

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Signifor 0,3 mg injekčný roztok
Signifor 0,6 mg injekčný roztok
Signifor 0,9 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Signifor 0,3 mg injekčný roztok

Jedna ampulka s objemom 1 ml obsahuje 0,3 mg pasireotidu (ako diaspartát pasireotidu).

Signifor 0,6 mg injekčný roztok

Jedna ampulka s objemom 1 ml obsahuje 0,6 mg pasireotidu (ako diaspartát pasireotidu).

Signifor 0,9 mg injekčný roztok

Jedna ampulka s objemom 1 ml obsahuje 0,9 mg pasireotidu (ako diaspartát pasireotidu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba dospelých pacientov s Cushingovou chorobou, u ktorých nie je možná chirurgická liečba alebo u ktorých chirurgická liečba zlyhala.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka je 0,6 mg pasireotidu podávaných subkutánnou injekciou dvakrát denne.

Dva mesiace po začatí liečby Signiforom sa má u pacientov vyhodnotiť klinický prínos. Pacienti, u ktorých významne poklesnú koncentrácie voľného kortizolu v moči (UFC), majú naďalej dostávať Signifor tak dlho, kým predstavuje prínos. Zvýšenie dávky na 0,9 mg možno zvážiť podľa odpovede na liečbu, pokiaľ pacient dobre znáša dávku 0,6 mg. U pacientov, u ktorých sa nedosiahla odpoveď na Signifor po dvoch mesiacoch liečby, sa má zvážiť ukončenie liečby.

Liečba suspektných nežiaducich reakcií kedykoľvek počas liečby si môže vyžadovať dočasné zníženie dávky Signiforu. Odporúča sa znížiť dávku o 0,3 mg dvakrát denne.

Ak sa vynechá dávka Signiforu, ďalšia injekcia sa má podať v plánovanom čase. Dávky sa nemajú zdvojnásobiť, aby nahradili vynechanú dávku.

Zmena liečby z intramuskulárnej na subkutánnu formu

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o zmene liečby z intramuskulárnej na subkutánnu formu

pasireotidu. Ak je takáto zmena liečby požadovaná, odporúča sa dodržať interval najmenej 28 dní medzi poslednou intramuskulárnou a prvou subkutánnou injekciou a začať podávanie subkutánných injekcií v dávke 0,6 mg pasireotidu dvakrát denne. U pacienta sa má sledovať odpoveď a znášanlivosť. Neskôr môže byť potrebná ďalšia úprava dávky.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Signiforu u detí a dospievajúcich vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Údaje o použití Signiforu u pacientov starších ako 65 rokov sú obmedzené, ale žiadne dôkazy nenaznačujú, že u týchto pacientov je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (A podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (B podľa Childa-Pugha) je odporúčaná začiatková dávka 0,3 mg dvakrát denne (pozri časť 5.2). Maximálna odporúčaná dávka u týchto pacientov je 0,6 mg dvakrát denne. Signifor sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.3 a 4.4).

Spôsob podávania

Signifor si pacient podáva sám subkutánnou injekciou. Pacienti majú dostať pokyny od lekára alebo zdravotníckeho pracovníka, ako si subkutánne injikovať Signifor.

Neodporúča sa použiť rovnaké miesto vpichu pri dvoch po sebe nasledujúcich injekciách. Miestam s príznakmi zápalu alebo podráždenia sa treba vyhnúť. Vhodné miesta na podanie subkutánných injekcií sú horné časti stehien a brucho (okrem pupka alebo drieku).

Ďalšie podrobnosti o zaobchádzaní, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ťažká porucha funkcie pečene (C podľa Childa-Pugha).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Metabolizmus glukózy

U zdravých dobrovoľníkov a u pacientov liečených pasireotidom sa často zaznamenali zmeny koncentrácie glukózy v krvi. U osôb zúčastňujúcich sa klinických skúšaní s pasireotidom sa pozorovali hyperglykémia a menej často hypoglykémia (pozri časť 4.8).

Stupeň hyperglykémie sa zdal byť vyšší u pacientov s pre-diabetickým stavom alebo preukázaným diabetes mellitus. Počas pívotnej štúdie sa významne zvýšili a stabilizovali koncentrácie HbA_{1c}, ale nevrátili sa na východiskové hodnoty (pozri časť 4.8). U pacientov, ktorí dostávali dávku 0,9 mg dvakrát denne, sa zaznamenalo viac prípadov ukončenia liečby a vyšší hlásený výskyt závažných nežiaducich udalostí v dôsledku hyperglykémie.

Rozvoj hyperglykémie pravdepodobne súvisí s poklesom sekrécie inzulínu (najmä v období po podaní

dávky) a inkretínových hormónov (t.j. peptid-1 podobný glukagónu [GLP-1] a glukózodependentný inzulínotropný polypeptid [GIP]).

Pred začatím liečby pasireotidom sa má vyhodnotiť glykemický status (glukóza v plazme nalačno/hemoglobín A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]). Pri sledovaní FPG/HbA_{1c} počas liečby sa majú dodržiavať platné odporúčania. Monitorovanie glukózy v krvi pacientom a/alebo stanovenie FPG sa majú vykonávať týždenne počas prvých dvoch až troch mesiacov a neskôr pravidelne podľa klinickej potreby, ako aj počas prvých dvoch až štyroch týždňov pri akomkoľvek zvýšení dávky. Okrem toho sa má po skončení liečby 4 týždne monitorovať FPG a 3 mesiace HbA_{1c}.

Ak u pacienta liečeného Signiforom vznikne hyperglykémia, odporúča sa začať alebo upraviť antidiabetickú liečbu v súlade s platnými odporúčaniami pre liečbu hyperglykémie. Ak neovládnuť hyperglykémia pretrváva aj napriek primeranej liečbe, dávka Signiforu sa má znížiť alebo sa liečba Signiforom má ukončiť (pozri časť 4.5).

U pacientov s alebo bez diabetu v anamnéze užívajúcich liek Signifor sa po uvedení na trh vyskytli prípady ketoacidózy. Pacienti, ktorí majú prejavy a príznaky zhodné so závažnou metabolickou acidózou, majú byť vyšetrení na ketoacidózu bez ohľadu na anamnézu diabetu.

U pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie (definovanou hodnotami HbA_{1c} > 8 % počas antidiabetickej liečby) sa má pred začatím a počas liečby pasireotidom zintenzívniť liečba a monitorovanie diabetu.

Testy funkcie pečene

U pacientov liečených pasireotidom sa často pozoruje mierne prechodné zvýšenie aminotransferáz. Pozorovali sa aj zriedkavé prípady súčasného zvýšenia ALT (alanínaminotransferázy) na viac ako 3 x ULN a bilirubínu na viac ako 2 x ULN (pozri časť 4.8). Sledovanie funkcie pečene sa odporúča pred liečbou pasireotidom a po jednom, dvoch, štyroch, ôsmich a dvanástich týždňoch počas liečby. Potom sa má funkcia pečene sledovať, keď je to klinicky indikované.

U pacientov, ktorým sa zvýšia koncentrácie aminotransferáz, sa má nález potvrdiť druhým vyšetrením funkcie pečene. Ak sa nález potvrdí, pacienta je potrebné sledovať častými kontrolami funkcie pečene až do návratu hodnôt na koncentrácie pred liečbou. Liečba pasireotidom sa má ukončiť, ak u pacienta vznikne žltacka alebo iné príznaky, ktoré poukazujú na klinicky významnú dysfunkciu pečene, pri pretrvávajúcom zvýšení AST (aspartátaminotransferázy) alebo ALT na 5 x ULN alebo viac, alebo ak sa zvýšenie ALT alebo AST na viac ako 3 x ULN vyskytne súčasne so zvýšením bilirubínu na viac ako 2 x ULN. Po ukončení liečby pasireotidom sa majú pacienti sledovať až do vymiznutia príznakov. Liečba sa nemá opäť začať.

Súvisiace kardiovaskulárne príhody

Pri používaní pasireotidu bola hlásená bradykardia (pozri časť 4.8). Dôsledné monitorovanie sa odporúča u pacientov s chorobou srdca a/alebo rizikovými faktormi pre bradykardiu, napr. klinicky závažnou bradykardiou alebo akútnym infarktom myokardu, srdcovou bloádou vysokého stupňa, kongestívnym zlyhávaním srdca (trieda III alebo IV podľa NYHA), nestabilnou angina pectoris, pretrvávajúcou komorovou tachykardiou, ventrikulárnou fibriláciou v anamnéze. Môže byť potrebná úprava dávky liekov, ako sú betablokátory, blokátory kalciových kanálov alebo lieky na kontrolu rovnováhy elektrolytov (pozri tiež časť 4.5).

V dvoch osobitných štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa preukázalo, že pasireotid predlžuje interval QT na EKG. Klinická významnosť tohto predĺženia nie je známa.

V klinických skúšaniach s pacientmi s Cushingovou chorobou sa QTcF > 500 ms pozorovalo u dvoch z 201 pacientov. Tieto epizódy boli zriedkavé a s ojedinelým výskytom, bez pozorovaných klinických následkov. Epizódy torsade de pointes sa nepozorovali ani v týchto skúšaniach, ani v klinických skúšaniach s inými populáciami pacientov.

Pasireotid sa má používať opatrne a prínos a riziko sa starostlivo zvážiť u pacientov, u ktorých je významné riziko vzniku predĺženia QT, napr. u pacientov:

- s vrodeným syndrómom dlhého QT.
- s nezvládnutou alebo závažnou chorobou srdca, vrátane nedávneho infarktu myokardu, kongestívneho zlyhávania srdca, nestabilnej angina pectoris alebo klinicky významnej bradykardie.
- užívajúcich antiarytmiká alebo iné látky, o ktorých je známe, že spôsobujú predĺženie QT (pozri časť 4.5).
- s hypokaliémiou a/alebo hypomagneziémiou.

Je vhodné sledovať účinok na interval QTc a EKG vyšetrenie sa má vykonať pred začatím liečby Signiforom, jeden týždeň po začatí liečby a neskôr podľa klinickej potreby. Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia sa musia korigovať pred podaním Signiforu a počas liečby sa majú pravidelne sledovať.

Hypokortizolizmus

Liečba Signiforom vedie k rýchlej supresii sekrécie ACTH (adrenokortikotropného hormónu) u pacientov s Cushingovou chorobou. Rýchla, úplná alebo takmer úplná supresia ACTH môže viesť k poklesu koncentrácie cirkulujúceho kortizolu a potenciálne k prechodnému hypokortizolizmu/hypoadrenalizmu.

Preto je potrebné pacientov sledovať a poučiť o príznakoch a prejavoch spojených s hypokortizolizmom (napr. slabosť, únava, anorexia, nauzea, vracanie, hypotenzia, hyperkaliémia, hyponatriémia, hypoglykémia). V prípade zdokumentovaného hypokortizolizmu môže byť potrebná dočasná substitučná liečba exogénnym steroidom (glukokortikoidom) a/alebo zníženie dávky alebo prerušenie liečby Signiforom.

Žlčník a súvisiace príhody

Cholelitiáza (žlčové kamene) je rozpoznaná nežiaduca reakcia spojená s dlhodobým používaním analógov somatostatínu a bola často hlásená v klinických skúškaniach s pasireotidom (pozri časť 4.8). U pacientov užívajúcich Signifor sa vyskytli po uvedení na trh prípady cholangitídy, ktorá bola vo väčšine prípadov hlásená ako komplikácia súvisiaca s prítomnosťou žlčových kameňov. Preto sa odporúča ultrazvukové vyšetrenie žlčníka pred začatím a v 6- až 12-mesačných intervaloch počas liečby Signiforom. Prítomnosť žlčových kameňov u pacientov liečených Signiforom je do veľkej miery asymptomatická; symptomatické kamene sa majú liečiť v súlade s klinickou praxou.

Hormóny hypofýzy

Keďže farmakologická aktivita pasireotidu napodobňuje aktivitu somatostatínu, nie je možné vylúčiť inhibíciu iných hormónov hypofýzy ako ACTH. Preto sa má zvážiť sledovanie funkcie hypofýzy (napr. TSH/volný T₄, GH/IGF-1) pred začatím liečby a pravidelne počas liečby Signiforom, ak je to klinicky potrebné.

Vplyv na fertilitu u žien

Terapeutický prínos zníženia alebo normalizácie sérových hladín kortizolu u pacientok s Cushingovou chorobou môže potenciálne obnoviť fertilitu. Pacientkám vo fertilnom veku sa odporúča používanie účinnej antikoncepcie počas liečby Signiforom (pozri časť 4.6).

Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na zvýšené pôsobenie neviazaného liečiva sa má Signifor používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo chorobou obličiek v terminálnom štádiu (pozri časť 5.2).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Očakávané farmakokinetické interakcie, ktorých dôsledkom sú účinky na pasireotid

U zdravých dobrovoľníkov sa v klinickej štúdii pre liekové interakcie testoval vplyv inhibítora P-gp verapamilu na farmakokinetiku pasireotidu podaného subkutánne. Nepozoroval sa žiadny vplyv na farmakokinetiku (mera alebo rozsah expozície) pasireotidu.

Očakávané farmakokinetické interakcie, ktorých dôsledkom sú účinky na iné lieky

Pasireotid môže znižovať relatívnu biologickú dostupnosť cyklosporínu. Súbežné podávanie pasireotidu a cyklosporínu môže vyžadovať úpravu dávky cyklosporínu, aby sa udržali terapeutické koncentrácie.

Očakávané farmakodynamické interakcie

Lieky, ktoré predlžujú interval QT

Pasireotid sa má používať opatrne u pacientov, ktorí súbežne dostávajú lieky predlžujúce interval QT, ako sú antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, prokainamid, disopyramid), antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, dronedarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), niektoré antibakteriálne látky (intravenózne erytromycín, injekcie pentamidínu, klaritromycín, moxifloxacín), niektoré antipsychotiká (napr. chlórpromazín, tioridazín, flufenazín, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadón), niektoré antihistaminiká (napr. terfenadín, astemizol, mizolastín), antimalariká (napr. chlorochín, halofantrín, lumefantrín), niektoré antimykotiká (ketokonazol, okrem šampónu) (pozri aj časť 4.4).

Lieky vyvolávajúce bradykardiu

Najmä na začiatku liečby sa odporúča klinické sledovanie srdcovej frekvencie u pacientov, ktorí používajú pasireotid súbežne s liekmi vyvolávajúcimi bradykardiu, ako sú betablokátory (napr. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), inhibítory acetylcholinesterázy (napr. rivastigmin, fyzostigmin), niektoré blokátory kalciových kanálov (napr. verapamil, diltiazem, bepridil), niektoré antiarytmiká (pozri aj časť 4.4).

Inzulín a antidiabetiká

Pri súčasnom podávaní s pasireotidom môžu byť potrebné úpravy dávky (zvýšenie alebo zníženie) inzulínu a antidiabetík (napr. metformín, liraglutid, vildagliptín, nateglinid) (pozri aj časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Existuje obmedzené množstvo údajov o použití pasireotidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Pasireotid sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa pasireotid vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné údaje u potkanov preukázali vylučovanie pasireotidu do mlieka (pozri časť 5.3). Dojčenie má byť počas liečby Signiforom ukončené.

Fertilita

Štúdie na potkanoch preukázali účinky na reprodukčné parametre samíc (pozri časť 5.3). Klinický význam týchto účinkov u ľudí nie je známy.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Signifor môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné poučiť, aby boli opatrní pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov, ak sa u nich počas liečby Signiforom vyskytne únava, závrat alebo bolesť hlavy.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Celkovo 201 pacientov s Cushingovou chorobou dostávalo Signifor v klinických skúšaniach fázy II a III. Profil bezpečnosti Signiforu a triedy analógov somatostatínu sa zhodovali, okrem výskytu hypokortizolizmu a stupňa hyperglykémie.

Údaje popísané nižšie sa získali pri expozícii Signiforu u 162 pacientov s Cushingovou chorobou v klinickom skúšaní štúdiu fázy III. Pri zaradení do klinického skúšania boli pacienti randomizovaní na podávanie dávok buď 0,6 mg, alebo 0,9 mg Signiforu dvakrát denne. Priemerný vek pacientov bol približne 40 rokov a väčšina pacientov (77,8 %) boli ženy. Väčšina (83,3 %) pacientov mala pretrvávajúcu alebo recidivujúcu Cushingovu chorobu a niekoľkí (≤ 5 %) z každej skupiny liečby v minulosti podstúpili ožarovanie hypofýzy. Medián expozície lieku do dátumu ukončenia analýzy primárnej účinnosti a bezpečnosti bol 10,37 mesiacov (0,03 – 37,8), pričom u 66,0 % pacientov trvala expozícia minimálne šesť mesiacov.

Nežiaduce reakcie 1. a 2. stupňa boli hlásené u 57,4 % pacientov. Nežiaduce reakcie 3. stupňa sa pozorovali u 35,8 % pacientov a nežiaduce reakcie 4. stupňa u 2,5 % pacientov. Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa súviseli najmä hyperglykémiou. Najčastejšie nežiaduce reakcie (incidencia ≥ 10 %) boli hnačka, nauzea, bolesť brucha, cholelitiáza, reakcie v mieste podania injekcie, hyperglykémia, diabetes mellitus, únava a zvýšenie glykovaného hemoglobínu.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie nahlásené do dátumu ukončenia analýzy sú uvedené v Tabuľke 1. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa primárnej triedy orgánových systémov MedDRA. V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie. V rámci každej frekvenčnej skupiny sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu výskytu).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie v klinickom skúšaní fázy III a zo skúseností po uvedení na trh u pacientov s Cushingovou chorobou

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia	
Poruchy endokrinného systému		Insuficiencia nadobličiek		
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperglykémia, diabetes mellitus	Znížená chuť do jedenia, diabetes mellitus 2. typu, porucha glukózovej tolerancie		Diabetická ketoacidóza
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy, závrat		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Sínusová bradykardia, predĺženie QT		
Poruchy ciev		Hypotenzia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, bolesť brucha, nauzea	Vracanie, bolesť hornej časti brucha		Steatorea Zmena sfarbenia stolice
Poruchy pečene a žlčových ciest	Cholelitiáza	Cholecystitída*, cholestáza		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alopécia, pruritus		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia, artralgia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste podania injekcie, únava			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený glykovaný hemoglobín	Zvýšená gamaglutamyltransferáza, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená lipáza, zvýšená glukóza v krvi, zvýšená amyláza v krvi, predĺžený protrombínový čas		
* Cholecystitída zahŕňa akútnu cholecystitídu				

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Poruchy metabolizmu glukózy

Zvýšená glukóza bola najčastejšie hlásenou laboratórnou abnormalitou 3. stupňa (23,2 % pacientov) v klinickom skúšaní fázy III u pacientov s Cushingovou chorobou. Priemerné zvýšenia HbA_{1c} boli menej výrazné u pacientov s normálnou glykémiou (celkovo n = 62) pri vstupe do štúdie (t.j. 5,29 % a 5,22 % na začiatku a 6,5 % a 6,75 % po 6. mesiaci v skupinách s dávkou 0,6 a 0,9 mg dvakrát denne) v porovnaní s pacientmi s pre-diabetom (t.j. celkovo n = 38; 5,77 % a 5,71 % na začiatku a 7,45 % a 7,13 % po 6. mesiaci) alebo s pacientmi s diabetom (t.j. celkovo n = 54; 6,5 % a 6,42 % na začiatku a 7,95 % a 8,3 % po 6. mesiaci). Priemerné koncentrácie glukózy v plazme nalačno sa často

zvýšili v priebehu prvého mesiaca liečby, pričom v nasledujúcich mesiacoch sa pozoroval pokles a stabilizácia. Hodnoty glukózy v plazme nalačno a HbA_{1c} spravidla klesali počas 28 dní po vysadení pasireotidu, ale zostávali vyššie ako východiskové hodnoty. Údaje z dlhodobého následného sledovania nie sú dostupné. Pacienti s východiskovou hodnotou HbA_{1c} ≥ 7 % alebo užívatelia antidiabetiká pred randomizáciou mali v porovnaní s ostatnými pacientmi vyššie priemerné zmeny glukózy v plazme nalačno a HbA_{1c}. Hyperglykémia a diabetes mellitus ako nežiaduce reakcie viedli k ukončeniu účasti v klinickom skúšaní u 5 (3,1 %) a 4 (2,5 %) pacientov. Jeden prípad ketózy a jeden prípad ketoacidózy sa zaznamenal počas používania Signiforu z humanitárnych dôvodov.

U pacientov liečených Signiforom sa odporúča sledovať koncentráciu glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Pri Signifore boli často hlásené poruchy gastrointestinálneho traktu. Tieto reakcie boli obvyčajne nízkeho stupňa, nevyžadovali liečbu a pri pokračovaní v liečbe ustupovali.

Reakcie v mieste podania

Reakcie v mieste podania boli hlásené u 13,6 % pacientov s Cushingovou chorobou zaradených do klinického skúšania fázy III. Reakcie v mieste podania boli hlásené aj v klinických skúšaniach u iných populácií. Reakcie boli najčastejšie hlásené ako lokálna bolesť, erytém, hematóm, krvácanie a pruritus. Tieto reakcie spontánne vymizli a nevyžadovali liečbu.

Pečeňové enzýmy

Prechodné zvýšenia pečeňových enzýmov boli hlásené pri používaní analógov somatostatínu a pozorovali sa aj u pacientov používajúcich pasireotid v klinických skúšaniach. Zvýšenia boli väčšinou asymptomatické, nízkeho stupňa a pri pokračujúcej liečbe boli reverzibilné. Pozorovali sa zriedkavé prípady súčasného zvýšenia ALT na viac ako 3 x ULN a bilirubínu na viac ako 2 x ULN. Všetky prípady súbežných zvýšení sa zistili počas desiatich dní od začatia liečby Signiforom. Všetci pacienti sa zotavili bez klinických následkov a výsledky testov funkcie pečene sa po ukončení liečby vrátili na východiskové hodnoty.

Pred liečbou a počas liečby Signiforom sa odporúča podľa klinickej potreby sledovať pečeňové enzýmy (pozri časť 4.4).

Pankreatické enzýmy

U pacientov používajúcich pasireotid v klinických skúšaniach sa pozorovali asymptomatické zvýšenia lipázy a amylázy. Zvýšenia boli väčšinou nízkeho stupňa a pri pokračujúcej liečbe boli reverzibilné. Pankreatitída je potenciálnou nežiaducou reakciou spojenou s používaním analógov somatostatínu v dôsledku súvislosti medzi cholelitiázou a akútnou pankreatitídou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Dávky do 2,1 mg dvakrát denne sa používali u zdravých dobrovoľníkov, pričom ako nežiaduci účinok s vysokou frekvenciou sa vyskytla hnačka.

V prípade predávkovania sa odporúča začať s vhodnou podpornou liečbou, ktorú si vyžaduje klinický stav pacienta, až do vymiznutia symptómov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormóny hypofýzy a hypotalamu a analógy, somatostatín a analógy, ATC kód: H01CB05

Mechanizmus účinku

Pasireotid je nový cyklohexapeptid, analóg somatostatínu na injekčné podanie. Tak ako prirodzené peptidové hormóny somatostatín-14 a somatostatín-28 (tiež známe ako faktor inhibujúci uvoľňovanie somatotropínu [SRIF]) a iné analógy somatostatínu, farmakologická aktivita pasireotidu sa zakladá na väzbe na receptory somatostatínu. U človeka je známych päť podtypov receptorov somatostatínu: hsst1, 2, 3, 4 a 5. Tieto podtypy receptorov sa v normálnych fyziologických podmienkach nachádzajú v rôznych tkanivách. Analógy somatostatínu sa viažu na receptory hsst rôznou intenzitou (pozri Tabuľku 2). Pasireotid sa s vysokou afinitou viaže na štyri z piatich hsst.

Tabuľka 2 Väzbové afinity somatostatínu (SRIF-14), pasireotidu, oktreotidu a lanreotidu k piatim podtypom receptora somatostatínu u človeka (hsst1-5)

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

Výsledky sú uvedené ako priemer±SEM hodnôt IC₅₀ vyjadrených v nmol/l.

Farmakodynamické účinky

Receptory somatostatínu sú prítomné v mnohých tkanivách, najmä v neuroendokrinných nádoroch, v ktorých sa nadmerne vylučujú hormóny, vrátane ACTH pri Cushingovej chorobe.

