn ir-reazzjonijiet kienu normalment fi grad baxx, u ma kienu jeħtieġu l-ebda intervent u tjeđu bit-tkomplija tal-kura. F'pazjenti b'akromegalija, disturbi gastrointestinali kienu anqas frekwenti f'pazjenti mhux ikkontrollati kif jixraq imqabblin ma' pazjenti medikament naivi.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Fl-istudji f'fażi III, bosta mir-reazzjonijiet b'rabta mas-sit tal-injezzjoni (eż. uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, skumdità fis-sit tal-injezzjoni) kellhom gravità ta' grad 1 jew 2. L-inċidenza ta' dawn l-episodji kienet oġhla fl-ewwel 3 xhur ta' kura. Fl-istudji dwar akromegalija, l-episodji tqabblu bejn pazjenti kkurati b'pasireotide użu għal ġol-muskoli u octreotide użu għal ġol-muskoli, u kienu anqas frekwenti f'pazjenti mhux ikkontrollati kif jixraq imqabblin ma' pazjenti medikament naivi.

Titwil tal-QT

Fl-istudju dwar akromegalija C2305, il-proporzjon ta' pazjenti b'intervalli notevoli tal-QT/QTc li seħħew għall-ewwel darba kienet komparabbli bejn il-grupp mogħti pasireotide użu għal ġol-muskoli u l-grupp mogħti octreotide użu għal ġol-muskoli u li waslu biex jaqilbu l-grupp, bi ftit valuri remoti notevoli. QTcF ta' >480 ms kien irrappurtat għal 3 kontra 2 pazjenti fil-grupp mogħti pasireotide użu għal ġol-muskoli u fil-grupp mogħti octreotide użu għal ġol-muskoli, u kien irrappurtat QTcF ta' >60 ms imtawwal mil-linja bażi għal 2 kontra pazjent 1 fil-gruppi rispettivi tagħhom. Fi studju C2402, l-uniku valur remot kien il-valur ta' QTcF >480 ms f'pazjent 1 fil-grupp mogħti 40 mg pasireotide użu għal ġol-muskoli. Fl-istudju G2304 dwar il-marda ta' Cushing, kien irrappurtat valur tal-QTcF ta' >480 ms għal 2 pazjenti. Ma kien hemm l-ebda valur tal-QTcF ta' >500 ms fi kwalunkwe studju pivotali.

Enzimi tal-fwied

Kienu rrapportati żidiet tranżitorji fl-enzimi tal-fwied bl-użu tal-analogi ta' somatostatin u deħru wkoll f'pazjenti u parteċipanti b'saħħithom mogħtija pasireotide waqt studji kliniċi. Iż-żidiet kienu hafna drabi asintomatiċi, fi grad baxx u riversibbli bit-tkomplija tal-kura. Kienu osservati xi każijiet ta' żidiet konkurrenti fl-ALT ta' aktar minn 3 x ULN u ta' bilirubin ta' aktar minn 2 x ULN b'formulazzjoni għal taħt il-ġilda, madanakollu mhux pazjenti kkurati b'pasireotide użu għal ġol-muskoli. Il-każijiet kollha osservati ta' żidiet konkurrenti kienu identifikati fi żmien għaxart ijiem mit-tnedija tal-kura. Il-pazjenti rkupraw mingħajr konsegwenzi kliniċi u r-riżultati tat-test tal-funzjoni tal-fwied reġġu lura għall-valuri fil-linja bażi wara t-twaqqif tal-kura.

Huwa rakkomandat monitoraġġ tal-enzimi tal-fwied qabel u waqt il-kura b'Signifor (ara sezzjoni 4.4), skont kif jixraq klinikament.

Enzimi pankreatiċi

Deħru żidiet assintomatiċi fil-lapase u l-amilasi f'pazjenti mogħtija pasireotide waqt studji kliniċi. Iż-żidiet kienu l-aktar fi grad baxx u kienu riversibbli bit-tkomplija tal-kura. Il-pankreatite hija reazzjoni mhux mixtieqa potenzjali marbuta mal-użu tal-analogi ta' somatostatin minhabba r-rabta bejn kolelitijasi u pankreatite qawwija.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat li tinbeda kura xierqa ta' għajnuna, skont il-qagħda klinika tal-pazjent, sakemm ma jgħaddux is-sintomi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Ormoni u analogy pitwitarji u ipotalamiċi, somatostatin u analogi, Kodiċi ATC: H01CB05

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Pasireotide hu cyclohexapeptide, analogu ta' somatostatin injettabbli. L-istess bħall-ormoni peptide naturali ta' somatostatin-14 u somatostatin-28 (magħrufin ukoll bħala fattur ta' inibizzjoni li jerħi s-somatotropin [SRIF]) u ta' analogi oħrajn ta' somatostatin, pasireotide jissokkta bl-attività farmakoloġika tiegħu billi jehel mar-riċetturi ta' somatostatin. Huma magħrufa ħames sottotipi ta'

riċetturi umani ta' somatostatin: hsst1, 2, 3, 4, u 5. Dawn is-sottotipi ta' riċetturi huma espressi f' tessuti differenti taht kundizzjonijiet fiżjoloġiċi normali. L-analogi ta' somatostatin jehlu ma' riċetturi ta' hsst b'qawwiet differenti (ara Tabella 2). Pasireotide jehel b'affinità għolja ma' erba' mill-hames hssts.

Tabella 2 Affinitajiet ta' twaħhil ta' somatostatin (SRIF-14), pasireotide, octreotide u lanreotide mal-hames sottotipi ta' riċetturi somatostatin (hsst1-5)

Kompost	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatin (SRIF-14)	0.93±0.12	0.15±0.02	0.56±0.17	1.5±0.4	0.29±0.04
Pasireotide	9.3±0.1	1.0±0.1	1.5±0.3	>1,000	0.16±0.01
Octreotide	280±80	0.38±0.08	7.1±1.4	>1,000	6.3±1.0
Lanreotide	180±20	0.54±0.08	14±9	230±40	17±5

Ir-riżultati huma l-valuri tal-medja±SEM ta' IC₅₀ espressi bħala nmol/l.

Effetti farmakodinamiċi

Ir-riċetturi ta' somatostatin johorġu f'haġna tessuti, b'mod speċjali f'tumuri newroendokrini li fihom l-ormoni jnixxu b'qawwa, inkluż il-GH f'akromegalija u ACTH fil-marda ta' Cushing.

Studji *in vitro* wrew li ċelluli kortikotrofiċi tat-tumur minn pazjenti bil-marda ta' Cushing urew espressjoni għolja ta' hsst5, filwaqt li s-sottotipi l-oħrajn tar-riċettur jew mhumiex espressi jew huma espressi f'livelli aktar baxxi. Pasireotide jehel u jattiva erbgħa mill-hames hssts, b'mod speċjali hsst5, fil-kortikotrofi ta' ACTH li jipproduċu l-adenomas, li jwassal għall-inibizzjoni tat-tnixxija ta' ACTH.

Minhabba l-profil wiesa' tiegħu li jehel ma' riċetturi ta' somatostatin, pasireotide għandu l-potenzjal li jqanqal ir-riċetturi kemm tas-sottotip hsst2 u anke hsst5 rilevanti għall-inibizzjoni tas-sekrezzjoni ta' GH u IGF-1 u għaldaqstant biex ikun effettiv għat-trattament ta' akromegalija.

Il-metabolizmu tal-glukosju

Fi studju randomizzat b'mekkanizmu *double-blind* magħmul fost voluntiera b'saħħithom, l-iżvilupp ta' iperglicemija b'pasireotide mogħti bħala pasireotide użu għal taht il-gilda b'dozi ta' 0.6 u 0.9 mg darbtejn kuljum kien releatat ma' tnaqqis qawwi fis-sekrezzjoni tal-insulina kif ukoll bħala ormoni tal-inkretin (i.e. peptide-1 li jixbah il-glukagon [GLP-1] u polipeptide insulinotropiku dipendenti fuq il-glukosju [GIP]). Pasireotide ma affettwax is-sensittività għall-insulina.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' pasireotide użu għal ġol-muskoli ntweriet f'żewġ studji multiċentriċi f'fażi III f'pazjenti b'akromegalija u fi studju wiehed multiċentriku f'fażi III fost pazjenti bil-marda ta' Cushing.

Studju dwar l-akromegalija C2402, pazjenti mhux ikkontrollati b'mod xieraq

L-istudju C2402 kien studju fost tliet gruppi f'fażi III, multiċentriku, randomizzat bi gruppi paralleli b'40 u 60 mg pasireotide użu għal ġol-muskoli *double-blind* kontra 30 mg octreotide użu għal ġol-muskoli jew 120 mg lanreotide injezzjoni għal taht il-gilda fil-fond *open-label* f'pazjenti b'akromegalija mhux ikkontrollati kif jixraq. Total ta' 198 pazjent kienu randomizzati sabiex jirċievu 40 mg pasireotide użu għal ġol-muskoli (n=65), 60 mg pasireotide użu għal ġol-muskoli (n=65) u kontroll bl-attiv (n=68). 192 pazjent kienu kkurati. Total ta' 181 pazjent temmew il-fażi ewlenija (24 ġimgha) tal-istudju.

Fl-istudju C2402 pazjenti mhux ikkontrollati kif jixraq huma ddefiniti bħala pazjenti b'medja tal-koncentrazzjoni ta' GH bi profil ta' 5-punti tul medda ta' sagħtejn >2.5 µg/l u IGF-1 >1.3 × ULN aġġustat skont is-sess u l-età. Il-pazjenti kellhom jiġu kkurati bl-ogħla dozi indikati ta' octreotide użu għal ġol-muskoli (30 mg) jew lanreotide injezzjoni għal taht il-gilda fil-fond (120 mg) għal mill-inqas

6 xhur qabel ir-randomizzazzjoni. Tliet kwarti tal-pazjenti kienu diġà ġew ikkurati b'octreotide użu għal ġol-muskoli u kwart minnhom b'lanreotide injezzjoni għal taht il-ġilda fil-fond. Kwazi nofs il-pazjenti kellhom diġà kura medika addizzjonali għall-akromegalija minbarra bl-analogi ta' somatostatin. Żewġ terzi tal-pazjenti kollha kien kellhom operazzjoni. Il-medja ta' GH fil-linja bażi kienet ta' 17.6 µg/l, 12.1 µg/l u 9.5 µg/l, fil-gruppi mogħtija 40 mg, 60 mg u l-grupp ikkontrollat bl-attiv, rispettivament. Il-valuri tal-medja ta' IGF-1 fil-linja bażi kienu ta' 2.6, 2.8 u 2.9 x ULN, rispettivament.

L-*endpoint* primarju tal-effikaċja kien li jqabbel il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu kontroll bijokimiku (iddefinit b'hala medja tal-livelli ta' GH ta' <2.5 µg/l u n-normalizzazzjoni tal-IGF-1 aġġustat skont is-sess u l-età) fl-24 ġimgha b'40 mg jew 60 mg pasireotide użu għal ġol-muskoli kontra kura kontinwa bil-kontroll tal-attiv (30 mg octreotide għal ġol-muskoli jew 120 mg lanreotide injezzjoni għal taht il-ġilda fil-fond), separatament. L-istudju lahaq l-*endpoint* primarju tal-effikaċja għaż-żewġ dożi ta' pasireotide użu għal ġol-muskoli. Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu kontroll bijokimiku kienet ta' 15.4% (valur-p = 0.0006) u ta' 20.0% (valur-p ta' <0.0001) għal 20 mg u 60 mg pasireotide użu għal ġol-muskoli, rispettivament f'ġimgha 24 imqabbel ma' zero fil-grupp ikkontrollat bl-attiv (Tabella 3).

Tabella 3 Rizultati ewlenin f'ġimgha 24 (Studju C2402)

	Signifor użu għal ġol- muskoli 40 mg N=65 n (%), valur p	Signifor użu għal ġol- muskoli 60 mg N=65 n (%), valur p	Kontroll bl- attiv N=68 n (%)
GH<2.5 µg/l u IGF-1 normalizzat*	10 (15.4%), p=0.0006	13 (20.0%), p<0.0001	0 (0%)
Normalizzazzjoni ta' IGF-1	16 (24.6%), p<0.0001	17 (26.2%), p<0.0001	0 (0%)
GH<2.5 µg/l	23 (35.4%)-	28 (43.1%)-	9 (13.2%)

* *Endpoint* primarju (pazjenti b'IGF-1 < mil-limitu l-aktar baxx tan-normal (LLN) ma tqisux b'hala "dawk li rrispondew").

F'pazjenti kkurati b'pasireotide użu għal ġol-muskoli li kellhom tnaqqis fil-livelli ta' GH u IGF-1, dawn it-tibdiliet sehhew matul l-ewwel 3 xhur mit-trattament u baqghu jinżammu sal-24 ġimgha.

Il-proporzjon ta' pazjenti bi tnaqqis jew bl-ebda bidla fil-volum tat-tumur pitwitarju f'ġimgha 24 kienet ta' 81.0% u 70.3% b'40 u 60 mg pasireotide użu għal ġol-muskoli, u ta' 50.0% bil-kontroll tal-attiv. Barra minn hekk, kien hemm proporzjon akbar ta' pazjenti mogħtija pasireotide użu għal ġol-muskoli (18.5% u 10.8% għal 40 mg u 60 mg, rispettivament) mill-komparatur attiv (1.5%) li kisbu tnaqqis fil-volum tat-tumur ta' mill-inqas 25%.

Il-kwalità tal-ħajja b'rabta mas-saħħa kif imkejla minn AcroQol wriet titjib qawwi statistikament mil-linja bażi f'ġimgha 24 skont l-iskors *Physical, Psychological-Appearance and Global* fil-grupp mogħti 60 mg u s-sottoskor *Physical* fil-grupp mogħti 40 mg. It-tibdiliet fil-grupp mogħti octreotide użu għal ġol-muskoli jew fil-grupp mogħti lanreotide injezzjoni għal taht il-ġilda fil-fond ma kenux qawwija statistikament. It-titjib osservat sal-24 ġimgha bejn il-gruppi mogħtija l-kura wkoll ma kienx qawwi statistikament.