Štúdie *in vitro* ukázali, že bunky kortikotropných nádorov u pacientov s Cushingovou chorobou vykazujú vysoký výskyt hsst5, zatiaľ čo ostatné podtypy receptorov sú buď neprítomné, alebo prítomné v menšej miere. Pasireotid sa viaže na a aktivuje štyri z piatich hsst, najmä hsst5, v kortikotropných adenómoch produkujúcich ACTH, čím inhibuje sekréciu ACTH.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Multicentrické, randomizované klinické skúšanie fázy III sa uskutočnilo na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti rôzne veľkých dávok Signiforu počas dvanásťmesačnej liečby u pacientov s Cushingovou chorobou, s pretrvávajúcou alebo recidivujúcou chorobou, alebo u pacientov *de novo*, u ktorých chirurgický zákrok nebol indikovaný alebo ktorí ho odmietli.

Do klinického skúšania bolo zaradených 162 pacientov s východiskovým UFC > 1,5 x ULN, ktorí boli randomizovaní v pomere 1:1, aby dostávali subkutánne dávku buď 0,6 mg, alebo 0,9 mg Signiforu dvakrát denne. Po troch mesiacoch liečby pacienti s priemerným 24-hodinovým UFC ≤ 2 x ULN a nižším alebo rovnajúcim sa ich východiskovej hodnote pokračovali v zaslepenej liečbe s randomizovanou dávkou do 6. mesiaca. Pacientom, ktorí nesplnili tieto kritériá, sa liečba odslepila a dávka zvýšila o 0,3 mg dvakrát denne. Po začiatočných 6 mesiacoch v klinickom skúšaní pacienti prešli do ďalšieho 6-mesačného obdobia otvorenej liečby. Ak sa po 6. mesiaci nedosiahla odpoveď alebo ak sa odpoveď neudržala počas obdobia otvorenej liečby, dávka sa mohla zvýšiť o 0,3 mg dvakrát denne. Dávka mohla byť pre neznášanlivosť kedykoľvek počas klinického skúšania znížená o 0,3 mg dvakrát denne.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov v každej skupine, ktorí dosiahli normalizáciu priemerných 24-hodinových koncentrácií UFC ($\text{UFC} \leq \text{ULN}$) po 6 mesiacoch liečby a ktorým sa počas tohto obdobia nezvyšovala dávka (oproti randomizovanej dávke). Sekundárne ukazovatele zahŕňali, okrem iného, zmeny oproti východiskovým hodnotám: 24-hodinového UFC, ACTH v plazme, sérových koncentrácií kortizolu a klinických príznakov a prejavov Cushingovej choroby. Všetky analýzy sa vyhodnocovali podľa skupín s randomizovanou dávkou.

Vstupné demografické parametre boli medzi oboma randomizovanými skupinami dobre vyvážené a zhodné s epidemiológiou ochorenia. Priemerný vek pacientov bol približne 40 rokov a väčšina pacientov (77,8 %) boli ženy. Väčšina pacientov (83,3 %) mala pretrvávajúcu alebo recidivujúcu Cushingovu chorobu a niekoľkí ($\leq 5\%$) z každej skupiny liečby v minulosti podstúpili ožarovanie hypofýzy.

Vstupné charakteristiky boli medzi oboma randomizovanými skupinami dobre vyvážené, okrem výrazných rozdielov v priemernej hodnote východiskového 24-hodinového UFC (1156 nmol/24 h v skupine s 0,6 mg dvakrát denne a 782 nmol/24 h v skupine s 0,9 mg dvakrát denne; normálne rozmedzie 30-145 nmol/24 h).

Výsledky

Po 6. mesiaci sa pozorovala normalizácia priemerných koncentrácií UFC u 14,6 % (95 % IS 7,0 – 22,3) a 26,3 % (95 % IS 16,6 – 35,9) pacientov randomizovaných na 0,6 mg a 0,9 mg pasireotidu dvakrát denne. Klinické skúšanie splnilo primárny cieľ účinnosti v skupine s 0,9 mg dvakrát denne, pretože dolný limit 95 % IS je vyšší ako vopred stanovená hranica 15 %. Odpoveď na liečbu v skupine s dávkou 0,9 mg sa zdala byť vyššia u pacientov, ktorí mali nižšie priemerné východiskové UFC. Podiel pacientov reagujúcich na liečbu v 12. mesiaci bol porovnateľný so 6. mesiacom, a to 13,4 % v skupine 0,6 mg dvakrát denne a 25,0 % v skupine 0,9 mg dvakrát denne.

Vykonala sa podporná analýza účinnosti, v ktorej boli pacienti ďalej rozdelení do 3 kategórií podľa odpovede na liečbu, bez ohľadu na vzostupnú titráciu po 3. mesiaci: plne kontrolovaní ($\text{UFC} \leq 1,0 \times \text{ULN}$), čiastočne kontrolovaní ($\text{UFC} > 1,0 \times \text{ULN}$, ale s poklesom $\text{UFC} \geq 50\%$ v porovnaní s východiskovou hodnotou), alebo nekontrolovaní (pokles $\text{UFC} < 50\%$). Celkový podiel pacientov s úplnou alebo čiastočnou kontrolou priemerného UFC po 6. mesiaci bol 34 % pacientov randomizovaných na dávku 0,6 mg a 41 % na dávku 0,9 mg. Pacienti, ktorí nie sú kontrolovaní po 1. mesiaci aj po 2. mesiaci, pravdepodobne (90 %) zostanú nekontrolovaní aj po 6. a 12. mesiaci.

V oboch skupinách dávok vyvolal Signifor pokles priemerného UFC po 1 mesiaci liečby, ktorý ďalej pretrvával.

Poklesy sa ukázali aj v celkovej percentuálnej zmene priemeru a mediánu koncentrácií UFC po 6. a 12. mesiaci v porovnaní s východiskovými hodnotami (pozri Tabuľku 3). Pozorovali sa aj poklesy koncentrácií ACTH v plazme v každom časovom bode v každej skupine dávok.

Tabuľka 3 Percentuálna zmena priemeru a mediánu koncentrácií UFC podľa randomizovaných skupín dávok po 6. mesiaci a 12. mesiaci v porovnaní s východiskovými hodnotami

		Pasireotid 0,6 mg dvakrát denne % zmeny (n)	Pasireotid 0,9 mg dvakrát denne % zmeny (n)
Priemerná zmena UFC (% oproti východisko- vej hodnote)	6. mesiac	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	12. mesiac	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Medián zmeny UFC (% oproti východisko- vej hodnote)	6. mesiac	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	12. mesiac	-67,6 (37)	-62,4 (35)

* Zahŕňa jedného pacienta s významne odľahlými výsledkami, u ktorého bola percentuálna zmena

oproti východiskovej hodnote +542,2 %.

Zníženie systolického a diastolického tlaku krvi v sede, indexu telesnej hmotnosti (BMI) a celkového cholesterolu sa pozorovali u oboch skupín dávok po 6. mesiaci. Celkové poklesy týchto parametrov sa pozorovali u pacientov s úplnou a čiastočnou kontrolou priemerného UFC, ale boli vyššie u pacientov s normalizovaným UFC. Podobné trendy sa pozorovali po 12. mesiaci.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Signiforom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre Cushingovu chorobu závislú od hypofýzy, nadmernú tvorbu ACTH v hypofýze a hyperadrenokorticismus závislý od hypofýzy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U zdravých dobrovoľníkov sa pasireotid rýchlo absorbuje a maximálna koncentrácia v plazme sa dosiahne do 0,25 – 0,5 h. $C_{\max}$ a AUC sú približne úmerné dávke po podaní jednej a viacerých dávok.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na vyhodnotenie biologickej dostupnosti pasireotidu u ľudí.

Distribúcia

U zdravých dobrovoľníkov sa pasireotid vo veľkej miere distribuuje s veľkým zdanlivým distribučným objemom ($V_z/F > 100$ litrov). Distribúcia medzi krvinkami a plazmou nezávisí od koncentrácie a ukazuje, že pasireotid sa primárne nachádza v plazme (91 %). Väzba na bielkoviny plazmy je stredne silná (88 %) a nezávisí od koncentrácie.

Podľa údajov *in vitro* sa pasireotid zdá byť substrátom efluxného transportéra P-gp (glykoproteínu P). Podľa údajov *in vitro* pasireotid nie je substrátom efluxného transportéra BCRP (proteínu rezistencie rakoviny prsníka), ani influxných transportérov OCT1 (transportéra organických kationov 1), OATP (polypeptidu transportujúceho organické anióny) 1B1, 1B3 alebo 2B1. Pri terapeutických hladinách pasireotid tiež nie je inhibítorom UGT1A1, OATP, 1B1 alebo 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 a BSEP.

Biotransformácia

Pasireotid je metabolicky vysoko stabilný a údaje *in vitro* ukazujú, že pasireotid nie je substrátom, inhibítorom ani induktorom žiadneho z hlavných enzýmov CYP450. U zdravých dobrovoľníkov sa pasireotid nachádza prevažne v nezmenenej forme v plazme, moči a stolici.

Eliminácia

Pasireotid sa eliminuje hlavne pečeňovým klírensom (vyučovanie žľou), s malým príspevím obličiek. V štúdiu ADME u ľudí sa $55,9 \pm 6,63$ % rádioaktívnej dávky našlo v priebehu prvých 10 dní po podaní, vrátane $48,3 \pm 8,16$ % rádioaktivity v stolici a $7,63 \pm 2,03$ % v moči.

Pasireotid vykazuje nízky klírens ($CL/F \sim 7,6$ litrov/h u zdravých dobrovoľníkov a $\sim 3,8$ litrov/h u pacientov s Cushingovou chorobou). Na základe pomerov akumulácie AUC bol skutočný polčas ($t_{1/2,eff}$) vypočítaný u zdravých dobrovoľníkov približne 12 hodín.

Linearita a časová závislosť

U pacientov s Cushingovou chorobou vykazuje pasireotid lineárnu farmakokinetiku nezávislú od času v rozmedzí dávok od 0,3 mg do 1,2 mg dvakrát denne. Analýza populačnej farmakokinetiky naznačuje, že na základe $C_{\max}$ a AUC sa 90 % rovnovážneho stavu u pacientov s Cushingovou

chorobou dosahuje po približne 1,5 a 15 dňoch.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

U detí a dospievajúcich sa nevykonali žiadne štúdie.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Vylučovanie obličkami však iba v malej miere prispieva k eliminácii pasireotidu u ľudí. V klinickej štúdii s jednorazovým subkutánnym podaním 900 µg pasireotidu pacientom s poruchou funkcie obličiek nemala porucha funkcie obličiek ľahkého, stredne ťažkého alebo ťažkého stupňa, alebo choroba obličiek v terminálnom štádiu (ESRD) významný vplyv na celkovú expozíciu pasireotidu v plazme. Expozícia neviazanému pasireotidu v plazme ($AUC_{inf,u}$) bola zvýšená u osôb s poruchou funkcie obličiek (ľahká: 33 %, stredne ťažká: 25 %, ťažká: 99 %, ESRD: 143 %) v porovnaní s osobami v kontrolnej skupine.

Pacienti s poruchou funkciou pečene

V klinickom skúšaní s osobami s poruchou funkciou pečene (A, B a C podľa Childa-Pugha) sa zistili štatisticky významné rozdiely u osôb so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (B a C podľa Childa-Pugha). U osôb so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene sa AUC_{inf} zvýšila o 60 % a 79 %, C_{max} sa zvýšila o 67 % a 69 % a CL/F sa znížil o 37 % a 44 %.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Pri analýze populačnej farmakokinetiky u pacientov s Cushingovou chorobou sa vek ukázal ako kovarianta. S rastúcim vekom sa znižoval celkový telesný klírens a zvyšovala farmakokinetická expozícia. V sledovanom vekovom rozmedzí 18-73 rokov je predpokladaná plocha pod krivkou v rovnovážnom stave pre jeden 12-hodinový interval medzi dávkami (AUC_{ss}) v rozmedzí od 86 % do 111 % hodnoty typického 41-ročného pacienta. Táto zmena je mierna a považuje sa za málo významnú vzhľadom na široké vekové rozmedzie, v ktorom sa sledoval účinok.

Údaje o pacientoch s Cushingovou chorobou starších ako 65 rokov sú obmedzené, ale nenaznačujú klinicky významné rozdiely v bezpečnosti a účinnosti v porovnaní s mladšími pacientmi.

Demografia

Analýzy populačnej farmakokinetiky Signiforu naznačujú, že rasa a pohlavie nemajú vplyv na farmakokinetické parametre.

Pri analýze populačnej farmakokinetiky u pacientov s Cushingovou chorobou sa telesná hmotnosť ukázala ako kovarianta. V rozmedzí 60 – 100 kg sa predpokladá pokles AUC_{ss} o približne 27 % so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou, čo sa považuje za mierny pokles s malým klinickým významom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje o bezpečnosti získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Väčšina nálezov zistených v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní bola reverzibilná a súvisela s farmakológiou pasireotidu. Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne prevyšujúce maximálnu expozíciu u ľudí, preto majú malý význam pre klinické použitie.

Pasireotid nebol genotoxický pri stanoveniach *in vitro* a *in vivo*.

Štúdie karcinogenity na potkanoch a transgénnych myšiach nezistili karcinogénny potenciál.

Pasireotid neovplyvňoval fertilitu samcov potkana, ale ako sa očakávalo pri farmakológii pasireotidu, u samic sa vyskytli abnormálne cykly, chýbajúci cyklus a znížený počet žltých teliesok a implantačných miest. Toxicita pre embryá sa zaznamenala u potkanov a králikov pri dávkach, ktoré

mali toxické účinky na matky, ale nezistil sa teratogénny potenciál. V pre- a postnatálnej štúdii u potkanov nemal pasireotid vplyv na priebeh pôrodu, ale spôsobil mierne spomalenie odlúčenia ušnice a zníženie telesnú hmotnosť potomstva.

Dostupné toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie pasireotidu do mlieka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Kyselina vínna
Hydroxid sodný
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulka s jedným bodom zlomu, z bezfarebného skla typu I, obsahujúca 1 ml roztoku.

Každá ampulka je zabalená v kartónovej podložke, ktorá je uložená vo vonkajšej škatuli.

Balenia obsahujúce 6 ampuliek alebo multibalenia obsahujúce 18 (3 x 6), 30 (5 x 6) alebo 60 (10 x 6) ampuliek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Signifor injekčný roztok nemá obsahovať viditeľné častice, má byť číry a bezfarebný. Nepoužite Signifor, ak roztok nie je číry alebo obsahuje častice.

Pokyny na použitie nájdete na konci písomnej informácie pre používateľa v časti „Ako si podať injekciu Signiforu“.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Signifor 0,3 mg injekčný roztok
EU/1/12/753/001-004

Signifor 0,6 mg injekčný roztok
EU/1/12/753/005-008

Signifor 0,9 mg injekčný roztok
EU/1/12/753/009-0012

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. apríl 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. november 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Signifor 10 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
Signifor 20 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
Signifor 30 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
Signifor 40 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
Signifor 60 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Signifor 10 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
Jedna injekčná liekovka obsahuje 10 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).

Signifor 20 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
Jedna injekčná liekovka obsahuje 20 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).

Signifor 30 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
Jedna injekčná liekovka obsahuje 30 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).

Signifor 40 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
Jedna injekčná liekovka obsahuje 40 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).

Signifor 60 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
Jedna injekčná liekovka obsahuje 60 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu (prášok na injekciu).

Prášok: nažltlý až žltkastý prášok.

Disperzné prostredie: číry, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba dospelých pacientov s akromegáliou, u ktorých nie je možná chirurgická liečba alebo nebola účinná a ktorí sú neadekvátne kontrolovaní na liečbe inými analógmi somatostatínu.

Liečba dospelých pacientov s Cushingovou chorobou, u ktorých nie je možná chirurgická liečba alebo u ktorých chirurgická liečba zlyhala.

Sila 60 mg sa má používať iba na liečbu akromegálie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Akromegália

Odporúčaná začiatková dávka na liečbu akromegálie je 40 mg pasireotidu každé 4 týždne.

Dávka sa môže zvýšiť na maximálne 60 mg u pacientov, u ktorých hladina rastového hormónu (GH) a/alebo hladina inzulínu podobného rastového faktoru-1 (IGF-1) nie sú po 3 mesiacoch liečby 40 mg Signiforu plne kontrolované.

Liečba suspektných nežiaducich reakcií alebo nadmerná odpoveď na liečbu (IGF-1 < nižší normálny limit) si môže vyžadovať dočasné zníženie dávky Signiforu. Dávka sa môže znížiť dočasne alebo natrvalo.

Cushingova choroba

Odporúčaná začiatková dávka na liečbu Cushingovej choroby je 10 mg pasireotidu hlbokou intramuskulárnou injekciou každé 4 týždne.

Klinický prínos liečby u pacienta sa má vyhodnotiť po prvom mesiaci a potom v pravidelných intervaloch. Dávku možno titrovať každé 2 až 4 mesiace na základe odpovede a znášanlivosti. Maximálna dávka Signiforu pri Cushingovej chorobe je 40 mg každé 4 týždne. Ak sa u pacientov nepozoruje klinický prínos, má sa zvážiť ukončenie liečby.

Liečba suspektných nežiaducich reakcií alebo nadmerná odpoveď na liečbu (hladina kortizolu < nižší normálny limit) si môže vyžadovať zníženie dávky, prerušenie alebo ukončenie liečby Signiforom.

Zmena liečby zo subkutánnej na intramuskulárnu formu pri Cushingovej chorobe

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o zmene liečby zo subkutánnej na intramuskulárnu formu pasireotidu. Ak je takáto zmena liečby požadovaná, odporúčaná začiatková dávka na liečbu Cushingovej choroby je 10 mg pasireotidu hlbokou intramuskulárnou injekciou každé 4 týždne. U pacienta sa má sledovať odpoveď a znášanlivosť. Neskôr môže byť potrebná ďalšia úprava dávky.

Vynechaná dávka

Ak sa dávka Signiforu vynechá, vynechaná dávka sa má podať čo najskôr, ako je to možné. Nasledujúca dávka sa má plánovať 4 týždne po podaní injekcie, aby bolo možné pokračovať v normálnej schéme dávkovania jedna dávka každé 4 týždne.

Osobitné populácie

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Údaje o použití Signiforu u pacientov starších ako 65 rokov sú obmedzené, ale žiadne údaje nenaznačujú, že u týchto pacientov je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (A podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky.

Akromegália: u pacientov s akromegáliou so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (B podľa Childa-Pugha) sa odporúča počiatočná dávka 20 mg každé 4 týždne, a maximálna odporúčaná dávka u týchto pacientov je 40 mg každé 4 týždne (pozri časť 5.2).

Cushingova choroba: u pacientov s Cushingovou chorobou so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (B podľa Childa-Pugha) sa odporúča začiatková dávka 10 mg každé 4 týždne, a maximálna odporúčaná dávka u týchto pacientov je 20 mg každé 4 týždne (pozri časť 5.2).

Signifor sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Signiforu u detí a dospievajúcich vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Signifor má podávať zaškolený zdravotnícky pracovník ako hlbokú intramuskulárnu injekciu. Suspenzia Signiforu sa musí pripravovať bezprostredne pred podaním.

Opakované intramuskulárne injekcie sa majú striedavo podávať do ľavého a pravého gluteálneho svalu.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ťažká porucha funkcie pečene (C podľa Childa-Pugha).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Metabolizmus glukózy

U zdravých dobrovoľníkov a u pacientov liečených pasireotidom sa často zaznamenali zmeny koncentrácie glukózy v krvi. U osôb zúčastňujúcich sa klinických skúšaní s pasireotidom sa pozorovali hyperglykémia a menej často hypoglykémia (pozri časť 4.8).

Ukázalo sa, že u pacientov, u ktorých sa rozvinula hyperglykémia, ochorenie obvykle reagovalo na antidiabetickú liečbu. Zníženie dávok a ukončenie liečby pasireotidom v dôsledku hyperglykémie neboli v klinických skúšaníach s pasireotidom časté.

Rozvoj hyperglykémie pravdepodobne súvisí s poklesom sekrécie inzulínu a inkretínových hormónov (t.j. peptid-1 podobný glukagónu [GLP-1] a glukózodependentný inzulínotropný polypeptid [GIP]).

Pred začatím liečby pasireotidom sa má vyhodnotiť glykemický status (glukóza v plazme nalačno/hemoglobín A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]). Pri sledovaní FPG/HbA_{1c} počas liečby sa majú dodržiavať platné odporúčania. Monitorovanie glukózy v krvi pacientom a/alebo stanovenie FPG sa majú vykonávať týždenne počas prvých troch mesiacov a neskôr pravidelne podľa klinickej potreby, ako aj počas prvých štyroch až šiestich týždňov pri akomkoľvek zvýšení dávky. Okrem toho sa má po skončení liečby 4 týždne monitorovať FPG a 3 mesiace HbA_{1c}.

Ak u pacienta liečeného Signiforom vznikne hyperglykémia, odporúča sa začať alebo upraviť antidiabetickú liečbu v súlade s platnými odporúčaniami pre liečbu hyperglykémie. Ak nezvládnutá hyperglykémia pretrváva aj napriek primeranej liečbe, dávka Signiforu sa má znížiť alebo sa liečba Signiforom má ukončiť (pozri časť 4.5).

U pacientov s alebo bez diabetu v anamnéze užívajúcich liek Signifor sa po uvedení na trh vyskytli prípady ketoacidózy. Pacienti, ktorí majú prejavy a príznaky zhodné so závažnou metabolickou acidózou, majú byť vyšetrení na ketoacidózu bez ohľadu na anamnézu diabetu.

U pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie (definovanou hodnotami HbA_{1c} > 8 % počas antidiabetickej liečby) sa má pred začatím a počas liečby pasireotidom zintenzívniť liečba a monitorovanie diabetu.

Testy funkcie pečene

U pacientov liečených pasireotidom sa často pozoruje mierne prechodné zvýšenie aminotransferáz. Pozorovali sa aj zriedkavé prípady súčasného zvýšenia ALT (alanínaminotransferázy) na viac ako 3 x ULN a bilirubínu na viac ako 2 x ULN (pozri časť 4.8). Sledovanie funkcie pečene sa odporúča

pred liečbou intramuskulárne podaným pasireotidom a po prvých dvoch až troch týždňoch, následne mesačne počas troch mesiacov liečby. Potom sa má funkcia pečene sledovať, keď je to klinicky indikované.

Pacientov, ktorým sa zvýšia koncentrácie aminotransferáz, je potrebné sledovať až do návratu hodnôt na koncentrácie pred liečbou. Liečba pasireotidom sa má ukončiť, ak u pacienta vznikne žltacka alebo iné príznaky, ktoré poukazujú na klinicky významnú dysfunkciu pečene, pri pretrvávajúcom zvýšení AST (aspartátaminotransferázy) alebo ALT na 5 x ULN alebo viac, alebo ak sa zvýšenie ALT alebo AST na viac ako 3 x ULN vyskytne súčasne so zvýšením bilirubínu na viac ako 2 x ULN. Po ukončení liečby pasireotidom sa majú pacienti sledovať až do vymiznutia príznakov. Liečba sa nemá opäť začať, ak je podozrenie, že odchýlky funkcie pečene súvisia s pasireotidom.

Súvisiace kardiovaskulárne príhody

Pri používaní pasireotidu bola hlásená bradykardia (pozri časť 4.8). Dôsledné monitorovanie sa odporúča u pacientov s chorobou srdca a/alebo rizikovými faktormi pre bradykardiu, napr. klinicky závažnou bradykardiou alebo akútnym infarktomyokardu, srdcovou bloádou vysokého stupňa, kongestívnym zlyhávaním srdca (trieda III alebo IV podľa NYHA), nestabilnou angina pectoris, pretrvávajúcou komorovou tachykardiou, ventrikulárnou fibriláciou v anamnéze. Môže byť potrebná úprava dávky liekov, ako sú betablokátoary, blokátoary kalciových kanálov alebo lieky na kontrolu rovnováhy elektrolytov (pozri tiež časť 4.5).

V dvoch osobitných štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi so subkutánne podávanou formou sa preukázalo, že pasireotid predlžuje interval QT na EKG. Klinická významnosť tohto predĺženia nie je známa. V klinických skúšaniach fázy III u pacientov s akromegáliou neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v prípadoch predĺženého QT intervalu medzi pacientmi s intramuskulárnym používaním pasireotidu a pacientmi s analógmi somatostatínu, ktoré sa testovali ako aktívny komparátor. Všetky epizódy súvisiace s QT intervalom boli prechodné a vymizli bez liečebného zásahu.

Epizódy torsade de pointes neboli pozorované v žiadnom klinickom skúšaní s pasireotidom.

Pasireotid sa má používať opatrne a prínos a riziko sa starostlivo zvážiť u pacientov, u ktorých je významné riziko vzniku predĺženia QT, napr. u pacientov:

- s vrodeným syndrómom dlhého QT.
- s nezvládnutou alebo závažnou chorobou srdca, vrátane nedávneho infarktu myokardu, kongestívneho zlyhávania srdca, nestabilnej angina pectoris alebo klinicky významnej bradykardie.
- užívajúcich antiarytmiká alebo iné látky, o ktorých je známe, že spôsobujú predĺženie QT (pozri časť 4.5).
- s hypokaliémiou a/alebo hypomagneziémiou.