Studju dwar l-akromegalija C2305, pazjenti li ma nġhatawx kura medika qabel

Kien sar studju *blinded*, multicentriku, randomizzat f'fażi III sabiex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' pasireotide użu għal ġol-muskoli kontra octreotide użu għal ġol-muskoli f'pazjenti naivi medikament b'akromegalija attiva. Total ta' 358 pazjent kienu randomizzati u kkurati. Il-pazjenti kienu randomizzati bi proporzjoni ta' 1:1 f'wieħed miż-żewġ gruppi ta' kura f'kull waħda miż-żewġ strati li

gejjin: 1) pazjenti li kienu għamlu operazzjoni pitwitarja waħda jew aktar imma li ma kenux ikkurati medikament jew 2) pazjenti *de novo* li pprezentaw adenoma pitwitarja viżibbli fl-MRI u li rrifjutaw li ssirilhom operazzjoni pitwitarja jew li għalihom operazzjoni pitwitarja kienet kontraindikata.

Iż-żewġ gruppi ta' kura kienu bilanċjati sew fil-linja bażi fejn jidhlu elementi demografiċi u karatterestiċi tal-mard. 59.7% u 56% tal-pazjenti fil-gruppi ta' kura mogħtija pasireotide użu għal ġol-muskoli u octreotide użu għal ġol-muskoli, rispettivament, kienu pazjenti li ma saritilhomx operazzjoni pitwitarja qabel (*de novo*).

Id-doża inizjali kienet ta' 40 mg għal pasireotide użu għal ġol-muskoli u ta' 20 mg għal octreotide użu għal ġol-muskoli. Kienet permessa żieda fid-doża bil-għan li tissahħaħ l-effikaċja u dan fid-diskrezzjoni tal-investigaturi wara tliet jew sitt xuhur mill-kura jekk il-parametri bijokimiċi kienu juru medja ta' GH ≥ 2.5 $\mu\text{g/l}$ u/jew IGF-1 $> \text{ULN}$ (b'rabta mal-età u s-sess). L-ogħla doża permessa kienet ta' 60 mg għal pasireotide użu għal ġol-muskoli u ta' 30 mg għal octreotide użu għal ġol-muskoli.

L-*endpoint* primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti bi tnaqqis fil-medja tal-livell ta' GH għal < 2.5 $\mu\text{g/l}$ u bin-normalizzazzjoni ta' IGF-1 fi hdan il-limiti normali (b'rabta mal-età u s-sess) fit-12-il xahar. L-*endpoint* primarju tal-effikaċja ntlahaq; il-perċentwali ta' pazjenti li kisbu kontroll bijokimiku kien ta' 31.3% u 19.2% għal pasireotide użu għal ġol-muskoli u octreotide użu għal ġol-muskoli, rispettivament, li juri riżultat superjuri u sinjifikanti statistikament favur pasireotide użu għal ġol-muskoli (valur-p = 0.007) (Tabella 4).

Tabella 4 Riżultati ewlenin fit-12-il xahar - studju f'fażi III fost pazjenti b'akromegalija

	Pasireotide użu għal ġol-muskoli n (%) N=176	Octreotide użu għal ġol-muskoli n (%) N=182	valur-p
GH < 2.5 $\mu\text{g/l}$ u IGF-1 normalizzat*	31.3%	19.2%	p=0.007
GH < 2.5 $\mu\text{g/l}$ u IGF-1 $\leq \text{ULN}$	35.8%	20.9%	-
IGF-1 normalizzat	38.6%	23.6%	p=0.002
GH < 2.5 $\mu\text{g/l}$	48.3%	51.6%	p=0.536

* *Endpoint* primarju (pazjenti b'IGF-1 $<$ mil-limitu l-aktar baxx tan-normal (LLN) ma tqisux bħala "dawk li rrispondew").

ULN = l-ogħla limitu tan-normal

Il-kontroll bijokimiku nkiseb kmieni fl-istudju (i.e. fit-3 xahar) minn proporzjon oghla ta' pazjenti fil-grupp mogħti pasireotide użu għal ġol-muskoli milli fil-grupp mogħti octreotide użu għal ġol-muskoli (30.1% u 21.4%) u nżamm fl-evalwazzjonijiet kollha ta' wara matul il-faży ewlenija.

Fit-12-il xahar, it-tnaqqis fil-volum tat-tumur kien komparabbli bejn iż-żewġ gruppi u f'pazjenti li kellhom operazzjoni pitwitarja qabel u li ma kellhomx. Il-proporzjon ta' pazjenti bi tnaqqis fil-volum tat-tumur ta' aktar minn 20% fit-12-il xahar kien ta' 80.8% għal pasireotide użu għal ġol-muskoli u ta' 77.4% għal octreotide użu għal ġol-muskoli.

Il-kwalità tal-ħajja b'rabta mas-saħħa kif imkejla minn AcroQol wriet titjib qawwi statistikament fit-12-il xahar skont l-iskors *Physical, Psychological-Appearance and Global* fiż-żewġ gruppi ta' kura. It-titjib medju fil-linja bażi kien akbar għall-grupp mogħti pasireotide użu għal ġol-muskoli milli għall-grupp mogħti octreotide użu għal ġol-muskoli imma mhux meqjus sinjifikanti statistikament.

Faży ta' estensjoni

Fi tmiem il-faży ewlenija, il-pazjenti li kisbu kontroll bijokimiku jew li bbenefikaw mill-kura skont l-evalwazzjoni tal-investigatur setghu jkomplu jieħdu l-kura tul il-faży ta' estensjoni fl-istudju dwar il-kura li għalih għall-ewwel kienu ntgħażlu b'mod randomizzat.

Matul il-faży ta' estensjoni, 74 pazjent baqgħu jingħataw kura b'pasireotide użu għal ġol-muskoli u 46 pazjenti baqgħu jingħataw kura b'octreotide użu għal ġol-muskoli. Fil-25 xahar, 48.6% tal-pazjenti

(36/74) fil-grupp mogħti pasireotide użu għal ġol-muskoli u 45.7% (21/46) fil-grupp mogħti octreotide użu għal ġol-muskoli kisbu kontroll bijokimiku. Il-perċentwali ta' pazjenti li kellhom il-medja tal-valuri GH ta' $<2.5 \mu\text{g/l}$ u n-normalizzazzjoni tal-IGF-1 fl-istess hin kienet ukoll komparabbli bejn iż-żewġ gruppi ta' kura.

Matul il-faži ta' estensjoni, il-volum tat-tumur kompli jonqos.

Il-faži ta' bidla fil-kura

Fi tmiem il-faži ewlenija, il-pazjenti li ma rrispondewx b'mod xieraq għat-terapija inizjali thallew ibiddlu l-kura. 81 pazjent għaddew minn octreotide użu għal ġol-muskoli għal pasireotide użu għal ġol-muskoli, u 38 pazjent qalbu minn pasireotide użu għal ġol-muskoli għal octreotide użu għal ġol-muskoli.

Tnax-il xahar wara din il-bidla, il-perċentwali ta' pazjenti li kisbu kontroll bijokimiku kienet ta' 17.3% (14/81) għal pasireotide użu għal ġol-muskoli u 0% (0/38) għal octreotide użu għal ġol-muskoli. Il-perċentwali ta' pazjenti li kisbu kontroll bijokimiku, inkluż dawk il-pazjenti b'IGF-1 ta' $<\text{LLN}$ kienet ta' 25.9% fil-grupp mogħti pasireotide użu għal ġol-muskoli u ta' 0% fil-grupp mogħti octreotide użu għal ġol-muskoli.

Kien hemm aktar tnaqqis fil-volum tat-tumur fit-12-il xahar wara l-bidla fiż-żewġ gruppi ta' kura, u kien oġhla fost il-pazjenti li qalbu għal pasireotide użu għal ġol-muskoli (-24.7%) milli fost il-pazjenti li qalbu għal octreotide użu għal ġol-muskoli (-17.9%).

L-istudju G2304 dwar il-marda ta' Cushing

L-effikaċja u s-sigurtà dwar pasireotide użu għal ġol-muskoli kienu evalwati waqt faži III ta' studju multicentriku fuq perjodu ta' trattament ta' 12-il xahar fost pazjenti bil-marda ta' Cushing b'marda persistenti jew rikorrenti jew pazjenti *de novo* li għalihom operazzjoni ma kenitx indikata jew li rrifjutaw operazzjoni. Il-kriterji ta' eliġibbiltà kienu jinkludu valur medju tal-kortisol liberu urinarju (mUFC) ta' bejn 1.5 u 5 drabi mill-oġhla limitu tan-normal (ULN) dakinhar tal-iscreening. L-istudju kien jinkludi 150 pazjent. L-età medja kienet ta' 35.8 snin, u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu nisa (78.8%). Bosta pazjenti (82.0%) kienu għamlu operazzjoni pitwitarja, u l-medja tal-mUFC fil-linja bażi kienet ta' 470 nmol/24h (ULN: 166.5 nmol/24h).

Il-pazjenti ntaġħzla għal għarrieda fi proporzjon ta' 1:1 u ngħataw doża inizjali jew ta' 10 mg jew ta' 30 mg pasireotide użu għal ġol-muskoli kull 4 ġimġhat. Wara erba' ġimġhat mit-trattament, il-pazjenti b'mUFC $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ komplew bid-doża blind li għaliha ntgħażlu b'mod randomizzat, u pazjenti b'mUFC $> 1.5 \times \text{ULN}$ kellhom id-doži tagħhom miżjuda b'manjiera blind minn 10 mg għal 30 mg, jew minn 30 mg għal 40 mg, kemm-il darba ma kienx hemm problemi ta' tollerabbiltà. Kienu permessi aġġustamenti tad-doża oħrajn (sa massimu ta' 40 mg) fis-7 u d-9 xhur tal-faži ewlenija. L-end point tal-effikaċja primarja kien il-proporzjon ta' pazjenti f'kull grupp li kisbu livelli medji ta' UFC fi żmien 24 siegħa ta' $\leq \text{ULN}$ wara 7 xhur ta' trattament, indipendentament miż-żieda fid-doża li kien hemm qabel. L-end points sekondarji kienu jinkludu tibdiliet mil-linja bażi: fl-UFC fi żmien 24 siegħa, fl-ACTH fil-plażma, fil-livelli ta' kortisol fis-serum, u fis-sinjali u s-sintomi kliniċi tal-marda ta' Cushing. Kull analiżi seħhet skont il-gruppi ta' doża randomizzati.

Ir-riżultati

L-istudju lahaq l-għan tal-effikaċja primarja għaż-żewġ gruppi ta' doża (il-limitu minimu tal-firxa ta' 95% tas-CI għar-rata ta' rispons għal kull grupp ta' trattament ta' $>15\%$). Fis-7 xahar, rispons ta' mUFC inkiseb fil-41.9% u fl-40.8% tal-pazjenti randomizzati biex jingħataw doži inizjali ta' 10 mg u 30 mg, rispettivament. Il-proporzjon ta' pazjenti li jew kisbu mUFC ta' $\leq \text{ULN}$ jew tnaqqis tal-mUFC mil-linja bażi ta' mill-inqas 50% kien ta' 50% fil-grupp mogħti doża ta' 10 mg u ta' 56.6% fil-gruppi mogħtija doża ta' 30 mg (Tabella 5).

Fiż-żewġ gruppi ta' doża, Signifor wassal għal tnaqqis fil-medja tal-UFC wara xahar ta' trattament, u dan inkiseb tul medda ta' żmien. Deher ukoll tnaqqis fil-perċentwali shiħa ta' tibdil mil-linja bażi fil-livelli mUFC medjani u medji fis-7 u t-12-il xahar. Kien hemm ukoll tnaqqis fil-livelli tal-kortisol fis-serum u l-ACTH fil-plażma fis-7 u t-12-il xahar għal kull grupp ta' doża.

Tabella 5 Rizultati ewlenin – faži III fi studju fost pazjenti bil-marda ta' Cushing (formulazzjoni intramuskolari)

	Pasireotide 10 mg N=74	Pasireotide 30 mg N=76
Percentwal ta' pazjenti bi:		
mUFC \leq ULN fis-7 Xahar (95% CI) *	41.9 (30.5, 53.9)	40.8 (29.7, 52.7)
mUFC \leq ULN u l-ebda zieda fid-doża minn qabel fis-7 Xahar (95% CI)	28.4 (18.5, 40.1)	31.6 (21.4, 43.3)
mUFC \leq ULN jew \geq 50% tnaqqis mil-linja baži fis-7 xahar (95% CI)	50.0 (38.1, 61.9)	56.6 (44.7, 67.9)
Il-medjan (min, max) % tal-bidla fl-mUFC mil-linja baži fis-7 xahar	-47.9 (-94.2, 651.1)	-48.5 (-99.7, 181.7)
Il-medjan (min, max) % tal-bidla fl-mUFC mil-linja baži fit-12-il xahar	-52.5 (-96.9, 332.8)	-51.9 (-98.7, 422.3)

* End point primarju permezz ta' LOCF (l-aħħar osservazzjoni mgħoddija 'l quddiem)
mUFC: medja tal-kortisol medju urinarju; ULN: l-oghla limitu tan-normal; CI: intervall ta' kunfidenza

Kien osservat tnaqqis fil-pressjoni sistolika u diastolika tad-demmm u fil-piż tal-ġisem fiż-żewġ gruppi ta' doża fis-7 xahar. It-tnaqqis totali f'dawn il-parametri kellu t-tendenza jkun akbar fost pazjenti li rrispondew għall-mUFC. Tendenzi simili kienu osservati fit-12-il xahar.

Fis-7 xahar, bosta pazjenti wrew jew titjib jew stabbiltà fis-sinjali tal-marda ta' Cushing bħalma huma irżuwitiżmu, striae, tbengil u saħħa muskolari. Kien hemm titjib fejn tidhol il-ħmura fuq il-wiċċ fi 43.5% (47/108) tal-pazjenti, u aktar minn terz tal-pazjenti wrew titjib fil-kuxxinetti tax-xaħam supraklavikulari (34.3%) u fil-kuxxinetti tax-xaħam dorsali (34.6%). Rizultati simili deheru wkoll fit-12-il xahar.

Il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa kienet ivvalutata minn kejl tal-eżitu rrapportat mill-pazjenti speċifiku għall-marda (CushingQoL) u kejl ġeneriku tal-kwalità tal-ħajja (Stharrig Ġenerali tas-Saħħa SF-12v2). Ġie osservat titjib fiż-żewġ gruppi ta' doži għal CushingQoL u s-Sommarju tal-Komponent Mentali (MCS) ta' SF-12v2, iżda mhux għas-Sommarju tal-Komponent Fiżiku (PCS) ta' SF-12v2.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-rizultati tal-istudji b'Signifor f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika b'akromegalija u ġgantizmu pitwitarju morda bil-marda ta' Cushing dipendenti fuq il-pitwitarja, bi produzzjoni eċċessiva tal-pitwitarja tal-ACTH u b'iperadrenokortisizmu dipendenti fuq il-pitwitarja (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Pasireotide użu għal ġol-muskoli hu fformulat bħala mikrosferi b'effett imtawwal. Wara doża singola, il-konċentrazzjoni ta' pasireotide fil-plażma tirreagixxi immedjatament dakinhar tal-injezzjoni, u wara tonqos minnufih l-effettività mit-2 jum sas-7 jum, u wara tiżdied bil-mod sa ma tintlaħaq l-oghla konċentrazzjoni madwar il-21 jum, segwita minn faži ta' tnaqqis bil-mod matul il-ġimgħat ta' wara, id f'id mal-faži ta' degradazzjoni terminali tal-matriċi ta' polimer tal-formula tad-dożagġ.

Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà relattiva ta' pasireotide użu għal ġol-muskoli fuq pasireotide użu għal ġol-muskoli hi shiħa. L-ebda studju ma sar sabiex jevalwa l-bijodisponibbiltà assoluta ta' pasireotide fil-bnedmin.

Distribuzzjoni

F'voluntiera b'saħħithom, pasireotide użu għal ġol-muskoli jinfirex ħafna bil-volum ta' distribuzzjoni jidher kbir ($V_z/F > 100$ litru). Id-distribuzzjoni bejn iċ-ċelluli tad-demm u l-plażma hi indipendenti mill-konċentrazzjoni u turi li pasireotide hu primarjament lokalizzat fil-plażma (91%). It-twahħil mal-proteina tal-plażma hu moderat (88%) u indipendenti mill-konċentrazzjoni.

Skont tagħrif *in vitro* pasireotide jidher li hu sottostrat tat-trasportatur tal-effluss P-gp (P-glikoproteina). Skont tagħrif *in vitro* pasireotide mhuwiex sottstrat tat-trasportatur tal-effluss BCRP (proteina li tirreżisti l-kanċer tas-sider) u lanqas tat-trasportaturi tal-influss OCT1 (trasportatur organiku kazzjoni 1), OATP (polipeptide trasportatur organiku anjoni) 1B1, 1B3 jew 2B1. F'livelli ta' doži terapewtiċi pasireotide mhuwiex inibitur ta' UGT1A1, OATP1B1 jew 1B3, OAT1 jew OAT3, OCT1 jew OCT2, P-gp, BCRP, MRP2, u BSEP.

Bijotrasformazzjoni

Pasireotide huwa mill-aktar stabbli metabolikament u tagħrif *in vitro* juri li pasireotide mhuwiex sottostrat, inibitur jew induttur ta' CYP450. F'voluntiera b'saħħithom, pasireotide jinsab l-aktar f'forma mhux mibdula fil-plażma, l-awrina u l-ippurgar.

Eliminazzjoni

Pasireotide hu eliminat primarjament billi jitneħħa mill-fwied (eskrezzjoni biljari), bi ftit minnu jgħaddi mill-kliewi. Fi studju dwar l-ADME fil-bnedmin $55.9 \pm 6.63\%$ tad-doża radjuattiva ta' pasireotide għal taħt il-ġilda kienet irkuprata matul l-ewwel 10t ijiem wara l-ġhoti tal-mediċina, inkluż $48.3 \pm 8.16\%$ tar-radjuattività fl-ippurgar u $7.63 \pm 2.03\%$ fl-awrina.

It-tneħħija apparenti (CL/F) ta' pasireotide użu għal ġol-muskoli f'voluntiera b'saħħithom hi medjament ta' 4.5-8.5 litri/h. Skont analiżi farmakokinetika (PK) fost il-popolazzjoni, is-CL/F stmat kien ta' madwar 4.8 sa 6.5 litri/h għal pazjenti b'marda ta' Cushing tipika, u ta' madwar 5.6 sa 8.2 litri/h għal pazjenti b'akromegalija tipika.

Linearità u dipendenza fuq il-ħin

L-istat wieqaf tal-farmakokinetiċi għal pasireotide użu għal ġol-muskoli jinkiseb wara tliet xhur. Wara doži multipli fix-xahar, pasireotide użu għal ġol-muskoli juri espożizzjoni farmakokinetika proporzjonali approssimattiva għad-doża meta tingħata doża ta' bejn 10 mg u 60 mg kull 4 ġimgħat.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sar l-ebda studju f'pazjenti pedjatriċi.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

It-tneħħija mill-kliewi għandha sehem żgħir fl-eliminazzjoni ta' pasireotide fil-bnedmin. Waqt studju kliniku li fih ingħatat doża waħda minn taħt il-ġilda ta' 900 µg pasireotide lil pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, b'indeboliment moderat tal-kliewi, bi grad moderat jew gravi, jew b'marda ta' insuffiċjenza tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD) ma kienx hemm impatt qawwi fuq l-espożizzjoni totali ta' pasireotide fil-plażma. L-espożizzjoni libera ta' pasireotide fil-plażma ($AUC_{inf,u}$) żdiedet f'suġġetti b'indeboliment tal-kliewi (ħafifa: 33%; moderata: 25%; qawwija: 99%, ESRD: 143%) imqabbla mas-suġġetti kkontrollati.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Ma sarux studji kliniċi f'partecipanti b'indeboliment tal-fwied mogħtija pasireotide użu għal ġol-muskoli. Fi studju kliniku ta' doża waħda ta' pasireotide mogħtija minn taħt il-ġilda f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied, instabu differenzi klinikament qawwija f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat u gravi (Child-Pugh B u C). F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

moderat u gravi, $1-AUC_{inf}$ żdied b'60% u b'79%, $is-C_{max}$ żdied b'67% u 69%, u $s-CL/F$ naqas b'37% u b'44%, rispettivament.

Pazjenti adulti (≥ 65 sena)

L-età mhijiex kovarjant qawwi fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti.

Demografiċi

Analiżijiet PK tal-popolazzjoni mogħtija pasireotide użu għal ġol-muskoli jissuggerixxu li r-razza ma tinfluwenzax il-parametri tal-PK. L-espożizzjonijiet tal-PK kellhom korrelazzjoni ħafifa mal-piż fl-istudju fost pazjenti naivi għall-kura medika, imma mhux fl-istudju fost pazjenti mhux ikkontrollati kif jixraq. Pazjenti nisa b'akromegalija kellhom espożizzjoni akbar ta' 32% u 51% imqabbel mal-pazjenti rġiel fi studji b'pazjenti naivi għall-kura medika u pazjenti mhux ikkontrollati kif jixraq, rispettivament; dawn id-differenzi fl-espożizzjoni ma kenux relevanti klinikament skont l-informazzjoni dwar l-effikaċja u s-sigurtà.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku dwar is-sigurtà bbażat fuq studji magħmulin b'pasireotide mogħti minn taħt il-ġilda, magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Barra minn hekk, minn studji dwar it-tollerabbiltà u t-tossiċità minn dozi ripetuti twettqu b'pasireotide mogħti minn ġol-muskoli. Bosta mis-sejbiet li deħru fi studji rripetuti dwar it-tossiċità kienu riversibbli u attribwiti għall-farmakoloġija ta' pasireotide. Fi studji mhux kliniċi deħru effetti waqt l-espożizzjonijiet biss meqjusa li jmorru biżżejjed lil hinn mill-espożizzjoni massima fil-bnedmin u li jindikaw relevanza żgħira għall-użu kliniku.

Pasireotide mogħti minn taħt il-ġilda ma affettwax il-fertilità tal-firien irġiel imma, kif mistenni mill-farmakoloġija ta' pasireotide, in-nisa pprezentaw ċikli mhux normali jew aċikličità, u nuqqas fl-għadd ta' corpora lutea u ta' postijiet ta' impjantazzjoni. Deħret toossiċità fl-embriju ta' firien u fniek meta ngħataw dozi li wasslu għal toossiċità tal-omm imma ma deher l-ebda potenzjal teratoġeniku. Fi studju fost il-firien qabel u wara t-twelid, pasireotide ma kellu l-ebda effett fuq l-uġiġh tal-hlas u l-hlas, imma wassal għal ħarira titwil fl-iżvilupp tas-separazzjoni tal-pinna u għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-wild.

Tagħrif tossikoloġiku disponibbli fl-annimali wera li pasireotide jgħaddi mal-halib.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab

Poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50-60:40-50)

Poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50:50)

Solvent

Carmellose sodium

Mannitol

Poloxamer 188

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fi frigg (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friza.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Trab: kunjett (tal-ħġieġ) wiehed jagħti fil-kannella bi stopper tal-lastku (lastku tal-chlorobutyl), li fih is-sustanza attiva (pasireotide).

Solvent: siringa (tal-ħġieġ) mingħajr kulur mimlija għal-lest bi stopper fuq quddiem u mal-planger (tal-lastku tal-chlorobutyl), li fiha 2 ml solvent.

Pakketti b'wiehed (il-qawwiet kollha): kull pakkett b'wiehed fih sett b'injezzjoni waħda f'folja (kunjett wiehed u, f'parti separata ssiġillata, siringa waħda mimlija għal-lest, adattur wiehed għall-kunjett u b'labra għall-injezzjoni b'sistema protettiva).

Pakketti b'ħafna (il-qawwiet ta' 40 mg u 60 mg biss): kull pakkett b'ħafna fih 3 kaxxi ta' daqs medju, kull waħda fiha sett b'injezzjoni waħda f'folja (kunjett wiehed u, f'parti separata ssiġillata, siringa waħda mimlija għal-lest, adattur wiehed għall-kunjett u b'labra għall-injezzjoni b'sistema protettiva).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet jew il-qawwiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniggar iehor

Hemm żewġ stadji kritiċi fir-rikostituzzjoni ta' Signifor. **Jekk ma timxix magħhom jista' jwassel sabiex l-injezzjoni ma tinghatax kif jixraq.**

- **L-injezzjoni trid tilhaq it-temperatura tal-kamra.** Ohroġ il-pakkett bl-injezzjoni mill-frigg u halli l-pakkett joqghod sakemm jilhaq it-temperatura tal-kamra għal mill-inqas 30 minuta qabel ir-rikostituzzjoni imma thallihx jaqbeż l-24 siegħa.
- Wara li żżid is-solvent, **hawwad il-kunjett bil-mod** għal mill-inqas 30 sekonda **sakemm tiffirma suspensjoni uniformi.**

Inkluz fil-pakkett bl-injezzjoni:

- a Kunjett wiehed li fih it-trab
- b Siringa waħda mimlija għal-lest li fiha s-solvent
- ċ Adattur wiehed għall-kunjett għar-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali
- d Labra waħda b'sistema protettiva (20G x 1.5")

Imxi mal-istruzzjonijiet ta' hawn taht b'attenzjoni biex tkun ċert li qed tirrikostitwixxi kif suppost il-prodott Signifor trab u solvent għas-suspensjoni għall-injezzjoni qabel ma tinjettah fil-fond ġol-muskoli.

Is-suspensjoni Signifor għandha tithejja biss minnufih qabel ma tintuża.

Signifor għandu jinghata biss minn professjonist imħarreg mill-qasam tal-kura tas-saħħa.