Pred začiatkom liečby Signiforom sa odporúča uskutočniť vstupné EKG. Monitorovanie účinku na interval QTc sa odporúča 21 dní po začiatku liečby a neskôr podľa klinickej potreby. Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia sa musia korigovať pred podaním Signiforu a počas liečby sa majú pravidelne sledovať.

Hypokortizolizmus

U pacientov liečených Signiforom môže supresia sekrécie ACTH (adrenokortikotropného hormónu) viesť k hypokortizolizmu. Preto je potrebné pacientov sledovať a poučiť o príznakoch a prejavoch spojených s hypokortizolizmom (napr. slabosť, únava, anorexia, nauzea, vracanie, hypotenzia, hyperkaliémia, hyponatriémia, hypoglykémia). V prípade zdokumentovaného hypokortizolizmu môže byť potrebná dočasná substitučná liečba exogénnym steroidom (glukokortikoidom) a/alebo zníženie dávky alebo prerušenie liečby Signiforom. Rýchly pokles hladiny kortizolu môže byť spojený s poklesom počtu bielych krviniek.

Žlčník a súvisiace príhody

Cholelitiáza (žlčové kamene) je rozpoznaná nežiaduca reakcia spojená s analógmi somatostatínu a bola často hlásená v klinických skúšaniach s pasireotidom (pozri časť 4.8). U pacientov užívajúcich Signifor sa vyskytli po uvedení na trh prípady cholangitídy, ktorá bola vo väčšine prípadov hlásená ako komplikácia súvisiaca s prítomnosťou žlčových kameňov. Preto sa odporúča ultrazvukové vyšetrenie žlčníka pred začatím a v 6- až 12-mesačných intervaloch počas liečby Signiforom. Prítomnosť žlčových kameňov u pacientov liečených Signiforom je do veľkej miery asymptomatická; symptomatické kamene sa majú liečiť v súlade s klinickou praxou.

Hormóny hypofýzy

Keďže farmakologická aktivita pasireotidu napodobňuje aktivitu somatostatínu, nie je možné u pacientov s akromegáliou vylúčiť inhibíciu iných hormónov hypofýzy ako GH a/alebo IGF-1 a inhibíciu iných hormónov ako ACTH/kortizolu u pacientov s Cushingovou chorobou. Preto sa má zvážiť sledovanie funkcie hypofýzy (napr. TSH/volný T₄) pred začatím liečby a pravidelne počas liečby Signiforom, ak je to klinicky potrebné.

Vplyv na ženskú fertilitu

Terapeutický prínos zníženia hladín rastového hormónu (GH) a normalizácie koncentrácie inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1) u pacientok s akromegáliou a prínos zníženia alebo normalizácie sérových hladín kortizolu u pacientok s Cushingovou chorobou by potenciálne mohol obnoviť fertilitu. Pacientky v plodnom veku majú byť poučené, aby v prípade potreby používali počas liečby Signiforom vhodnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Abnormality v zrážavosti krvi

Pacienti s významne zvýšenou hodnotou protrombínového času (PT) a hodnotou čiastočného tromboplastínového času (PTT) alebo pacienti, ktorým boli podávané také antikoagulanty ako deriváty kumarínu alebo deriváty heparínu, boli z klinických skúšaní s pasireotidom vylúčení, pretože bezpečnosť kombinácie s týmito antikoagulantami nebola stanovená. Ak sa nedá vyhnúť súčasnému podávaniu takých antikoagulantov ako sú deriváty kumarínu alebo deriváty heparínu s intramuskulárne podávaným Signiforom, pacienti musia byť pravidelne sledovaní na zmeny v ich koagulačných parametroch (PT a PTT) a v súlade s tým sa musí upravovať aj dávka antikoagulantov.

Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na zvýšené pôsobenie neviazaného liečiva sa má Signifor používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo chorobou obličiek v terminálnom štádiu (pozri časť 5.2).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Očakávané farmakokinetické interakcie, ktorých dôsledkom sú účinky na pasireotid

U zdravých dobrovoľníkov sa v klinickej štúdii pre liekové interakcie testoval vplyv inhibítora P-gp verapamilu na farmakokinetiku pasireotidu podaného subkutánne. Nepozoroval sa žiadny vplyv na farmakokinetiku (miera alebo rozsah expozície) pasireotidu.

Očakávané farmakokinetické interakcie, ktorých dôsledkom sú účinky na iné lieky

Pasireotid môže znižovať relatívnu biologickú dostupnosť cyklosporínu. Súbežné podávanie

pasireotidu a cyklosporínu môže vyžadovať úpravu dávky cyklosporínu, aby sa udržali terapeutické koncentrácie.

Očakávané farmakodynamické interakcie

Lieky, ktoré predlžujú interval QT

Pasireotid sa má používať opatrne u pacientov, ktorí súbežne dostávajú lieky predlžujúce interval QT, ako sú antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, prokaínamid, dizopyramid), antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, dronedarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), niektoré antibakteriálne látky (intravenózne erytromycín, injekcie pentamidínu, klaritromycín, moxifloxacín), niektoré antipsychotiká (napr. chlórpromazín, tioridazín, flufenazín, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadón), niektoré antihistaminiká (napr. terfenadín, astemizol, mizolastín), antimalariká (napr. chlorochín, halofantrín, lumefantrín), niektoré antimykotiká (ketokonazol, okrem šampónu) (pozri aj časť 4.4).

Lieky vyvolávajúce bradykardiu

Najmä na začiatku liečby sa odporúča klinické sledovanie srdcovej frekvencie u pacientov, ktorí používajú pasireotid súbežne s liekmi vyvolávajúcimi bradykardiu, ako sú betablokátory (napr. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), inhibítory acetylcholinesterázy (napr. rivastigmin, fyzostigmin), niektoré blokátory kalciových kanálov (napr. verapamil, diltiazem, bepridil), niektoré antiarytmiká (pozri aj časť 4.4).

Inzulín a antidiabetiká

Pri súčasnom podávaní s pasireotidom môžu byť potrebné úpravy dávky (zvýšenie alebo zníženie) inzulínu a antidiabetík (napr. metformín, liraglutid, vildagliptín, nateglinid) (pozri aj časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Existuje obmedzené množstvo údajov o použití pasireotidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách, v ktorých sa pasireotid podával subkutánne, preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Pasireotid sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré neužívajú antikoncepciu. (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa pasireotid vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné údaje u potkanov, ktorým sa pasireotid podával subkutánne, preukázali vylučovanie pasireotidu do mlieka (pozri časť 5.3). Dojčenie má byť počas liečby Signiforom ukončené.

Fertilita

Štúdie na potkanoch, ktorým sa pasireotid podával subkutánne, preukázali účinky na reprodukčné parametre samíc (pozri časť 5.3). Klinický význam týchto účinkov u ľudí nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Signifor môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné poučiť, aby boli opatrní pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov, ak sa u nich počas liečby Signiforom vyskytne únava, závrat alebo bolesť hlavy.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Bezpečnostný profil pasireotidu podávaného intramuskulárne je zhodný s triedou analógov somatostatínu, s výnimkou vyššieho stupňa a frekvencie výskytu hyperglykémie pozorovaných pri

pasireotide podávanom intramuskulárne. Bezpečnostný profil pasireotidu podávaného intramuskulárne v indikáciách akromegália a Cushingova choroba je do značnej miery podobný.

Akromegália

V rámci akromegálie sa hodnotenie bezpečnosti uskutočnilo na súbore 491 pacientov, ktorým bol pasireotid podávaný (419 pacientom bol podávaný pasireotid intramuskulárne a 72 bol pasireotid podávaný subkutánne) v klinických skúšaniach fázy I, II a III. Najčastejšie nežiaduce reakcie (incidencia $\geq 1/10$) zo združených údajov o bezpečnosti zo skúšaní fázy III štúdií C2305 a C2402 boli (v klesajúcom poradí): hnačka (najčastejšia v štúdií C2305), cholelitiáza, hyperglykémia (najčastejšia v štúdií C2402) a diabetes mellitus. Nežiaduce reakcie stupňa 3 a 4 podľa CTC boli najčastejšie spojené s hyperglykémiou.

Cushingova choroba

V rámci Cushingovej choroby sa hodnotenie bezpečnosti intramuskulárnej formy uskutočnilo na súbore 150 pacientov, ktorým bol pasireotid podávaný v klinickom skúšaní fázy III G2304 (medián trvania expozície: 57 týždňov). Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 do skupín so začiatkovou dávkou 10 mg alebo 30 mg pasireotidu, s možnosťou vzostupnej titrácie na maximálnu dávku 40 mg každých 28 dní. Najčastejšie nežiaduce reakcie (incidencia $\geq 1/10$) z klinického skúšania fázy III G2304 boli hyperglykémia, hnačka, cholelitiáza a diabetes mellitus. Frekvencia a závažnosť nežiaducich reakcií boli vyššie pri vyššej počiatkovej dávke 30 mg, čo však nebolo jednotné pre všetky nežiaduce reakcie.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v Tabuľke 1 zahŕňajú udalosti nahlásené v pivotných štúdiách s intramuskulárnou formou podania u pacientov s akromegáliou a Cushingovou chorobou. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa primárnej triedy orgánových systémov MedDRA. V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie. V rámci každej frekvenčnej skupiny sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu výskytu).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie podľa preferovaného termínu pre pasireotid podávaný intramuskulárne

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		Anémia		
Poruchy endokrinného systému		Insuficiencia nadobličiek*		
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperglykémia, diabetes mellitus	Diabetes mellitus 2. typu, porucha glukózovej tolerancie, znížená chuť do jedla		Diabetická ketoacidóza
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy, závrat		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Sínusová bradykardia*, predĺženie QT		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, nevoľnosť, bolesť brucha*	Abdominálna distenzia, vracanie		Steatorea Zmena sfarbenia stolice

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy pečene a žľových ciest	Cholelitiáza	Cholecystitída*, cholestáza		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alopécia, pruritus		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava*	Reakcie v mieste podania injekcie*		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšený glykovaný hemoglobín, zvýšená alaníntransamináza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená gamaglutamyltransferáza, zvýšená glukóza v krvi, zvýšená kreatínfosfokináza v krvi, zvýšená lipáza	Zvýšená amyláza, predĺžený protrombínový čas	
* Zoskupené termíny: Insuficiencia nadobličiek zahŕňa insuficienciu nadobličiek a znížený kortizol v krvi. Sínusová bradykardia zahŕňa bradykardiu a sínusovú bradykardiu. Bolesť brucha zahŕňa bolesť brucha a bolesť v hornej časti brucha. Reakcia v mieste podania injekcie zahŕňa bolesť v mieste podania injekcie, stvrdnutie v mieste podania injekcie, nepríjemné pocity v mieste podania injekcie, podliatinu v mieste podania injekcie, svrbenie v mieste podania injekcie, reakciu v mieste podania injekcie, precitlivosť v mieste podania injekcie a opuch v mieste podania injekcie. Cholecystitída zahŕňa akútnu cholecystitídu a chronickú cholecystitídu. Únava zahŕňa únavu a asténiu.				

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Poruchy metabolizmu glukózy

Akromegália

U pacientov s akromegáliou bola najčastejšie hlásenou laboratórnou odchýlkou stupňa 3/4 v dvoch klinických skúšaní fázy III zvýšená hladina glukózy nalačno. V klinickom skúšaní C2305 bolo hlásené zvýšenie hladiny glukózy nalačno 3. stupňa u 9,7 % pacientov s akromegáliou, ktorým bol intramuskulárne podávaný pasireotid a u 0,6 % pacientov s akromegáliou, ktorým bol intramuskulárne podávaný oktreotid a zvýšenie hladiny glukózy nalačno 4. stupňa u 0,6 % pacientov s akromegáliou, ktorým bol intramuskulárne podávaný pasireotid a u 0 % pacientov s akromegáliou, ktorým bol intramuskulárne podávaný oktreotid. V klinickom skúšaní C2402 bolo hlásené zvýšenie hladiny glukózy nalačno 3. stupňa u 14,3 % pacientov s akromegáliou, ktorým bol intramuskulárne podávaný pasireotid 40 mg a u 17,7 % pacientov s akromegáliou, ktorým bol intramuskulárne podávaný pasireotid 60 mg a u žiadneho pacienta zo skupiny s aktívnou kontrolou. Zaznamenali sa dva naliehavé prípady spojené s hyperglykemiou (diabetická ketoacidóza a diabetická hyperglykemická kóma) a to po zvýšení dávky pasireotidu na 60 mg u predtým neliečených pacientov; jeden pacient s neliečenou hyperglykemiou a HbA_{1c} > 8 % pred prvým podaním pasireotidu a ďalší pacient s neliečenou hyperglykemiou a hodnotou glukózy na lačno 359 mg/dl. V oboch klinických skúšaní stredná hladina FPG a HbA_{1c} dosiahli maximum v priebehu prvých troch mesiacov liečby pasireotideom podávaným intramuskulárne. U doteraz neliečených pacientov (klinické skúšanie C2305), bol vo väčšine časových bodov stredný absolútny nárast FPG a HbA_{1c} podobný u všetkých pacientov liečených pasireotidom podávaným intramuskulárne, a to bez ohľadu na vstupné hodnoty.