Sabiex thejji Signifor għal injezzjoni fil-fond għal ġol-muskoli, jekk jogħġbok imxi mal-istruzzjonijiet li ġejjin:

1. Ohroġ il-pakkett bl-injezzjoni Signifor mill-frigg. **ATTENZJONI: Importanti li l-proċess ta' rikostituzzjoni tibdieh biss wara li l-pakkett bl-injezzjoni jilhaq it-temperatura tal-kamra. Halli l-pakkett joqghod sakemm jilhaq it-temperatura tal-kamra għal mill-inqas 30 minuta qabel ir-rikostituzzjoni imma thallihx jaqbeż l-**

- 24 siegħa.** Jekk mhux se jintuża fi żmien 24 siegħa, il-pakkett bl-injezzjoni jista' jerga' jiddaħħal fil-frigġ.
2. Aqla' t-tapp tal-plastik tal-kunjett u naddaf l-istopper tal-lastku tal-kunjett b'tajjara bl-alkohol.
 3. Nehhi l-plastik ta' madwar l-ghatu tal-adattur tal-kunjett, imma TOHROĠX l-adattur tal-kunjett mill-ippakkjar tiegħu.
 4. Filwaqt li żżomm l-adattur tal-kunjett mill-ippakkjar, qiegħed l-adattur tal-kunjett fuq il-kunjett u aghfsu kollu 'l isfel sakemm jidhol f'postu. Tinduna li daħal f'postu ghax tisma' "klikk".
 5. Nehhi l-ippakkjar li hemm mal-adattur tal-kunjett billi tgħollih minnufih.
 6. Aqla' t-tokka tas-siringa mimlija għal-lest bis-solvent u **orbot** is-siringa mal-adattur tal-kunjett.
 7. Imbotta l-planger bil-mod s'isfel sabiex tgħaddi s-solvent kollu fil-kunjett.
 8. **ATTENZJONI:** Żomm il-planger magħfus u hawwad il-kunjett **bil-mod għal mill-inqas 30 sekonda** biex b'hekk it-trab ikun sospiż kollu. **Erga' hawwad bil-mod għal 30 sekonda ohra jekk it-trab mhuwiex sospiż kollu.**
 9. Dawwar is-siringa u l-kunjett rashom 'l isfel, u **bilmod** iġbed il-planger 'il barra u iġbed il-kontenut kollu mill-kunjett għal gos-siringa.
 10. Ħoll is-siringa mill-adattur għall-kunjett.
 11. Orbot is-sistema protettiva tal-labra għall-injezzjoni mas-siringa.
 12. Aqla' t-tokka protettiva minnufih mil-labra. Sabiex tevita li jkun hemm sedimentazzjoni, tista' thawwad is-siringa bilmod sabiex ikollok suspensjoni uniformi. Bilmod tektek mas-siringa sabiex tnehhi kull bużżieqa li hemm tidher u tohroġha mis-siringa. Is-Signifor rikostitwit issa huwa lest sabiex jintuża **minnufih**.
 13. Signifor għandu jinghata biss permezz ta' injezzjoni fil-fond ġol-muskoli. Hejji l-post tal-injezzjoni permezz ta' tajjara bl-alkohol. Daħhal il-labra kollha fil-gluteu tax-xellug jew tal-lemin f'angolu ta' 90° mal-ġilda. Iġbed bilmod il-planger 'il barra biex tiċċekkja li l-ebda vina tad-demmm ma ttaqqbet (erga' daħhal jekk xi vina tad-demmm ittaqqbet). Aghfas il-planger bil-mod sakemm titbattal is-siringa. Ohroġ il-labra mis-sit tal-injezzjoni u attiva t-tokka protettiva.
 14. Attiva t-tokka protettiva tal-labra, b'wiehed miż-żewġ metodi li ġejjin:
 - jew billi tagħfas il-parti mmullata tat-tokka protettiva ma' x'imkien iebes
 - jew billi timbotta l-molla 'l quddiem b'sebghek
 Għandek tisma' "klikk" li tikkonferma li s-sistema ġiet attivata kif jixraq. Armi s-siringa minnufih f'kontenitur apposta.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Signifor 10 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
 EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
 EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
EU/1/12/753/016-017

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 April 2012

Data tal-aħħar tiġdid: 18 Novembru 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 0.3 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
pasireotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 1 ml fiha 0.3 mg pasireotide (bhala pasireotide diaspartate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: Mannitol, tartaric acid, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

6 ampulli

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu ta' darba.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/753/001 6 ampulli

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Signifor 0.3 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' DAQS MEDJU B'PAKKETTI TA' HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 0.3 mg soluzzjoni għal injezzjoni
pasireotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 1 ml fiha 0.3 mg pasireotide (bhala pasireotide diaspartate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha wkoll: Mannitol, tartaric acid, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

6 ampulli. Komponent tal-pakkett b'hafna. Ma jistax jinbiegħ għalih.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jintuża darba.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Signifor 0.3 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KAXXA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 0.3 mg soluzzjoni għal injezzjoni f'ampulli pasireotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 1 ml fiha 0.3 mg pasireotide (bħala pasireotide diaspartate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha wkoll: Mannitol, tartaric acid, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett b'hafna: 18-il ampulla (3 pakketti ta' 6).

Pakkett b'hafna: 30 ampulla (5 pakketti ta' 6).

Pakkett b'hafna: 60 ampulla (10 pakketti ta' 6).

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jintuża darba.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Signifor 0.3 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
IT-TIKKETTA TAL-AMPULLA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Signifor 0.3 mg injezzjoni
pasireotide
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 0.6 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
pasireotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 1 ml fiha 0.6 mg pasireotide (bħala pasireotide diaspartate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: Mannitol, tartaric acid, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

6 ampulli

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu ta' darba.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/753/005 6 ampulli

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Signifor 0.6 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' DAQS MEDJU B'PAKKETTI TA' HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 0.6 mg soluzzjoni għal injezzjoni
pasireotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 1 ml fiha 0.6 mg pasireotide (bhala pasireotide diaspartate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha wkoll: Mannitol, tartaric acid, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

6 ampulli. Komponent tal-pakkett b'hafna. Ma jistax jinbiegħ għalih.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jintuża darba.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Signifor 0.6 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KAXXA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 0.6 mg soluzzjoni għal injezzjoni f'ampulli pasireotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 1 ml fiha 0.6 mg pasireotide (bħala pasireotide diaspartate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha wkoll: Mannitol, tartaric acid, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett b'hafna: 18-il ampulla (3 pakketti ta' 6).

Pakkett b'hafna: 30 ampulla (5 pakketti ta' 6).

Pakkett b'hafna: 60 ampulla (10 pakketti ta' 6).

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jintuża darba.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Signifor 0.6 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
IT-TIKKETTA TAL-AMPULLA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Signifor 0.6 mg injezzjoni
pasireotide
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 0.9 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
pasireotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 1 ml fiha 0.9 mg pasireotide (bhala pasireotide diaspartate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: Mannitol, tartaric acid, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

6 ampulli

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu ta' darba.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/753/009 6 ampulli

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Signifor 0.9 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' DAQS MEDJU B'PAKKETTI TA' HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 0.9 mg soluzzjoni għal injezzjoni
pasireotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 1 ml fiha 0.9 mg pasireotide (bħala pasireotide diaspartate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha wkoll: Mannitol, tartaric acid, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

6 ampulli. Komponent tal-pakkett b'hafna. Ma jistax jinbiegħ għalih.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jintuża darba.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Signifor 0.9 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KAXXA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 0.9 mg soluzzjoni għal injezzjoni f'ampulli
pasireotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 1 ml fiha 0.9 mg pasireotide (bħala pasireotide diaspartate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha wkoll: Mannitol, tartaric acid, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett b'hafna: 18-il ampulla (3 pakketti ta' 6).

Pakkett b'hafna: 30 ampulla (5 pakketti ta' 6).

Pakkett b'hafna: 60 ampulla (10 pakketti ta' 6).

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jintuża darba.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Signifor 0.9 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
IT-TIKKETTA TAL-AMPULLA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Signifor 0.9 mg injezzjoni
pasireotide
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA B'PAKKETT B'WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 10 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni pasireotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed fih 10 mg pasireotide (bhala pasireotide pamoate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll:

Trab: poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50-60:40-50), poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50:50).

Solvent: carmellose sodium, mannitol, poloxamer 188, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni

Kunnett wiehed bit-trab

Siringa waħda mimlija għal-lest b'2 ml solvent

Labra waħda b'sistema protettiva

Adattur wiehed għall-kunnett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu ta' darba.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-muskoli.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/753/018

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Signifor 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
IT-TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Signifor 10 mg trab għall-injezzjoni
pasireotide
IM

2. METODU TA' KIG GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10 mg

6. OHRAJN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
IT-TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Solvent għal Signifor

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

2 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA B'PAKKETT B'WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 20 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni pasireotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed fih 20 mg pasireotide (bhala pasireotide pamoate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll:

Trab: poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50-60:40-50), poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50:50).

Solvent: carmellose sodium, mannitol, poloxamer 188, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni

Kunnett wiehed bit-trab

Siringa waħda mimlija għal-lest b'2 ml solvent

Labra waħda b'sistema protettiva

Adattur wiehed għall-kunnett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu ta' darba.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-muskoli.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/753/013

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Signifor 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
IT-TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Signifor 20 mg trab għall-injezzjoni
pasireotide
IM

2. METODU TA' KIG GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

20 mg

6. OHRAJN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
IT-TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Solvent għal Signifor

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

2 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA B'PAKKETT B'WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 30 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni pasireotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed fih 30 mg pasireotide (bhala pasireotide pamoate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll:

Trab: poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50-60:40-50), poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50:50).

Solvent: carmellose sodium, mannitol, poloxamer 188, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni

Kunnett wiehed bit-trab

Siringa waħda mimlija għal-lest b'2 ml solvent

Labra waħda b'sistema protettiva

Adattur wiehed għall-kunnett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu ta' darba.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-muskoli.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/753/019

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Signifor 30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
IT-TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Signifor 30 mg trab għall-injezzjoni
pasireotide
IM

2. METODU TA' KIG GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 mg

6. OHRAJN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
IT-TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Solvent għal Signifor

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

2 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA B'PAKKETT B'WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 40 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni pasireotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed fih 40 mg pasireotide (bhala pasireotide pamoate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll:

Trab: poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50-60:40-50), poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50:50).

Solvent: carmellose sodium, mannitol, poloxamer 188, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni

Kunnett wiehed bit-trab

Siringa waħda mimlija għal-lest b'2 ml solvent

Labra waħda b'sistema protettiva

Adattur wiehed għall-kunnett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu ta' darba.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-muskoli.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/753/014

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Signifor 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' DAQS MEDJU B'PAKKETTI TA' HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 40 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
Pasireotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed fih 40 mg pasireotide (bhala pasireotide pamoate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha wkoll:

Trab: poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50-60:40-50), poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50:50).

Solvent: carmellose sodium, mannitol, poloxamer 188, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni

Kunnett wiehed bit-trab + siringa waħda mimlija għal-lest b'2 ml solvent + labra waħda b'sistema protettiva + adattur wiehed għall-kunnett.

Komponent tal-pakkett b'hafna. Ma jistax jinbiegħ għalih.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jintuża darba.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-muskoli.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/753/015

Pakkett b'ħafna li fih 3 kaxxi ta' daqs medju

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Signifor 40 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KAXXA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 40 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni pasireotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed fih 40 mg pasireotide (bhala pasireotide pamoate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha wkoll:

Trab: poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50-60:40-50), poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50:50).

Solvent: carmellose sodium, mannitol, poloxamer 188, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni

Pakkett b'hafna: 3 kaxxi b'kull waħda fiha b'pakkett b'injezzjoni waħda

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jintuża darba.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal gol-muskoli.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/753/015

Pakkett b'ħafna li fih 3 kaxxi ta' daqs medju

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Signifor 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
IT-TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Signifor 40 mg trab għall-injezzjoni
pasireotide
IM

2. METODU TA' KIG GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

40 mg

6. OHRAJN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
IT-TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Solvent għal Signifor

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

2 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA B'PAKKETT B'WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 60 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni pasireotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed fih 60 mg pasireotide (bhala pasireotide pamoate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll:

Trab: poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50-60:40-50), poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50:50).

Solvent: carmellose sodium, mannitol, poloxamer 188, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni

Kunnett wiehed bit-trab

Siringa waħda mimlija għal-lest b'2 ml solvent

Labra waħda b'sistema protettiva

Adattur wiehed għall-kunnett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu ta' darba.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-muskoli.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/753/016

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Signifor 60 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' DAQS MEDJU B'PAKKETTI TA' HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 60 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
Pasireotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed fih 60 mg pasireotide (bhala pasireotide pamoate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha wkoll:

Trab: poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50-60:40-50), poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50:50).

Solvent: carmellose sodium, mannitol, poloxamer 188, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni

Kunnett wiehed bit-trab + siringa waħda mimlija għal-lest b'2 ml solvent + labra waħda b'sistema protettiva + adattur wiehed għall-kunnett.

Komponent tal-pakkett b'hafna. Ma jistax jinbiegħ għalih.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jintuża darba.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-muskoli.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/753/017

Pakkett b'ħafna li fih 3 kaxxi ta' daqs medju

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Signifor 60 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KAXXA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Signifor 60 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni pasireotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed fih 60 mg pasireotide (bhala pasireotide pamoate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha wkoll:

Trab: poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50-60:40-50), poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50:50).

Solvent: carmellose sodium, mannitol, poloxamer 188, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni

Pakkett b'hafna: 3 kaxxi b'kull waħda fiha b'pakkett b'injezzjoni waħda

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jintuża darba.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal gol-muskoli.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/753/017

Pakkett b'ħafna li fih 3 kaxxi ta' daqs medju

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Signifor 60 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
IT-TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Signifor 60 mg trab għall-injezzjoni
pasireotide
IM

2. METODU TA' KIG GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

60 mg

6. OHRAJN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
IT-TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Solvent għal Signifor

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

2 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Signifor 0.3 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
Signifor 0.6 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
Signifor 0.9 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
pasireotide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Signifor u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Signifor
3. Kif għandek tuża Signifor
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Signifor
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Signifor u għalxiex jintuża

Signifor huwa medicina li fih is-sustanza attiva pasireotide. Jintuża biex jittratta l-marda ta' Cushing f'pazjenti adulti li ma jistgħux jagħmlu operazzjoni jew li l-operazzjoni li għamlu ma rnexxtilhomx.

Il-marda ta' Cushing tiġi minhabba tkabbir fil-glandola pitwitarja (glandola li tinsab fin-naħa ta' isfel tal-moħħ) imsejha adenoma pitwitarja. Din twassal sabiex il-ġisem jipproduċi żżejjed ormon imsejjah ormon adenokortikotropiku (ACTH), li minnu nnifsu jwassal għall-produzzjoni eċċessiva ta' ormon iehor imsejjah kortisol.

Il-ġisem tal-bniedem jipproduċi b'mod naturali sustanza msejha somatostatin, li timblokka l-produzzjoni ta' ċerti ormoni, fosthom ta' ACTH. Pasireotide jaħdem b'mod li jixbah ħafna s-somatostatin, imma l-effetti tiegħu jidhru aktar u jdumu aktar. Għalhekk Signifor hu kapaċi jimblokka l-produzzjoni ta' ACTH, u jgħin biex tkun ikkontrollata l-produzzjoni eċċessiva ta' kortisol u jitjiebu s-sintomi tal-marda ta' Cushing.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Signifor jew għala din il-medicina nġhatat lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Signifor

Tużax Signifor

- jekk inti allergiku għal pasireotide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk tbat minn problemi gravi tal-fwied.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Signifor jekk bħalissa għandek jew qatt kellek:

- problemi bil-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek, kemm jekk wisq għoljin (bħal fl-iperġlicemija/fid-dijabete) jew wisq baxxi (ipoglicemija);
- problemi tal-qalb bħal attack reċenti tal-qalb, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (tip ta' mard tal-

qalb fejn il-qalb ma tistax tippompja biżżejjed demm fil-gisem) jew uġiġh f'daqqa jew oppersiv fis-sider (li normalment jinħass bħala pressjoni, toqol, issikkar, tagħfis jew uġiġh fis-sider);

- disturb fit-taħbit tal-qalb, bħalma huma taħbit tal-qalb irregolari jew sinjal elettriku anormali msejjaħ "titwil fl-intervall tal-QT", jew "titwil tal-QT";
- livelli baxxi ta' potassju jew ta' manjesju fid-demmm tiegħek;
- ġebbla fil-marrara.

Matul il-kura b'Signifor

- Signifor jikkontrolla l-produzzjoni eċċessiva ta' kortisol. Il-kontroll jista' jkun wisq qawwi u tista' ġġarrab sinjali jew sintomi minħabba nuqqas ta' kortisol, bħalma huma dgħufija esagerata, gheja, telf ta' piż, dardir, rimettar jew pressjoni tad-demmm baxxa. Jekk dan iseħħ, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
- Signifor jista' jwassel biex jogħla l-livell taz-zokkor fid-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jkun irid jevalwa l-livell taz-zokkor fid-demmm tiegħek u jibda l-kura bi jew jaġġusta l-medicina għal kontra d-dijabete.
- Signifor jista' jnaqqas ir-rata tat-taħbit ta' qalbek. It-tabib tiegħek jista' jkun jixtieq jevalwa r-rata tat-taħbit ta' qalbek billi juża magna li tkejjel l-attività elettrica tal-qalb ("ECG", jew elettrokardjogramma). Jekk qed tuża medicina biex tittratta xi kundizzjoni tal-qalb, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn ukoll jaġġusta d-doża tagħha.
- it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn ukoll jiċċekkja l-marrara tiegħek, l-enzimi tal-fwied u l-ormoni pitwitarji minn żmien għal żmien, minħabba li dawn jistgħu jkunu lkoll affettwati minn din il-medicina.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal u adolexxenti ta' età ta' inqas minn 18-il sena minħabba li m'hemmx tagħrif disponibbli dwar din il-faxxa ta' età.

Medicini oħra u Signifor

Signifor jista' jaffettwa l-mod kif xi medicini oħrajn jaħdmu. Jekk qed tuża medicini oħrajn fl-istess hin ma' Signifor (inkluż medicini meħuda mingħajr riċetta), it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jiċċekkja qalbek b'aktar attenzjoni jew ibiddel id-doża ta' Signifor jew ta' medicini oħrajn. Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi medicini oħra. B'mod speċjali, għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tuża:

- medicini li jittrattaw taħbit irregolari tal-qalb, bħal medicini li fihom disopyramide, procainamide, quinidine, sotalol, dofetilide, ibutilide, amiodarone jew dronedarone;
- medicini li jittrattaw infezzjonijiet batteriċi (bil-ħalq: clarithromycin, moxifloxacin; b'injezzjoni: erythromycin, pentamidine);
- medicini li jittrattaw infezzjonijiet tal-fungu (ketoconazole, ħlief fix-xampù);
- medicini li jittrattaw ċerti disturbi psikjatriċi (chlorpromazine, thioridazine, fluphenazine, pimozide, haloperidol, tiapride, amisulpride, sertindole, methadone);
- medicini li jittrattaw il-*hay fever* u allergiji oħrajn (terfenadine, astemizole, mizolastine);
- medicini użati fil-prevenzjoni jew il-kura tal-malarja (chloroquine, halofantrine, lumefantrine);
- medicini li jikkontrollaw il-pessjoni tad-demmm bħalma huma:
 - imblukkaturi beta (metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol)
 - imblukkaturi tal-kanal tal-kalċju (bepridil, verapamil, diltiazem)
 - impedituri ta' cholinesterase (rivastigmine, physostigmine);
- medicini li jikkontrollaw il-bilanċ tal-elettroliti (potassju, manjeżju) f'ġismek.

Huwa b'mod partikulari importanti li ssemmi kwalunkwe waħda mill-medicini li ġejjin:

- ċiklosporin (użata fit-trapjant tal-organi biex tonqos l-attività tas-sistema immuna);
- medicini li jittrattaw il-livelli taz-zokkor fid-demmm li hu għoli ħafna (bħal fid-dijabete) jew baxx ħafna (ipoglicemija), bħalma huma:
 - insulina;
 - metformin, liraglutide, vildagliptin, nateglinide (medicini antidijabetiċi).

Tqala, treddigh u fertilità

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tuża xi medicina.

- M'għandekx tuża Signifor waqt it-tqala sakemm m'hemmx hteieġa ċara. Jekk tqila jew taħseb li tista' tkun, importanti li tgħid lit-tabib tiegħek li se jiddiskuti miegħek jekk tistax tuża Signifor matul it-tqala tiegħek.
- M'għandekx tredda' waqt li qed tuża Signifor. M'hemmx tagħrif dwar jekk Signifor jgħaddix mal-ħalib tal-bnedmin.
- Jekk inti mara attiva sesswalment, għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek dwar il-hteieġa ta' kontraċezzjoni qabel ma tieħu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Signifor jista' jkollu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq jew thaddem magni, minħabba li whud mill-effetti sekondarji li jista' jkun li thoss meta tkun qed tuża Signifor, bħal sturdament, uġiġh ta' ras u għeja, jistgħu jnaqqsu l-ħila tiegħek li ssuq u thaddem magni bla periklu.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Signifor

Signifor fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Signifor

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew spizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Din il-medicina tiġi f'ampulla, jiġifieri kontenitur żgħir tal-ħġieġ.

Kemm għandi nuża Signifor

Id-doża rakkomandata hija ampulla waħda ta' 0.6 mg Signifor darbtejn kuljum. Jekk tuża Signifor fl-istess ħin kuljum jgħinek tiftakar meta għandek tuża l-medicina tiegħek. Wara li tkun bdejt il-kura, it-tabib jista' wkoll jiddeċiedi biex iżżid id-doża tiegħek għal ampulla waħda ta' 0.9 mg Signifor darbtejn kuljum.

Jekk ikun hemm effetti sekondarji t-tabib tiegħek jista' għall-mument inaqqaslek id-doża b'0.3 mg kull injezzjoni.

Jekk għandek mard fil-fwied qabel ma tibda l-kura b'Signifor, it-tabib tiegħek jista' jkun irid li tibda l-kura tiegħek b'doża ta' ampulla waħda ta' Signifor 0.3 mg darbtejn kuljum.

Jeżistu ampulli ta' Signifor ta' diversi qawwiet (0.3 mg, 0.6 mg u 0.9 mg) skont id-doża speċifika preskritta mit-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek se jiċċekkja ta' spiss kif qed tirrispondi għall-kura b'Signifor u jiddeċiedi liema hi l-aħjar doża għalik.

Kif għandek tuża Signifor

It-tabib jew in-ners tiegħek se jgħidulek kif tittaqqab waħdek b'Signifor. Għandek taqra wkoll l-istruzzjonijiet fi tmiem dan il-fuljett. Jekk ikollok xi mistoqsijiet, kellem lit-tabib, l-infermier jew lill-ispizjar tiegħek.

Signifor huwa maħsub sabiex jintuża taħt il-ġilda. Dan ifisser li dan jiġi injettat permezz ta' labra żgħira fit-tessuti mxahħmin li hemm eżatt taħt il-ġilda. Il-koxox u ż-żaqq huma postijiet tajbin biex tittaqqab taħt il-ġilda. Evita li tinstelaħ jew li tirrita l-ġilda billi kull darba li tittaqqab tagħmel dan f'sit differenti u tevita l-istess sit ta' qabel. Għandek tevita wkoll injezzjonijiet f'postijiet li diġà nstelhu jew fejn il-ġilda hi irritata.

Tużax Signifor jekk tinnotta li s-soluzzjoni mhijiex ċara jew fiha l-frak. Is-soluzzjoni ma jridx ikollha frak jidher, trid tkun ċara u bla kulur.

Kemm għandi ndum nuża Signifor

Għandek tibqa' tuża Signifor sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk tuża Signifor aktar milli suppost

Jekk bi żball tuża aktar Signifor milli jkun kitiblek it-tabib, ikkuntattja minnufih lit-tabib, l-infermier jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tinsa tuża Signifor

M'għandekx tiehu doża doppja ta' Signifor biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk tinsa tittaqqab b'doża ta' Signifor, injetta sempliciment id-doża li jmiss skont meta jmissek.

Jekk tieqaf tuża Signifor

Jekk twaqqaf il-kura tiegħek b'Signifor il-livell tal-kortisol tiegħek jista' jerga' joghla u s-sintomi tiegħek jistgħu jergħu jfegħu. Għaldaqstant, tiqafx tuża Signifor sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

Uhud mill-effetti sekondarji jistgħu jkunu serji. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk thoss kwalunkwe wiehed minn dawn li ġejjin:

Komuni ħafna (jista' jaffettwa lil aktar minn pazjent wiehed minn kull 10)

- Livell mibdul ta' zokkor fid-demm. Tista' tesperjenza għatx esagerat, tgħaddi ammont kbir ta' awrina, zieda fl-aptit imma tiflew il-piż, għeja, dardir, rimettar, uġiġħ addominali.
- Ġebla fil-marrara jew komplikazzjonijiet assoċjati. Tista' tesperjenza deni, dehxa ta' bard, sfurija tal-ġilda/tal-għajnejn, uġiġħ f'daqqa f'dahrek jew uġiġħ man-naħa tal-lemin ta' żaqkek.
- Għeja esagerata.

Komuni (jista' jaffettwa lil pazjent wiehed minn kull 10)

- Livelli baxxi tal-kortisol. Tista' tesperjenza dgħufija esagerata, għeja, telf ta' piż, dardir, rimettar u pressjoni baxxa tad-demm.
- Rata tat-taħbit tal-qalb baxxa.
- Pressjoni baxxa tad-demm. Tista' tesperjenza sturdament, thoss rasek fl-arja u sturdament jew tintilef minn sensik meta tqum bilwieqfa.
- Problemi bil-fluss tal-bili (kolestazi). Tista' tinnota l-ġilda tisfar, awrina skura, ippurgar ċass u ħakk.
- Infjammazzjoni tal-marrara (koleċistatite).

Effetti sekondarji ohra ta' Signifor jistgħu jinkludu:

Komuni ħafna (jista' jaffettwa lil aktar minn pazjent wiehed minn kull 10)

- Dijarea
- Dardir
- Uġiġħ fl-istonku
- Uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni

Komuni (jista' jaffettwa lil pazjent wiehed minn kull 10)

- Intervall imtawwal tal-QT (sinjal elettriku anormali f'qalbek li jista' jidher fit-testijiet)
- Nuqqas ta' aptit

- Rimettar
- Uġiġħ ta' ras
- Sturdament
- Telf ta' xagħar
- Ħakk (pruritus)
- Uġiġħ fil-muskoli (mijaġġja)
- Uġiġħ fil-ġogi (artraġġja)
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tal-funzjoni tal-frixa
- Proprjetajiet mhux normali tal-koagulazzjoni tad-demem

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa pazjent wieħed minn kull 100)

- Nuqqas fil-livell ta' ċelloli ħomor fid-demem (anemija)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli)

- Żieda fil-livelli ta' korpi ta' keton (grupp ta' sustanzi prodotti fil-fwied) fl-awrina jew fid-demem tiegħek (ketoacidozi dijabetika) bħala komplikazzjoni ta' żieda fil-livell taz-zokkor fid-demem tiegħek. Tista' tesperjenza riħa ta' frott fil-ħalq, problemi biex tieħu n-nifs u konfużjoni.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Signifor

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tabella tal-ampulla u l-kartuna wara "EXP"/"JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Signifor

- Is-sustanza attiva hi pasireotide.
Signifor 0.3 mg: Ampulla waħda ta' soluzzjoni ta' 1 ml fiha 0.3 mg pasireotide (bħala pasireotide diaspartate).
Signifor 0.6 mg: Ampulla waħda ta' soluzzjoni ta' 1 ml fiha 0.6 mg pasireotide (bħala pasireotide diaspartate).
Signifor 0.9 mg: Ampulla waħda ta' soluzzjoni ta' 1 ml fiha 0.9 mg pasireotide (bħala pasireotide diaspartate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma mannitol, tartaric acid, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Signifor u l-kontenut tal-pakkett

Is-soluzzjoni ta' Signifor għall-injezzjoni hi soluzzjoni ċara u bla kulur f'ampulla. Kull ampulla fiha 1 ml soluzzjoni għall-injezzjoni.

Signifor jinsab f'pakketti li fihom 6 ampulli jew f'pakketti b'ħafna li fihom 18 (3 pakketti ta' 6), 30 (5 pakketti ta' 6) jew 60 (10 pakketti ta' 6) ampulla.

Jista' jkun li mhux il-qawwiet kollha jew il-pakketti tad-daqsijiet ikunu għal skop kummerċjali f'pajjiżek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU TAS-SOLUZZJONI GHALL-INJEZZJONI SIGNIFOR

Din il-medicina tiġi f' ampulla, jiġifieri kontenitur żgħir tal-ħġieġ. Signifor għandu jingħata permezz ta' siringa u labar għall-injezzjoni sterilizzati li jintużaw darba biss.

It-tabib jew in-ners tiegħek se jkunu qalulek kif tuża l-ampulli b' Signifor. Madanakollu, qabel ma tuża l-ampulla, jekk jogħġbok aqra l-informazzjoni li ġejja b' attenzjoni. Jekk għandek dubbju dwar kif tinjetta lilek innifsek jew jekk għandek xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok kellek lit-tabib jew lin-ners tiegħek għall-ghajnunna.