Stupeň a frekvencia hyperglykémie pozorované v dvoch pivotných štúdiách u pacientov s akromegáliou boli vyššie pri intramuskulárnom podávaní Signiforu ako pri aktívnej kontrole (intramuskulárne podávaný oktreotid alebo hlboká subkutánna injekcia lanreotidu). V súhrnnej analýze dvoch pivotných štúdií bol celkový výskyt nežiaducich účinkov spojených s hyperglykemiou

pri intramuskulárnom podávaní Signiforu 58,6 % (všetky stupne) a 9,9 % (3. a 4. stupeň CTC - všeobecných kritérií toxicity), v porovnaní s aktívnou kontrolou s hodnotami 18,0 % (všetky stupne) a 1,1 % (3. a 4. stupeň CTC). V pivotnej štúdii s pacientmi nedostatočne kontrolovanými iným analógom somatostatínu bolo percento pacientov, ktorí predtým neboli liečení antidiabetickými liekmi a v priebehu klinického skúšania vyžadovali začiatok antidiabetickej liečby, v skupine so Signiforom 40 mg 17,5 % a v skupine so Signiforom 60 mg 16,1 %, v porovnaní so skupinou s aktívnou kontrolou, kde to bolo 1,5 %; v pivotnej štúdii s pacientmi, ktorí predtým nedostávali žiadnu liečbu, bolo percento pacientov v skupine so Signiforom vyžadujúcich v priebehu klinického skúšania začiatok antidiabetickej liečby 36 %, v porovnaní so skupinou s aktívnou kontrolou, kde to bolo 4,4 %.

Cushingova choroba

U pacientov s Cushingovou chorobou bola v klinickom skúšaní fázy III G2304 najčastejšie hlásenou laboratórnou odchýlkou 3. stupňa CTC (všeobecných kritérií toxicity) zvýšená hladina glukózy v plazme nalačno (14,7% pacientov); neboli hlásené žiadne prípady 4. stupňa. Priemerné zvýšenia HbA_{1c} boli menej výrazné u pacientov s normálnou glykémiou pri vstupe do štúdie v porovnaní s pacientmi s pre-diabetom alebo s pacientmi s diabetom. Priemerné koncentrácie glukózy v plazme nalačno sa často zvýšili v priebehu prvého mesiaca liečby, pričom v nasledujúcich mesiacoch sa pozoroval pokles a stabilizácia. Zvýšenie hladín glukózy v plazme nalačno a HbA_{1c} bolo úmerné dávke a hodnoty spravidla klesali po vysadení intramuskulárne podávaného pasireotidu, ale zostávali vyššie ako východiskové hodnoty. Celkový výskyt nežiaducich účinkov spojených s hyperglykémiou bol 75,3% (všetky stupne) a 22,7% (3. stupeň CTC). Hyperglykémia a diabetes mellitus ako nežiaduce reakcie viedli u troch (2,0 %), respektíve štyroch (2,7 %) pacientov k ukončeniu účasti v klinickom skúšaní.

Zvýšená hladina plazmovej glukózy nalačno a HbA_{1c} pozorované pri liečbe pasireotidom podávaným intramuskulárne sú po ukončení liečby reverzibilné.

U pacientov liečených Signiforom sa odporúča sledovanie hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Pri Signifore boli často hlásené poruchy gastrointestinálneho traktu. Tieto reakcie boli obvyčajne nízkeho stupňa, nevyžadovali liečbu a pri pokračovaní v liečbe ustupovali. U pacientov s akromegáliou boli poruchy gastrointestinálneho traktu menej časté u nedostatočne kontrolovaných pacientov ako u dovtedy neliečených pacientov.

Reakcie v mieste podania

V klinických skúšaniach fázy III bola väčšina reakcií spojených s miestom podania injekcie (napr. bolesť v mieste podania injekcie, nepríjemné pocity v mieste podania injekcie) 1. alebo 2. stupňa závažnosti. Výskyt týchto príhod bol najčastejší v prvých 3 mesiacoch liečby. V klinických skúšaniach akromegálie boli tieto udalosti porovnateľné medzi skupinou pacientov liečených pasireotidom podávaným intramuskulárne a skupinou pacientov liečených oktreotidom podávaným intramuskulárne a boli menej časté u nedostatočne kontrolovaných pacientov ako u dovtedy neliečených pacientov.

Predĺženie QT

V klinickom skúšaní akromegálie C2305 bolo percento pacientov s čerstvo sa vyskytujúcimi významnými intervalmi QT/QTc porovnateľné v skupine pacientov s pasireotidom podávaným intramuskulárne a v skupine pacientov s oktreotidom podávaným intramuskulárne až do skríženia, s niekoľkými dôležitými krajnými hodnotami. Hodnota QTcF > 480 ms bola hlásená u 3 pacientov v skupine s pasireotidom podávaným intramuskulárne v porovnaní s 2 pacientmi v skupine s oktreotidom podávaným intramuskulárne a hodnota QTcF > 60 ms predĺžená od začiatku liečby bola hlásená u 2 pacientov v skupine s pasireotidom podávaným intramuskulárne v porovnaní s 1 pacientom v skupine s oktreotidom podávaným intramuskulárne. V klinickom skúšaní C2402 bola jedinou významnou krajinou hodnotou QTcF hodnota > 480 ms u 1 pacienta v skupine s pasireotidom 40 mg podávaným intramuskulárne. V klinickom skúšaní Cushingovej choroby G2304 bola u 2 pacientov hlásená hodnota QTcF > 480 ms. U žiadneho pacienta sa v pivotných štúdiách nevyskytla hodnota QTcF > 500 ms.

Pečeňové enzýmy

Prechodné zvýšenia pečeňových enzýmov boli hlásené pri používaní analógov somatostatínu a pozorovali sa aj u zdravých jedincov a pacientov používajúcich pasireotid v klinických skúšaniach. Zvýšenia boli väčšinou asymptomatické, nízkeho stupňa a pri pokračujúcej liečbe boli reverzibilné. Pozorovalo sa niekoľko prípadov súčasného zvýšenia ALT na viac ako 3 x ULN a bilirubínu na viac ako 2 x ULN pri subkutánnom podaní, nie však u pacientov liečených pasireotidom podávaným intramuskulárne. Všetky zaznamenané prípady súbežných zvýšení sa zistili počas desiatich dní od začatia liečby. Všetci pacienti sa zotavili bez klinických následkov a výsledky testov funkcie pečene sa po ukončení liečby vrátili na východiskové hodnoty.

Pred liečbou a počas liečby Signiforom sa odporúča podľa klinickej potreby sledovať pečeňové enzýmy (pozri časť 4.4).

Pankreatické enzýmy

U pacientov používajúcich pasireotid v klinických skúšaniach sa pozorovali asymptomatické zvýšenia lipázy a amylázy. Zvýšenia boli väčšinou nízkeho stupňa a pri pokračujúcej liečbe boli reverzibilné. Pankreatitída je potenciálnou nežiaducou reakciou spojenou s používaním analógov somatostatínu v dôsledku súvislosti medzi cholelitiázou a akútnou pankreatitídou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa odporúča začať s vhodnou podpornou liečbou, ktorú si vyžaduje klinický stav pacienta, až do vymiznutia symptómov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormóny hypofýzy a hypotalamu a analógy, somatostatín a analógy, ATC kód: H01CB05

Mechanizmus účinku

Pasireotid je cyklohexapeptid, analóg somatostatínu na injekčné podanie. Tak ako prirodzené peptidové hormóny somatostatín-14 a somatostatín-28 (tiež známe ako faktor inhibujúci uvoľňovanie somatotropínu [SRIF]) a iné analógy somatostatínu, farmakologická aktivita pasireotidu sa zakladá na väzbe na receptory somatostatínu. U človeka je známych päť podtypov receptorov somatostatínu: hsst1, 2, 3, 4 a 5. Tieto podtypy receptorov sa v normálnych fyziologických podmienkach nachádzajú v rôznych tkanivách. Analógy somatostatínu sa viažu na receptory hsst rôznou intenzitou (pozri Tabuľku 2). Pasireotid sa s vysokou afinitou viaže na štyri z piatich hsst.

Tabuľka 2 Väzbové afinity somatostatínu (SRIF-14), pasireotidu, oktreotidu a lanreotidu k piatim podtypom receptora somatostatínu u človeka (hsst1-5)

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

Výsledky sú uvedené ako priemer±SEM hodnôt IC₅₀ vyjadrených v nmol/l.

Farmakodynamické účinky

Receptory somatostatínu sú prítomné v mnohých tkanivách, najmä v neuroendokrinných nádoroch, v ktorých sa nadmerne vylučujú hormóny, vrátane GH pri akromegálii a ACTH pri Cushingovej chorobe.

Štúdie *in vitro* ukázali, že bunky kortikotropných nádorov od pacientov s Cushingovou chorobou vykazujú vysoký výskyt hsst5, zatiaľ čo ostatné podtypy receptorov sú buď neprítomné, alebo prítomné v menšej miere. Pasireotid sa viaže na a aktivuje štyri z piatich hsst, najmä hsst5, v kortikotropných adenómoch produkujúcich ACTH, čím inhibuje sekréciu ACTH.

Vzhľadom na svoj široký profil väzby na receptory somatostatínu má pasireotid potenciál na stimuláciu podtypov hsst2 a hsst5 receptorov, dôležitých na inhibíciu sekrécie GH a IGF-1, a preto môže byť účinný pri liečbe akromegálie.

Metabolizmus glukózy

V randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní zameranom na zistenie mechanizmu, uskutočnenom so zdravými dobrovoľníkmi, rozvoj hyperglykémie u pacientov s pasireotidom podávaným subkutánne v dávkach 0,6 a 0,9 mg dvakrát denne súvisel s poklesom inzulínovej sekrécie, ako aj inkretínových hormónov (t.j. glukagónu podobného peptidu-1 [GLP-1] a glukózo-dependentného inzulínotropného polypeptidu [GIP]). Pasireotid nemal vplyv na citlivosť na inzulín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť pasireotidu podávaného intramuskulárne bola dokázaná vo dvoch multicentrických klinických skúšaní fázy III u pacientov s akromegáliou a v jednom multicentrickom klinickom skúšaní fázy III u pacientov s Cushingovou chorobou.

Klinické skúšanie akromegálie C2402, nedostatočne kontrolovaní pacienti

C2402 bolo multicentrické, randomizované klinické skúšanie v troch paralelných liečebných skupinách fázy III, zamerané na porovnanie dvojito zaslepeného použitia pasireotidu 40 mg a 60 mg podávaného intramuskulárne a otvoreného použitia oktreotidu 30 mg podávaného intramuskulárne alebo hlbokkej subkutánnej injekcie lanreotidu 120 mg u pacientov s nedostatočne kontrolovanou akromegáliou. Celkovo 198 pacientov bolo randomizovaných na podávanie pasireotidu 40 mg podávaného intramuskulárne (n = 65), pasireotidu 60 mg podávaného intramuskulárne (n = 65) alebo na aktívnu kontrolu (n = 68). Liečených bolo 192 pacientov. Celkovo 181 pacientov dokončilo hlavnú fázu (24 týždňov) klinického skúšania.

Nedostatočne kontrolovaní pacienti v klinickom skúšaní C2402 sú definovaní ako pacienti so strednou GH koncentráciou 5-bodového profilu v priebehu 2-hodinového obdobia > 2,5 µg/l a s hodnotami IGF-1 > 1,3 × ULN upravenými podľa pohlavia a veku. Pacienti mali byť liečení maximálnymi indikovanými dávkami oktreotidu (30 mg) podávaného intramuskulárne alebo hlbokou subkutánnou injekciou lanreotidu (120 mg) najmenej 6 mesiacov pred randomizáciou. Tri štvrtiny pacientov boli v minulosti liečené oktreotidom podávaným intramuskulárne a jedna štvrtina hlbokou subkutánnou injekciou lanreotidu. Takmer polovica pacientov podstúpila ďalšiu liečbu akromegálie v minulosti, ktorá bola odlišná od liečby analógmi somatostatínu. Dve tretiny všetkých pacientov podstúpili

v minulosti operáciu. Vstupné stredné hodnoty GH boli 17,6 µg/l v skupine s dávkou 40 mg; 12,1 µg/l v skupine s dávkou 60 mg a 9,5 µg/l v skupine s aktívnou kontrolou. Stredné vstupné hodnoty IGF-1 boli 2,6 v skupine s dávkou 40 mg, 2,8 v skupine s dávkou 60 mg a 2,9 x ULN v skupine s aktívnou kontrolou.

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti mal osobitne porovnávať percento pacientov dosahujúcich biochemickú kontrolu (definovanú ako stredná hodnota GH < 2,5 µg/l a normalizáciu hodnoty IGF-1 upravenú podľa pohlavia a veku) v 24. týždni s pasireotidom 40 mg alebo 60 mg podávaným intramuskulárne a pokračujúcu liečbu s aktívnou kontrolou (oktreotid 30 mg podávaný intramuskulárne alebo hlboká subkutánna injekcia lanreotidu 120 mg). Klinické skúšanie dosiahlo svoj primárny koncový ukazovateľ účinnosti pre obidve dávky pasireotidu podávaného intramuskulárne. Percento pacientov dosahujúcich biochemickú kontrolu bolo 15,4 % (p-hodnota = 0,0006) u pasireotidu 40 mg podávaného intramuskulárne a 20,0 % (p-hodnota < 0,0001) u pasireotidu 60 mg podávaného intramuskulárne v 24. týždni, v porovnaní s nulovým počtom v skupine pacientov s aktívnou kontrolou (tabuľka 3).

Tabuľka 3 Kľúčové výsledky v 24. týždni (klinické skúšanie C2402)

	Signifor podávaný intramuskulárne 40 mg N = 65 n (%), p hodnota	Signifor podávaný intramuskulárne 60 mg N = 65 n (%), p hodnota	Aktívna kontrola N = 68 n (%)
GH < 2,5 µg/l a normalizované IGF-1*	10 (15,4 %), p = 0,0006	13 (20,0 %), p < 0,0001	0 (0 %)
Normalizácia 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 %)

* Primárny koncový ukazovateľ (pacienti s IGF-1 < nižšia hranica normálu (LLN) neboli považovaní za "respondentov").

U pacientov liečených pasireotidom podávaným intramuskulárne, u ktorých bolo pozorované zníženie hladiny GH a IGF-1, sa tieto zmeny objavili v priebehu prvých 3 mesiacov liečby a udržali sa až do 24. týždňa.

Percento pacientov s redukciou objemu nádoru hypofýzy alebo bez zmeny jeho objemu v 24. týždni tvorilo 81,0 % u pasireotidu 40 mg podávaného intramuskulárne, 70,3 % u pasireotidu 60 mg podávaného intramuskulárne a 50,0 % u aktívnej kontroly. Okrem toho redukcii objemu nádoru o najmenej 25 % dosiahlo vyššie percento pacientov s pasireotidom podávaným intramuskulárne (18,5 % u pasireotidu 40 mg a 10,8 % u pasireotidu 60 mg) ako pacientov s aktívnym komparátorom (1,5 %).

Zdravia sa týkajúca kvalita života meraná podľa AcroQol preukázala štatisticky významné zlepšenie od vstupného vyšetrenia po 24. týždeň vo fyzikálnom skóre, psychologickom skóre zameranom na výzor a globálnom skóre u skupiny s dávkou 60 mg a vo fyzikálnom subskóre u skupiny s dávkou 40 mg. Zmeny u skupiny s oktreotidom podávaným intramuskulárne ani u skupiny s hlbokou subkutánnou injekciou lanreotidu neboli štatisticky významné. Zlepšenie pozorované do 24. týždňa medzi liečebnými skupinami tiež nebolo štatisticky významné.

Klinické skúšanie akromegálie C2305, pacienti bez predchádzajúcej lekárskej liečby

Multicentrické, randomizované, zaslepené klinické skúšanie fázy III sa uskutočnilo kvôli vyhodnoteniu bezpečnosti a účinnosti pasireotidu podávaného intramuskulárne v porovnaní s oktreotidom podávaným intramuskulárne dovtedy neliečeným pacientom s aktívnou akromegáliou. Randomizovaných a liečených bolo celkovo 358 pacientov. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 do jednej z dvoch liečebných skupín v každej z týchto dvoch vrstiev: 1) pacienti, ktorí podstúpili jednu alebo viac operácií hypofýzy, ale neboli medicínsky liečení alebo 2) *de novo* pacienti s adenómom hypofýzy viditeľným na MRI, ktorí odmietli operáciu hypofýzy alebo u ktorých bola operácia

hypofýzy kontraindikovaná.

Tieto dve liečebné skupiny boli dobre vyvážené z hľadiska vstupných demografických údajov a charakteristiky ochorenia. 59,7 % pacientov v skupine s pasireotidom podávaným intramuskulárne a 56% pacientov v skupine s oktreotidom podávaným intramuskulárne boli pacienti bez predchádzajúcej operácie hypofýzy (*de novo*).

Počiatková dávka bola u pasireotidu podávaného intramuskulárne 40 mg a u oktreotidu podávaného intramuskulárne bola 20 mg. Na základe rozhodnutia skúšajúceho lekára bolo povolené zvýšenie dávky po troch a šiestich mesiacoch liečby v prípade, ak biochemické ukazovatele vykazovali GH $\geq 2,5$ $\mu\text{g/l}$ a/alebo IGF-1 $> \text{ULN}$ (týkajúce sa sa veku a pohlavia). Najvyššia povolená dávka bola 60 mg u pasireotidu podávaného intramuskulárne a 30 mg u oktreotidu podávaného intramuskulárne.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo percento pacientov so zníženou strednou hladinou GH na $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ a normalizáciou IGF-1 na hodnoty v rámci normálu (týkajúce sa veku a pohlavia) v 12. mesiaci. Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bol splnený; percento pacientov dosahujúcich biochemickú kontrolu bolo 31,3% u pasireotidu podávaného intramuskulárne a 19,2 % u oktreotidu podávaného intramuskulárne, ktoré vyjadruje štatisticky významný lepší výsledok preferujúci pasireotid podávaný intramuskulárne (p hodnota = 0,007) (tabuľka 4).

Tabuľka 4 Kľúčové výsledky v 12. mesiaci – klinické skúšanie fázy III u pacientov s akromegáliou

	Pasireotid podávaný intramuskulárne n (%) N = 176	Oktreotid podávaný intramuskulárne n (%) N = 182	p-hodnota
GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ a normalizované IGF-1*	31,3 %	19,2 %	$p = 0,007$
GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ a IGF-1 $\leq \text{ULN}$	35,8 %	20,9 %	-
Normalizované IGF-1	38,6 %	23,6 %	$p = 0,002$
GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$	48,3 %	51,6 %	$p = 0,536$

* Primárny koncový ukazovateľ (pacienti s IGF-1 $<$ nižšia hranica normálu (LLN) neboli považovaní za "respondentov").

ULN = horná hranica normálu

Biochemickú kontrolu dosiahlo na začiatku klinického skúšania (t.j. v 3. mesiaci) vyššie percento pacientov v skupine s pasireotidom podávaným intramuskulárne (30,1 %) ako v skupine s oktreotidom podávaným intramuskulárne (21,4 %) a udržalo si ju pri všetkých nasledujúcich hodnoteniach v hlavnej fáze.

V 12. mesiaci bolo zmenšenie objemu nádoru porovnateľné v oboch liečebných skupinách a u pacientov s predchádzajúcou operáciou hypofýzy aj bez nej. Percento pacientov so zmenšeným objemom nádoru vyšším ako 20 % v 12. mesiaci bolo 80,8 % u pasireotidu podávaného intramuskulárne a 77,4 % u oktreotidu podávaného intramuskulárne.

Zdravia sa týkajúca kvalita života meraná podľa AcroQol preukázala v 12. mesiaci štatisticky významné zlepšenie vo fyzikálnom skóre, psychologickom skóre zameranom na výzor a globálnom skóre u oboch liečebných skupín. Stredné zlepšenie od vstupného vyšetrenia bolo vyššie u pasireotidu podávaného intramuskulárne ako u oktreotidu podávaného intramuskulárne a nebolo štatisticky významné.

Predĺžená fáza

Na konci hlavnej fázy mohli pacienti, ktorí podľa hodnotenia skúšajúceho lekára dosiahli biochemickú kontrolu alebo mali prospech z liečby, v liečbe pokračovať v predĺženej fáze s tým skúšaným liekom, na ktorý boli pôvodne randomizovaní.

V predĺženej fáze 74 pacientov ďalej dostávalo pasireotid podávaný intramuskulárne a 46 pacientov ďalej dostávalo liečbu oktreotidom podávaným intramuskulárne. V 25. mesiaci dosiahlo biochemickú kontrolu 48,6 % pacientov (36/74) v skupine s pasireotidom podávaným intramuskulárne a 45,7 % (21/46) pacientov v skupine s oktreotidom podávaným intramuskulárne. Percento pacientov, u ktorých bola stredná hodnota GH < 2,5 µg/l a normalizácia IGF-1 v tom istom čase, bolo v týchto dvoch liečebných skupinách porovnateľné.

V priebehu predĺženej fázy sa objem nádoru naďalej zmenšoval.

Skrížená fáza

Na konci hlavnej fázy bolo pacientom, ktorí nedostatočne reagovali na svoju začiatočnú liečbu, umožnené zmeniť liečbu. 81 pacientov bolo prestavených z oktreotidu podávaného intramuskulárne na pasireotid podávaný intramuskulárne a 38 pacientov bolo prestavených z pasireotidu podávaného intramuskulárne na oktreotid podávaný intramuskulárne.

Dvanásť mesiacov po skrížení percento pacientov s pasireotidom podávaným intramuskulárne dosahujúcich biochemickú kontrolu tvorilo 17,3 % (14/81) a percento pacientov s oktreotidom podávaným intramuskulárne dosahujúcich biochemickú kontrolu tvorilo 0 % (0/38). Percento pacientov dosahujúcich biochemickú kontrolu, vrátane pacientov s IGF-1 < LLN bolo 25,9 % v skupine s pasireotidom podávaným intramuskulárne a 0% v skupine s oktreotidom podávaným intramuskulárne.

Ďalšie zmenšenie objemu nádoru bolo v oboch liečebných skupinách pozorované v 12. mesiaci po skrížení a bolo vyššie u pacientov, ktorí boli prestavení na pasireotid podávaný intramuskulárne (-24,7 %), ako u pacientov, ktorí boli prestavení na oktreotid podávaný intramuskulárne (-17,9 %).

Klinické skúšanie Cushingovej choroby C2304

Účinnosť a bezpečnosť intramuskulárneho použitia pasireotidu bola hodnotená v multicentrickom klinickom skúšaní fázy III počas dvanásťmesačnej liečby u pacientov s pretrvávajúcou alebo recidivujúcou Cushingovou chorobou, alebo u pacientov *de novo*, u ktorých chirurgický zákrok nebol indikovaný alebo ktorí ho odmietli. Kritériá spôsobilosti zahŕňali hodnotu priemernej hladiny voľného kortizolu v moči (mUFC) v rozmedzí 1,5 až 5-násobku hornej hranice normálnej hodnoty (ULN) pri skríningu. Do klinického skúšania bolo zaradených 150 pacientov. Priemerný vek bol 35,8 roka a väčšina pacientov boli ženy (78,8%). Väčšina pacientov (82,0%) predtým podstúpila operáciu hypofýzy a priemerná hladina mUFC bola pri vstupnom vyšetrení 470 nmol/24h (ULN: 166,5 nmol/24h).