L-injezzjoni tista' tiġi ppreparata billi jintużaw jew żewġ labriet biex tingħbed u tingħata s-soluzzjoni jew inkella labra waħda qasira u fina għall-injezzjoni fiż-żewġ stadji. Skont il-prattika klinika lokali, it-tabib jew in-ners tiegħek se jgħidulek liema metodu għandek tuża. Jekk jogħġbok segwi l-istruzzjonijiet tagħhom.

Ahżen l-ampulli b' Signifor skont il-kundizzjonijiet ta' hażna mnizzla fil-kaxxa.

Tagħrif importanti dwar is-sigurtà

Attenzjoni: Żomm l-ampulli fejn ma jilhquhomx it-tfal.

X'għandi bżonn

Sabiex tinjetta lilek innifsek se jkollok bżonn:

1. Ampulla waħda b' Signifor
2. *Wipes* bl-alkoħol jew xi haġa simili
3. Siringa waħda sterilizzata
4. Labra waħda twila u hoxna, bla punta u sterili biex tingħbed is-soluzzjoni (it-tabib jew in-ners tiegħek se jgħidulek jekk dan hux meħtieġ)
5. Labra waħda qasira u fina sterilizzata
6. Kontenitur fejn tarmi l-labar jew kontenitur iebes ieħor li jintrema

Is-sit tal-injezzjoni

Is-sit tal-injezzjoni huwa l-post fuq il-ġisem tiegħek fejn se tieħu t-titqiba. Signifor huwa maħsub sabiex jintuża taħt il-ġilda. Dan ifisser li dan jiġi injettat permezz ta' labra żgħira fit-tessuti mxahhmin li hemm eżatt taħt il-ġilda. Il-koxox u ż-żaqq huma postijiet tajbin biex tittaqqab taħt il-ġilda. Evita li tinstelaħ jew li tirrita l-ġilda billi kull darba li tittaqqab tagħmel dan f' sit differenti u tevita -istess sit ta' qabel. Għandek tevita wkoll injezzjonijiet f' postijiet li diġà nstelħu jew fejn il-ġilda hi irritata.

Thejjija

Meta tkun lest biex tinjetta lilek innifsek, oqgħod attent li timxi mal-istadji li ġejjin:

- Aħsel idejk sew bis-sapun u l-ilma.
- Uża labar u siringi godda u li jintużaw darba biss kull darba li tinjetta lilek innifsek. Uża s-siringi u l-labar darba biss. **Qatt** m'għandek taqsam mal-ohrajn il-labar u s-siringi.
- Ohroġ ampulla mill-kaxxa.
- Iċċekkja l-ampulla. TUŻAHIEX jekk tkun imkissra jew jekk il-likwidu jidher imċajpar jew fih xi frak. F'kull każ, hu lura l-pakkett sħiħ lill-ispizerija.

Sabiex tnaqqis l-iskumdità fil-post tal-injezzjoni, nissuggerixxu li s-soluzzjoni tkun f' temperatura ambjentali qable ma toħodha.

L-ampulli għandhom jinfetħu eżattament qabel ma tittieħed l-injezzjoni, u kull parti mhux użata għandha tintrema.

Iċċekkja d-data ta' skadenza u d-doża

Iċċekkja d-data ta' skadenza li qed tidher fuq it-tikketta tal-ampulla (wara "EXP") u ċċekkja li l-ampulla fiha d-doża li kitiblek it-tabib.

TUŻAX il-medicina jekk id-data ta' skadenza ghaddiet jew id-doża mhijex korretta. Fiż-żewġ każijiet, hu lura l-pakkett shih ghand l-ispizjar.

Kif ghandek tittaqqab b'Signifor



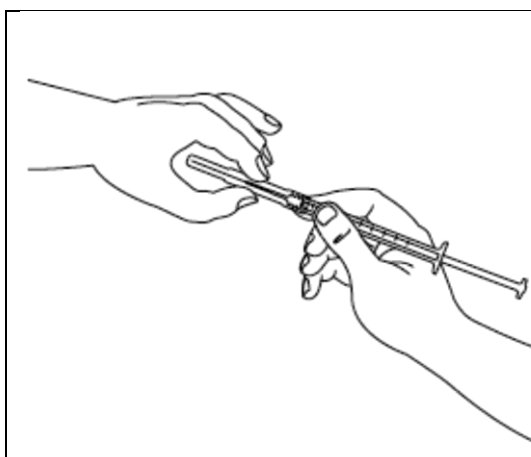
Stadju 1:

Is-soluzzjoni għall-injezzjoni Signifor tinsab f'ampulla li tista' tinqasam. It-tikka kkulurita fuq il-parti ta' fuq tindika l-pożizzjoni ta' fejn għandu jsir il-qsim fuq l-għonq tal-ampulla. Tektek l-ampulla b'subgħajk biex tkun ċert li mhemm l-ebda likwidu fil-parti ta' fuq meta tiftaħ l-ampulla.



Stadju 2:

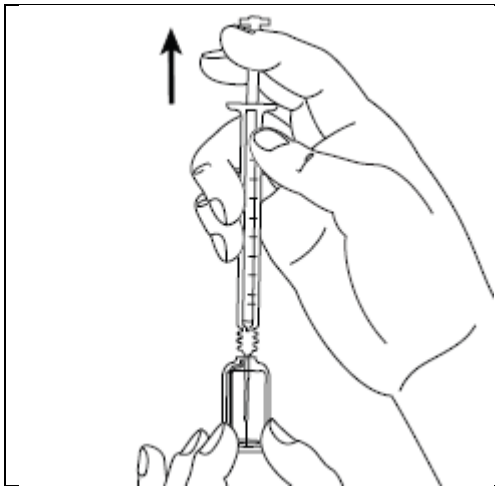
Proċedura rrakkomandata: żomm l-ampulla f'pożizzjoni wieqfa bit-tikka kkulurita thares lil hinn minnek. Żomm il-qiegħ tal-ampulla f'id minnhom. Filwaqt li żżomm is-swaba' l-hoxnin it-tnejn flimkien wiehed fuq l-għonq u l-iehor tahtu, kisser il-parti ta' fuq tal-ampulla minn fejn il-qasma. Wara li tkun ftaħt l-ampulla, qegħda wieqfa fuq superfiċje nadifa u ċatta.



Stadju 3:

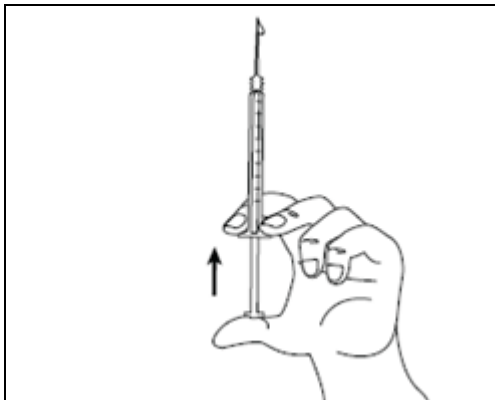
Aqbad is-siringa sterilizzata u wahhal magħha l-labra. Jekk tkun ingħatajt struzzjonijiet biex tuża żewġ labar, għal dan l-istadju għandek tuża l-labra t-twila, hoxna u bla punta.

Qabel ma tgħaddi għal stadju 4, naddaf is-sit tal-injezzjoni b'*wipe* bl-alkoħol.



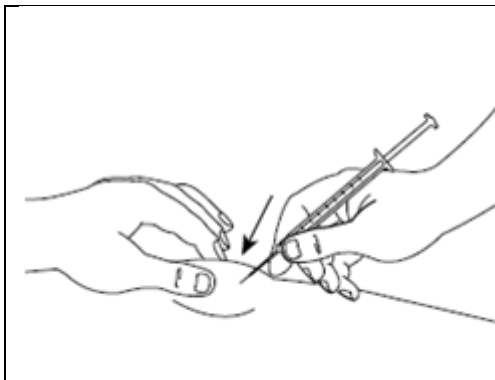
Stadju 4:

Ohroġ il-labra mit-tokka. Poġġi l-labra fl-ampulla u iġbed il-plaġer biex il-kontenut kollu li hemm fl-ampulla jingibed 'il fuq għal ġos-siringa. Jekk tkun ingħatajt struzzjonijiet biex tuża żewġ labar, issa għandek tibdel il-labra t-twila mal-labra l-qasira.



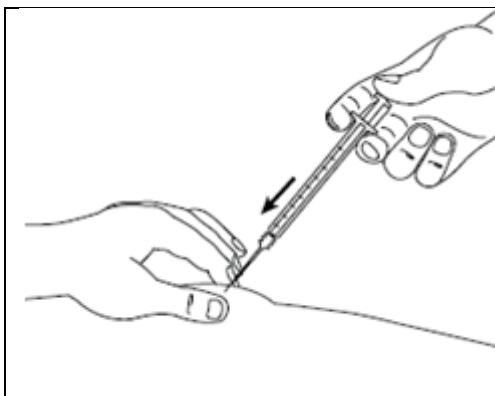
Stadju 5:

Żomm is-siringa f'id minnhom bejn żewġt iswaba' u qiegħed sebgħek l-oħxon fit-tarf nett tal-plaġer. Tektek is-siringa b'subgħajk biex tneħhi l-bzieżaq tal-arja. Ara li mhemm l-ebda buzzieqa tal-arja fis-siringa billi timbotta l-plaġer sakemm tohroġ l-ewwel qatra fit-tarf nett tal-labra. Il-labra ma trid tmiss ma mkien. Issa lest biex tittaqqab.



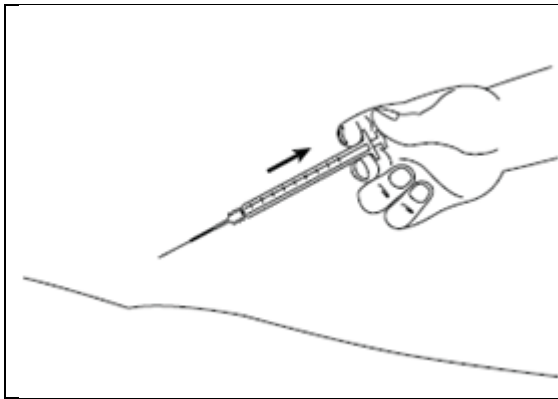
Stadju 6:

Bil-mod oqros il-ġilda fejn se tittaqqab u, waqt li żomm il-labra f'angolu ta' madwar 45 grad (kif qed jidher fl-istampa), dahhalha fis-sit fejn se tittaqqab. Imbotta l-plaġer bil-mod u ara li ma taqqabbat l-ebda vina. Jekk tara d-demmm fis-siringa, l-ewwel ohroġ il-labra mill-ġilda, wara biddel il-labra l-qasira ma' oħra ġdida u dahhalha f'sit ieħor.



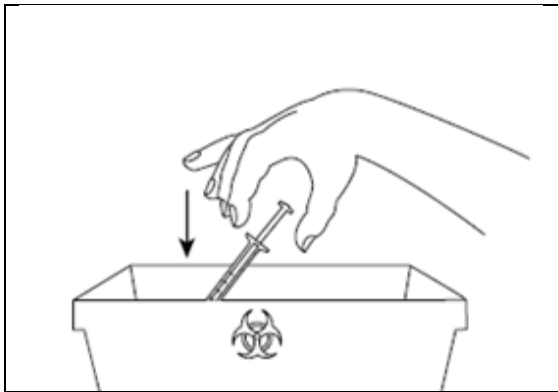
Stadju 7:

Ibqa' żomm il-ġilda maqrusa, u bil-mod aghfas il-plaġer 'l isfel sa fejn jiflaħ jinzel sakemm is-soluzzjoni tkun injettata. Halli l-plaġer magħfus 'l isfel u żomm is-siringa f'postha għal 5 sekondi.



Stadju 8:

Bil-mod tibqax iżżomm il-ġilda maqrusa u oħroġ il-labra bil-galbu. Erġa' daħhal il-labra fit-tokka.



Stadju 9:

Armi s-siringa u l-labra użata minnufih fil-kontenitur fejn tarmi l-labar jew f'kontenitur iebes ieħor li jintrema. Kull fdal tal-prodott li ma jkunx użat jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Signifor 10 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
Signifor 20 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
Signifor 30 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
Signifor 40 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
Signifor 60 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni
pasireotide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Signifor u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Signifor
3. Kif għandek tuża Signifor
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Signifor
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Signifor u għalxiex jintuża

Signifor huwa medicina li fih is-sustanza attiva pasireotide. Jintuża biex jittratta l-akromegalija f'pazjenti adulti. Jintuża wkoll biex jittratta l-marda ta' Cushing f'pazjenti adulti li ma jistgħux jaġhmlu operazzjoni mhux għażla jew li l-operazzjoni li għamlu ma rnexxtilhomx.

Akromegalija

L-akromegalija tiġi minhabba tip ta' tumor imsejjaħ adenoma pitwitarja li jiżviluppa fil-glandola pitwitarja li tinsab fin-naħa ta' isfel tal-moħħ. L-adenoma twassal sabiex il-ġisem jipproduci żżejjed ormoni li jikkontrollaw it-tkabbir tat-tessuti, organi u għadam, li jwassal għal żieda fid-daqs tal-għadam u tat-tessuti, b'mod speċjali tal-idejn u s-saqajn.

Signifor inaqqas il-produzzjoni ta' dawn l-ormoni u possibbilment ukoll id-daqs tal-adenoma. Bħala riżultat, inaqqas is-sintomi tal-akromegalija, li jinkludu uġiġħ ta' ras, żieda fl-għaraq, tnefnim tal-idejn u s-saqajn, għeja u uġiġħ fil-ġogi.

Il-marda ta' Cushing

Il-marda ta' Cushing tiġi minhabba tkabbir fil-glandola pitwitarja (glandola li tinsab fin-naħa ta' isfel tal-moħħ) imsejja adenoma pitwitarja. Din twassal sabiex il-ġisem jipproduci żżejjed ormon imsejjaħ ormon adenokortikotropiku (ACTH), li minnu nnifsu jwassal għall-produzzjoni eċċessiva ta' ormon ieħor imsejjaħ kortisol.

Il-ġisem tal-bniedem jipproduci b'mod naturali sustanza msejja somatostatin, li timblokka l-produzzjoni ta' ċerti ormoni, fosthom ta' ACTH. Pasireotide jaħdem b'mod li jixbah ħafna s-somatostatin, imma l-effetti tiegħu jidhru aktar u jdumu aktar. Għalhekk Signifor hu kapaċi jimblokka l-produzzjoni ta' ACTH, u jgħin biex tkun ikkontrollata l-produzzjoni eċċessiva ta' kortisol u jitjiebu s-sintomi tal-marda ta' Cushing.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Signifor jew għala din il-medicina ngħatat lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tuża Signifor

Tużax Signifor

- jekk inti allerġiku għal pasireotide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk tbatu minn problemi gravi tal-fwied.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Signifor jekk bħalissa għandek jew qatt kellek:

- problemi bil-livelli taz-zokkor fid-demmi tiegħek, kemm jekk wisq għoljin (bħal fl-iperglicemija/ fid-dijabete) jew wisq baxxi (ipoglicemija);
- problemi tal-qalb bħal attack reċenti tal-qalb, insufficjenza kongestiva tal-qalb (tip ta' mard tal-qalb fejn il-qalb ma tistax tippompja biżżejjed demm fil-ġisem) jew uġiġh f'daqqa jew opperssiv fis-sider (li normalment jinħass bħala pressjoni, toqol, issikkar, tagħfis jew uġiġh fis-sider);
- disturb fit-taħbit tal-qalb, bħalma huma taħbit tal-qalb irregolari jew sinjal elettriku anormali msejjaħ "titwil fl-intervall tal-QT", jew "titwil tal-QT";
- livelli baxxi ta' potassju jew ta' manjesju fid-demmi tiegħek;
- ġebla fil-marrara;
- jew jekk qed tiehu antikoagulant (medicini li jintużaw biex jonqsu l-possibbiltà li jinholqu emboli fid-demmi), it-tabib tiegħek se jimmonitorja l-parametri tiegħek ta' koagulazzjoni u jista' jaġġusta d-doża tiegħek għal antikoagulazzjoni.

Matul il-kura b' Signifor:

- Signifor jista' jwassal biex jogħla l-livell taz-zokkor fid-demmi tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jkun irid jevalwa l-livell taz-zokkor fid-demmi tiegħek u jibda l-kura b' medicina għal kontra d-dijabete jew jaġġustaha.
- Signifor jikkontrolla l-produzzjoni eċċessiva ta' kortisol. Il-kontroll jista' jkun wisq qawwi u tista' ġġarrab sinjali jew sintomi minħabba nuqqas ta' kortisol, bħalma huma dgħufija esagerata, għeja, telf ta' piż, dardir, rimettar jew pressjoni tad-demmi baxxa. Jekk dan isehh, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
- Signifor jista' jnaqqas ir-rata tat-taħbit ta' qalbek. It-tabib tiegħek jista' jkun jixtieq jevalwa r-rata tat-taħbit ta' qalbek billi juża magna li tkejjel l-attività elettrica tal-qalb ("ECG", jew elettrokardjogramma). Jekk qed tuża medicina biex tittratta xi kundizzjoni tal-qalb, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn ukoll jaġġusta d-doża tagħha.
- it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn ukoll jiċċekkja l-marrara tiegħek, l-enzimi tal-fwied u l-ormoni pitwitarji minn żmien għal żmien, minħabba li dawn jistgħu jkunu lkoll affettwati minn din il-medicina.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal u adolexxenti ta' età ta' inqas minn 18-il sena minħabba li m'hemmx tagħrif disponibbli dwar din il-faxxa ta' età.

Medicini oħra u Signifor

Signifor jista' jaffettwa l-mod kif xi medicini oħrajn jaħdmu. Jekk qed tuża medicini oħrajn fl-istess ħin ma' Signifor (inkluż medicini meħuda mingħajr ricetta), it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jiċċekkja qalbek b'aktar attenzjoni jew ibiddel id-doża ta' Signifor jew ta' medicini oħrajn. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi medicini oħra. B' mod speċjali, għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tuża:

- medicini użati fi trapijanti ta' organi sabiex titnaqqas l-attività tas-sistema immuni (ciklosporin);
- medicini biex jittrattaw il-livelli taz-zokkor fid-demmi li huma wisq għoljin (bħal fid-dijabete) jew wisq baxxi (ipoglicemija) bħalma huma:
 - insulina
 - metformin, liraglutide, vildagliptin, nateglinide (medicini antidijabetiċi);
- medicini li jittrattaw taħbit irregolari tal-qalb, bħal medicini li fihom disopyramide,

- procainamide, quinidine, sotalol, dofetilide, ibutilide, amiodarone jew dronedarone;
- mediċini li jittrattaw infezzjonijiet batteriċi (bil-ħalq: clarithromycin, moxifloxacin; b'injezzjoni: erythromycin, pentamidine);
- mediċini li jittrattaw infezzjonijiet tal-fungu (ketoconazole, ħlief fix-xampù);
- mediċini li jittrattaw ċerti disturbi psikjatriċi (chlorpromazine, thioridazine, fluphenazine, pimozide, haloperidol, tiapride, amisulpride, sertindole, methadone);
- mediċini li jittrattaw il-*hay fever* u allergiji oħrajn (terfenadine, astemizole, mizolastine);
- mediċini użati fil-prevenzjoni jew il-kura tal-malarja (chloroquine, halofantrine, lumefantrine);
- mediċini li jikkontrollaw il-pressjoni tad-demem bħalma huma:
 - imblukkaturi beta (metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol)
 - imblukkaturi tal-kanal tal-kalċju (bepridil, verapamil, diltiazem)
 - impedituri ta' cholinesterase (rivastigmine, physostigmine);
- mediċini li jikkontrollaw il-bilanċ tal-elettroliti (potassju, manjeżju) f'gismek.

Tqala, treditgħ u fertilità

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tuża xi mediċina.

- M'għandekx tuża Signifor waqt it-tqala sakemm m'hemmx ħtieġa ċara. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
- Jekk qed tredda', itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina, minħabba li m'hemmx tagħrif dwar jekk Signifor jgħaddix mal-ħalib tal-bnedmin.
- Jekk inti mara attiva sesswalment, għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek dwar il-ħtieġa ta' kontraċezzjoni qabel ma tieħu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Signifor jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni, minħabba li whud mill-effetti sekondarji li jista' jkun li thoss meta tkun qed tuża Signifor, bħal uġiġħ ta' ras, sturdament u għeja, jistgħu jnaqqsu l-hila tiegħek li ssuq u thaddem magni bla periklu.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Signifor

Signifor fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Signifor

Din il-mediċina se tingħata lilek minn professjonist imħarreġ mill-qasam tal-kura tas-saħħa.

Kemm għandi nuża Signifor

Akromegalija

Id-doża inizjali rakkomandata ta' Signifor f'akromegalija hi ta' 40 mg kull 4 ġimgħat. Wara li tkun bdejt il-kura, it-tabib jista' jerga' jevalwa d-doża tiegħek. Dan jista' jinvolvi li jitkejl l-livelli tal-ormon tat-tkabbir jew ta' ormoni oħrajn fid-demem tiegħek. Skont ir-riżultati ta' kif qed thossok, id-doża ta' Signifor mogħtija f'kull injezzjoni jista' jkollha bżonn titnaqqas jew tiżdied. Id-doża m'għandhiex taqbeż is-60 mg. Jekk għandek mard fil-fwied qabel ma tibda l-kura b'Signifor għal akromegalija, it-tabib tiegħek jista' jkun irid li tibda l-kura tiegħek b'doża ta' 20 mg.

Il-marda ta' Cushing

Normalment id-doża inizjali ta' Signifor għall-marda ta' Cushing hi ta' 10 mg kull 4 ġimgħat. Wara li tkun bdejt it-trattament, it-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jerga' jevalwa d-doża li ngħatatlek. Dan jista' jinvolvi li jitkejl l-livelli ta' kortisol fid-demem jew l-awrina tiegħek. Skont ir-riżultati u kif qed thossok, id-doża ta' Signifor mogħtija f'kull injezzjoni jaf ikollha bżonn titnaqqas jew tiżdied. Id-doża m'għandhiex taqbeż l-40 mg.

It-tabib tiegħek se jiċċekkja ta' spiss kif qed tirrispondi għall-kura b'Signifor u jiddeċiedi liema hi l-

ahjar doża għalik.

Kif għandek tuża Signifor

It-tabib jew in-ners tiegħek se jinjettawlek Signifor. Jekk għandek xi mistoqsijiet, kellem lit-tabib, lin-ners jew lill-ispizjar tiegħek.

Signifor hu maħsub sabiex jintuża għal ġol-muskoli. Dan ifisser li jkun injettat permezz ta' labra fil-muskoli tal-warrani tiegħek.

Kemm għandi ndum nuża Signifor

Din hi kura li tiegħu fit-tul, possibbilment iddum is-snin. It-tabib tiegħek se jiċċekkja ta' spiss il-kundizzjoni tiegħek biex jara li t-trattament qed ikollu l-effett mixtieq. It-trattament tiegħek b'Signifor għandu jkumplu għaddej sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek li hu meħtieġ.

Jekk tieqaf tuża Signifor

Jekk twaqqaf il-kura b'Signifor is-sintomi tiegħek jistgħu jerġgħu jfegġu. Għalhekk, tiqafx tuża Signifor sakemm ma jgħidlekx biex tagħmel dan it-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

Uhud mill-effetti sekondarji jistgħu jkunu serji. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk thoss kwalunkwe wiehed minn dawn li ġejjin:

Komuni (jista' jaffettwa lil aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Livell għoli ta' zokkor fid-demm. Tista' tesperjenza għatx esagerat, tghaddi ammont kbir ta' awrina, zieda fl-aptit imma tiflew il-piż, għeja, dardir, rimettar, uġiġħ addominali
- Ġebbla fil-marrara jew komplikazzjonijiet assoċjati. Tista' tesperjenza deni, dehxa ta' bard, sfurija tal-ġilda/tal-għajnejn, uġiġħ f'daqqa f'dahrek jew uġiġħ man-naħa tal-lemin ta' żaqpek.

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10)

- Livelli baxxi tal-kortisol. Tista' tesperjenza dgħufija esagerata, għeja, telf ta' piż, dardir, rimettar u pressjoni baxxa tad-demm.
- Rata tat-taħbit tal-qalb baxxa.
- Intervall imtawwal tal-QT (sinjal elettriku anormali f'qalbek li jista' jidher fit-testijiet).
- Problemi bil-fluss tal-bili (kolestazi). Tista' tinnotta l-ġilda tisfar, awrina skura, ippurgar ċass u ħakk.
- Infjammazzjoni tal-marrara (koleċistatite).

Effetti sekondarji oħra ta' Signifor jistgħu jinkludu:

Komuni (jista' jaffettwa lil aktar minn pazjent wiehed minn kull 10)

- Dijarea
- Dardir
- Uġiġħ fl-addome
- Għeja

Komuni (jista' jaffettwa lil pazjent wiehed minn kull 10)

- Għeja, għeja kbira, ġilda pallida (sinjali ta' livell baxx ta' ċelloli ħomor tad-demm)
- Telf ta' aptit
- Uġiġħ ta' ras

- Nefha
- Rimettar
- Sturdament
- Uġiġh, skumdità, ħakk u nefha fil-post tal-injezzjoni
- Bidla fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied
- Riżultati anormali tat-testijiet tad-demem (sinjal ta' livell għoli ta' fosfokinasi tal-kreatina, emoglobina glikosilata, lipase fid-demem)
- Nuqqas ta' xagħar

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa pazjent wieħed minn kull 100)

- Bidla fir-riżultati tat-testijiet tad-demem tal-funzjoni tal-frixa
- Proprjetajiet anormali tal-koagulazzjoni tad-demem

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli)

- Żieda fil-livelli ta' korpi ta' keton (grupp ta' sustanzi prodotti fil-fwied) fl-awrina jew fid-demem tiegħek (ketoacidozi dijabetika) bħala komplikazzjoni ta' żieda fil-livell taz-zokkor fid-demem tiegħek. Tista' tesperjenza riħa ta' frott fil-ħalq, problemi biex tieħu n-nifs u konfużjoni.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Signifor

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, il-kunjett u s-siringa mimlija għal-lest wara "EXP/JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi frigg (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Signifor

- Is-sustanza attiva hi pasireotide.
 - Signifor 10 mg: kull kunjett fih 10 mg pasireotide (bħala pasireotide pamoate).
 - Signifor 20 mg: kull kunjett fih 20 mg pasireotide (bħala pasireotide pamoate).
 - Signifor 30 mg: kull kunjett fih 20 mg pasireotide (bħala pasireotide pamoate).
 - Signifor 40 mg: kull kunjett fih 40 mg pasireotide (bħala pasireotide pamoate).
 - Signifor 60 mg: kull kunjett fih 60 mg pasireotide (bħala pasireotide pamoate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Fit-trab: poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50-60:40.50), poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50:50).
 - Fis-solvent: carmellose sodium, mannitol, poloxamer 188, ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Signifor u l-kontenut tal-pakkett

It-trab Signifor hu trab li jagħti ħarira fl-isfar għal isfar f'kunjett. Is-solvent hu magħmul minn soluzzjoni ċara, mingħajr kulur għal ħarira fl-isfar jew ħarira fil-kannella f'siringa mimlija għal-lest.

Signifor 10 mg disponibbli f'pakketti b'wieħed li fihom kunjett wieħed bit-trab b'10 mg pasireotide u

b'siringa waħda mimlija għal-lest b'2 ml solvent.

Signifor 20 mg disponibbli f'pakketti b'wieħed li fihom kunjett wieħed bit-trab b'20 mg pasireotide u b'siringa waħda mimlija għal-lest b'2 ml solvent.

Signifor 30 mg disponibbli f'pakketti b'wieħed li fihom kunjett wieħed bit-trab bi 30 mg pasireotide u b'siringa waħda mimlija għal-lest b'2 ml solvent.

Signifor 40 mg disponibbli f'pakketti b'wieħed li fihom kunjett wieħed bit-trab b'40 mg pasireotide u b'siringa waħda mimlija għal-lest b'2 ml solvent.

Signifor 60 mg disponibbli f'pakketti b'wieħed li fihom kunjett wieħed bit-trab b'60 mg pasireotide u b'siringa waħda mimlija għal-lest b'2 ml solvent.

Kull pakkett b'wieħed fih kunjett u siringa mimlija għal-lest f'folja ssiġġillata b'adattur wieħed għall-kunjett u b'labra għall-injezzjoni b'sistema protettiva.

Signifor 40 mg u Signifor 60 mg huma wkoll disponibbli f'pakketti b'hafna li fihom 3 pakketti ta' daqs medju.

Jista' jkun li mhux il-qawwiet kollha jew il-pakketti tad-daqsijiet ikunu għal skop kummerċjali f'pajjiżek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Recordati Rare Diseases

Immeuble Le Wilson

70 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

Manifattur

Recordati Rare Diseases

Immeuble Le Wilson

70 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30 rue des Peupliers

92000 Nanterre

France

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Švedija

България

Recordati Rare Diseases

Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58

Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Belgique/Belgien

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Recordati Rare Diseases

Τηλ : +33 1 47 73 64 58

Γαλλία

Sverige

Recordati AB.

Tel : +46 8 545 80 230

Latvija

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Rare Diseases UK Ltd.

Tel: +44 (0)1491 414333

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħha biss:

TAGHRIF DWAR L-UŻU TA' SIGNIFOR TRAB U SOLVENT GĦAL SUSPENSJONI GĦALL-INJEZZJONI

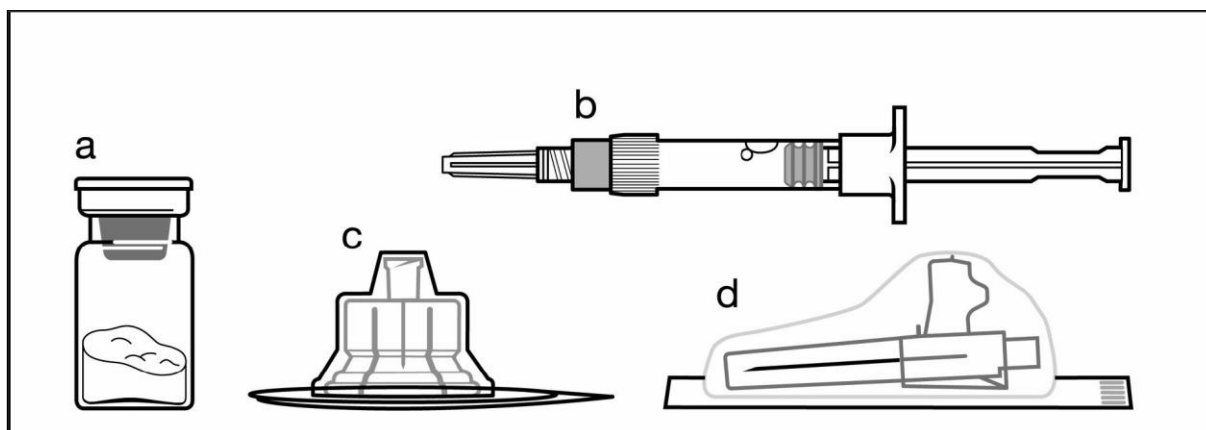
GĦAL INJEZZJONI GĦAL ĠOL-MUSKOLI FIL-FOND BISS.

ATTENZJONI:

Hemm żewġ stadji kritiċi fir-rikostituzzjoni ta' Signifor. **Jekk ma timxix magħhom jista' jwassal sabiex l-injezzjoni ma tinghatax kif jixraq.**

- **L-injezzjoni trid tilhaq it-temperatura tal-kamra.** Ohroġ il-pakkett bl-injezzjoni mill-frigġ u halli l-pakkett joqgħod sakemm jilhaq it-temperatura tal-kamra għal mill-inqas 30 minuta qabel ir-rikostituzzjoni imma thallihx jaqbeż 1-24 siegħa.
- Wara li żżid is-solvent, **hawwad il-kunjett bil-mod** għal mill-inqas 30 sekonda **sakemm tiffirma suspensjoni uniformi.**

Inkluż fil-pakkett bl-injezzjoni:



- a Kunjett wiehed li fih it-trab
- b Siringa waħda mimlija għal-lest li fiha s-solvent
- c Adattur wiehed għall-kunjett għar-rikostituzzjoni tal-prodott medicinali
- d Labra waħda b'sistema protettiva (20G x 1.5")

Imxi mal-istruzzjonijiet ta' hawn taħt b'attenzjoni biex tkun ċert li qed tirrikostitwixxi kif support il-prodott Signifor trab u solvent għas-suspensjoni għall-injezzjoni qabel ma tinjettah fil-fond ġol-muskoli.

Is-suspensjoni Signifor għandha tithejja biss minnufih qabel ma tintuża.

Signifor għandu jinghata biss minn professjonist imħarreg mill-qasam tal-kura tas-saħha.

Stadju 1

Ohroġ il-pakkett bl-injezzjoni Signifor mill-frigġ. **ATTENZJONI: Importanti li l-proċess ta' rikostituzzjoni tibdieh biss wara li l-pakkett bl-injezzjoni jilhaq it-temperatura tal-kamra. Halli l-pakkett joqgħod sakemm jilhaq it-temperatura tal-kamra għal mill-inqas 30 minuta qabel ir-rikostituzzjoni imma thallihx jaqbez l-24 siegħa.**

Nota: Jekk mhux se jintuża fi żmien 24 siegħa, il-pakkett bl-injezzjoni jista' jerga' jiddaħħal fil-frigġ.



Stadju 2

Aqla' t-tapp tal-plastik tal-kunjett u naddaf l-istopper tal-lastku tal-kunjett b'tajjara bl-alkoħol.

Nehhi l-plastik ta' madwar l-għatu tal-adattur tal-kunjett, imma TOHROĠX l-adattur tal-kunjett mill-ippakkjar tiegħu.

Filwaqt li żzomm l-adattur tal-kunjett mill-ippakkjar, qiegħed l-adattur tal-kunjett fuq il-kunjett u aghfsu kollu 'l isfel sakemm jidhol f'postu. Tinduna li daħal f'postu għax tisma' "klikk".

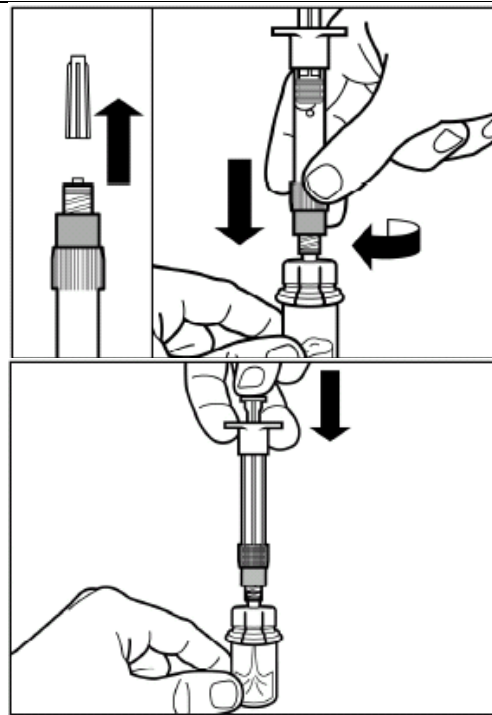
Nehhi l-ippakkjar li hemm mal-adattur tal-kunjett billi tghollih minnufih kif muri.



Stadju 3

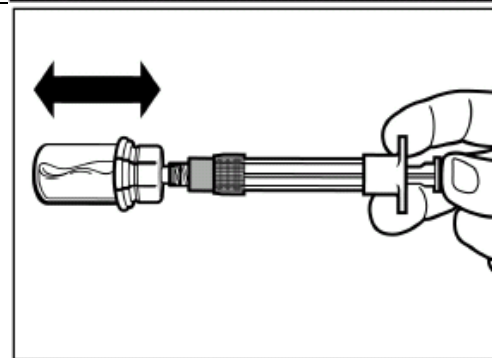
Aqla' t-tokka tas-siringa mimlija għal-lest bis-solvent u **orbot** is-siringa mal-adattur tal-kunjett.

Imbotta l-plaġer bil-mod s'isfel sabiex tgħaddi s-solvent kollu fil-kunjett.



Stadju 4

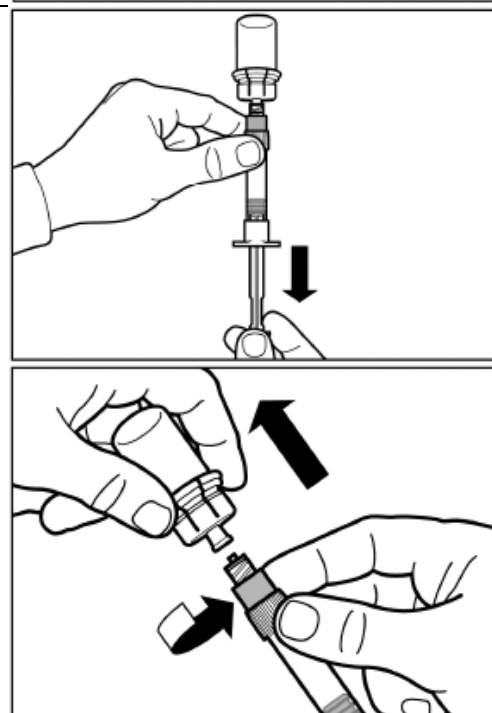
ATTENZJONI: Żomm il-plaġer magħfus u hawwad il-kunjett **bil-mod għal mill-inqas 30 sekonda** biex b'hekk it-trab ikun sospiż kollu. **Erga' hawwad bil-mod għal 30 sekonda oħra jekk it-trab mhuxwix sospiż kollu.**



Stadju 5

Dawwar is-siringa u l-kunjett rashom 'l isfel, u **bilmod** iġbed il-plaġer 'il barra u iġbed il-kontenut kollu mill-kunjett għal gos-siringa.

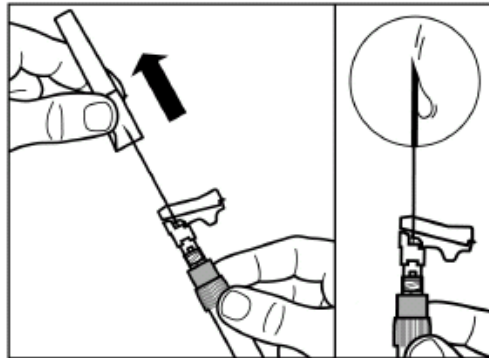
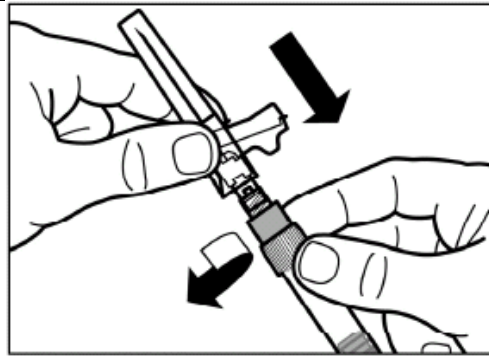
Holl is-siringa mill-adattur għall-kunjett.



Stadju 6

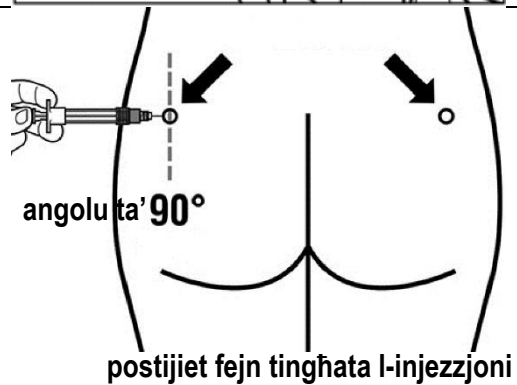
Orbot is-sistema protettiva tal-labra għall-injezzjoni mas-siringa.

Aqla' t-tokka protettiva minnufih mil-labra. Sabiex tevita li jkun hemm sedimentazzjoni, tista' tħawwad is-siringa bilmod sabiex ikollok suspensjoni uniformi. Bilmod tektek mas-siringa sabiex tneħhi kull buzzieqa li hemm tidher u tohrogha mis-siringa. Is-Signifor rikostitwit issa huwa lest sabiex jintuza **minnufih**.



Stadju 7

Signifor għandu jingħata biss permezz ta' injezzjoni fil-fond ġol-muskoli. Hejji l-post tal-injezzjoni permezz ta' tajjara bl-alkoħol. Daħhal il-labra kollha fil-gluteu tax-xellug jew tal-lemin f'angolu ta' 90° mal-ġilda. Iġbed bilmod il-planger 'il barra biex tiċċekkja li l-ebda vina tad-demmm ma ttaqqbet (erga' daħhal jekk xi vina tad-demmm ittaqqbet). Aghfas il-planger bil-mod sakemm titbattal is-siringa. Ohroġ il-labra mis-sit tal-injezzjoni u attiva t-tokka protettiva (kif muri fi Stadju 8).



Stadju 8

Attiva t-tokka protettiva tal-labra, b'wieded miż-żewġ metodi li ġejjin:

- jew billi tagħfas il-parti mmullata tat-tokka protettiva ma' x'imkien iebes (stampa A),
- jew billi timbotta l-molla 'l quddiem b'sebghek (stampa B).

Għandek tisma' "klikk" li tikkonferma li s-sistema giet attivata kif jixraq.

Armi s-siringa minnufih f'kontenitur apposta.