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 do liečebných skupín so začiatočnou dávkou 10 mg alebo 30 mg pasireotidu podávaného intramuskulárne každé 4 týždne. Po štyroch mesiacoch liečby pokračovali pacienti s mUFC ≤1,5xULN v skupine so zaslepenou dávkou, do ktorej boli randomizovaní, a pacientom s mUFC >1,5xULN sa dávka zaslepeným spôsobom zvýšila z 10 mg na 30 mg alebo z 30 mg na 40 mg, pokiaľ neexistovali žiadne bezpečnostné obavy. Dodatočné úpravy dávok (po maximálnu dávku 40 mg) boli možné v 7. a 9. mesiaci hlavnej fázy. Primárnym ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov v každej skupine, ktorí dosiahli priemerné 24-hodinové koncentrácie UFC ≤ULN po 7 mesiacoch liečby, nezávisle od predchádzajúceho zvýšenia dávky. Sekundárne ukazovatele zahŕňali zmeny oproti východiskovým hodnotám: 24-hodinového UFC, ACTH v plazme, sérových koncentrácií kortizolu a klinických prejavov a príznakov Cushingovej choroby. Všetky analýzy sa vyhodnocovali podľa randomizovaných dávkových skupín.

Výsledky

Klinické skúšanie splnilo primárny cieľ účinnosti v oboch dávkových skupinách (spodná hranica 95% IS pre mieru odpovede v každej liečebnej skupine >15%). V 7. mesiaci dosiahlo odpoveď pre mUFC 41,9% pacientov randomizovaných do skupiny so začiatočnou dávkou 10 mg a 40,8% pacientov randomizovaných do skupiny so začiatočnou dávkou 30 mg. Podiel pacientov, ktorí dosiahli buď mUFC ≤ULN alebo zníženie mUFC aspoň o 50% oproti východiskovým hodnotám bol 50,0% v skupine s dávkou 10 mg a 56,6% v skupine s dávkou 30 mg (pozri Tabuľku 5).

V oboch dávkových skupinách vyvolal Signifor pokles priemerného UFC po 1 mesiaci liečby, ktorý ďalej pretrvával. Poklesy sa ukázali aj v celkovej percentuálnej zmene priemeru a mediánu koncentrácií mUFC po 7. a 12. mesiaci oproti východiskovým hodnotám. V 7. a 12. mesiaci sa v každej dávkovej skupine pozorovali tiež poklesy koncentrácií kortizolu v sére a ACTH v plazme.

Tabuľka 5 Kľúčové výsledky – klinické skúšanie fázy III u pacientov s Cushingovou chorobou (forma na intramuskulárne podávanie)

	Pasireotid 10 mg N=74	Pasireotid 30 mg N=76
Percento pacientov s:		
mUFC $\leq$ ULN v 7. mesiaci (95% IS)*	41,9 (30,5, 53,9)	40,8 (29,7, 52,7)
mUFC $\leq$ ULN v 7. mesiaci bez predchádzajúceho zvýšenia dávky (95% IS)	28,4 (18,5, 40,1)	31,6 (21,4, 43,3)
mUFC $\leq$ ULN alebo $\geq$ 50% pokles v 7. mesiaci oproti vstupnému vyšetreniu (95% IS)	50,0 (38,1, 61,9)	56,6 (44,7, 67,9)
Medián (min, max) % zmeny mUFC v 7. mesiaci oproti vstupnému vyšetreniu	-47,9 (-94,2, 651,1)	-48,5 (-99,7, 181,7)
Medián (min, max) % zmeny mUFC v 12. mesiaci oproti vstupnému vyšetreniu	-52,5 (-96,9, 332,8)	-51,9 (-98,7, 422,3)

* primárny ukazovateľ používajúci posledné vykonané pozorovanie (LOCF, last observation carried forward)

mUFC: priemerná hladina kortizolu v moči; ULN: horná hranica normálnej hodnoty; IS: interval spoľahlivosti

V oboch dávkových skupinách bol v 7. mesiaci pozorovaný pokles systolického a diastolického tlaku krvi a telesnej hmotnosti. Celkové zníženie týchto ukazovateľov malo tendenciu byť vyššie u mUFC respondentov. Podobný trend bol zaznamenaný v 12. mesiaci.

V 7. mesiaci vykazovala väčšina pacientov buď zlepšenie alebo ustálenie prejavov Cushingovej choroby, ako napríklad hirsutizmus, strie, podliatiny a sila svalstva. Začervenanie tváre sa zlepšilo u 43,5% (47/108) pacientov, a viac než tretina pacientov vykazovala zlepšenie supraklavikulárneho tuku (34,3%) a dorzálného tuku (34,6%). Podobné výsledky boli pozorované v 12. mesiaci.

Kvalita života z pohľadu zdravia sa hodnotila prostredníctvom meraného parametra pre špecifické ochorenie hlásené pacientom (CushingQoL) a pomocou parametra všeobecnej kvality života (SF-12v2 Dotazník všeobecného zdravotného stavu). Zlepšenia boli pozorované v oboch dávkových skupinách pre CushingQoL a v súhrne zložiek duševného zdravia (MCS, Mental Component Summary) v SF-12v2, nie však v súhrne zložiek fyzického zdravia (PCS, Physical Component Summary) v SF-12v2. SF.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Signiforom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre akromegáliu a pituitárny gigantizmus, a pre Cushingovu chorobu závislú od hypofýzy, nadmernú tvorbu ACTH v hypofýze a hyperadrenokorticismus závislý od hypofýzy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pasireotid na intramuskulárne použitie je vyvinutý vo forme mikrosfér na predĺžené uvoľňovanie. Po jednorazovej injekcii vykazuje plazmatická koncentrácia pasireotidu počiatočné nárazové uvoľňovanie v deň injekcie, po ktorom nasleduje pokles koncentrácie od 2. dňa do 7. dňa, potom pomalý nárast na

maximálnu koncentráciu okolo 21. dňa a pomalú fázu poklesu počas nasledujúcich týždňov, súbežne s koncovou fázou degradácie polymérnej matrice liekovej formy.

Absorpcia

Relatívna biologická dostupnosť pasireotidu podávaného intramuskulárne oproti pasireotidu podávaného subkutánne je úplná. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na vyhodnotenie absolútnej biologickej dostupnosti pasireotidu u ľudí.

Distribúcia

U zdravých dobrovoľníkov sa intramuskulárne podaný pasireotid vo veľkej miere distribuuje s veľkým zdanlivým distribučným objemom ($V_z/F > 100$ litrov). Distribúcia medzi krvinkami a plazmou nezávisí od koncentrácie a ukazuje, že pasireotid sa primárne nachádza v plazme (91 %). Väzba na bielkoviny plazmy je stredne silná (88 %) a nezávisí od koncentrácie.

Podľa údajov *in vitro* sa pasireotid zdá byť substrátom efluxného transportéra P-gp (glykoproteínu P). Podľa údajov *in vitro* pasireotid nie je substrátom efluxného transportéra BCRP (proteínu rezistencie rakoviny prsníka), ani influxných transportérov OCT1 (transportéra organických kationov 1), OATP (polypeptidu transportujúceho organické anióny) 1B1, 1B3 alebo 2B1. Pri terapeutických hladinách pasireotid tiež nie je inhibítorom UGT1A1, OATP1B1 alebo 1B3, OAT1 alebo OAT3, OCT1 alebo OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 a BSEP.

Biotransformácia

Pasireotid je metabolicky vysoko stabilný a údaje *in vitro* ukazujú, že pasireotid nie je substrátom, inhibítorom ani induktorom CYP450. U zdravých dobrovoľníkov sa pasireotid nachádza prevažne v nezmenenej forme v plazme, moči a stolici.

Eliminácia

Pasireotid sa eliminuje hlavne pečenným klírensom (vylučovanie žľou), s malým príspevím obličiek. V štúdií ADME u ľudí sa $55,9 \pm 6,63$ % rádioaktívnej dávky subkutánne podaného pasireotidu našlo v priebehu prvých 10 dní po podaní, vrátane $48,3 \pm 8,16$ % rádioaktivity v stolici a $7,63 \pm 2,03$ % v moči.

Zdanlivý klírens (CL/F) pasireotidu podávaného intramuskulárne zdravým dobrovoľníkom je priemerne 4,5 – 8,5 litrov/h. Na základe populačných farmakokinetických (PK) analýz bol zdanlivý CL/F (pomer klírnsu kreatinínu a frakcie vstrebaného liečiva) približne 4,8 – 6,5 litra/h u pacientov s typickou Cushingovou chorobou a približne 5,6 – 8,2 litra/h u pacientov s akromegáliou.

Linearita a časová závislosť

Rovnovážny farmakokinetický stav pre pasireotid podávaný intramuskulárne sa dosahuje po troch mesiacoch. Po viacerých mesačných dávkach vykazuje pasireotid podávaný intramuskulárne každé 4 týždne približne dávke úmernú farmakokinetickú expozíciu v rozpätí dávok od 10 mg do 60 mg.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

U detí a dospievajúcich sa nevykonali žiadne štúdie.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Vylučovanie obličkami iba v malej miere prispieva k eliminácii pasireotidu u ľudí. V klinickej štúdií s jednorazovým subkutánnym podaním 900 µg pasireotidu pacientom s poruchou funkcie obličiek nemala porucha funkcie obličiek ľahkého, stredne ťažkého alebo ťažkého stupňa, alebo choroba obličiek v terminálnom štádiu (ESRD) významný vplyv na celkovú expozíciu pasireotidu v plazme.

Expozícia neviazanému pasireotidu v plazme ($AUC_{inf,u}$) bola zvýšená u osôb s poruchou funkcie obličiek (ľahká: 33 %, stredne ťažká: 25 %, ťažká: 99 %, ESRD: 143 %) v porovnaní s osobami v kontrolnej skupine.

Pacienti s poruchou funkciou pečene

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania s pasireotidom podávaným intramuskulárne u pacientov s poruchou funkcie pečene. V klinickom skúšaní s osobami s poruchou funkciou pečene pri jednorazovom subkutánnom podaní pasireotidu sa zistili štatisticky významné rozdiely u osôb so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (B a C podľa Childa-Pugha). U osôb so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene sa AUC_{inf} zvýšila o 60 % a 79 %, C_{max} sa zvýšila o 67 % a 69 % a CL/F sa znížil o 37 % a 44 %.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Pri analýze populačnej farmakokinetiky sa vek neukázal ako významná kovarianta.

Demografia

Populačné PK analýzy pasireotidu podávaného intramuskulárne naznačujú, že rasa nemá vplyv na PK parametre. PK expozícia preukázala miernu koreláciu s telesnou hmotnosťou v klinickom skúšaní s dovtedy neliečenými pacientmi, ale nie v klinickom skúšaní s nedostatočne kontrolovanými pacientmi. Ženy pacientky s akromegáliou mali v porovnaní s pacientmi mužmi vyššiu expozíciu s hodnotou 32 % v klinických skúšaniach s dovtedy neliečenými pacientmi a 51 % v klinických skúšaniach s nedostatočne kontrolovanými pacientmi; tieto rozdiely v expozícii neboli s ohľadom na údaje o účinnosti a bezpečnosti klinicky významné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje o bezpečnosti získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu zo štúdií uskutočnených s pasireotidom podávaným subkutánne neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Okrem toho sa uskutočnili štúdie zisťujúce znášanlivosť a toxicitu opakovaných dávok pasireotidu podávaného intramuskulárne. Väčšina nálezov zistených v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní bola reverzibilná a súvisela s farmakológiou pasireotidu. Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne prevyšujúce maximálnu expozíciu u ľudí, preto majú malý význam pre klinické použitie.

Subkutánne podaný pasireotid neovplyvňoval fertilitu samcov potkana, ale ako sa očakávalo pri farmakológii pasireotidu, u samíc sa vyskytli abnormálne cykly, chýbajúci cyklus a znížený počet žltých teliesok a implantačných miest. Toxicita pre embryá sa zaznamenala u potkanov a králikov pri dávkach, ktoré mali toxické účinky na matky, ale nezistil sa teratogénny potenciál. V pre- a postnatálnej štúdii u potkanov nemal pasireotid vplyv na priebeh pôrodu, ale spôsobil mierne spomalenie odlúčenia ušnice a zníženu telesnú hmotnosť potomstva.

Dostupné toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie pasireotidu do mlieka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

Poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50 – 60:40 – 50)

Poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50)

Disperzné prostredie

Sodná soľ karmelózy
Manitol
Poloxamér 188
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok: bledohnedá injekčná liekovka (sklenená) s gumenou zátkou (chlorobutylová guma), obsahujúca liečivo (pasireotid).

Disperzné prostredie: bezfarebná naplnená injekčná striekačka (sklenená) s prednou a piestovou zátkou (chlorobutylová guma), obsahujúca 2 ml disperzného prostredia.

Jednotlivé balenia (všetky sily): každé jednotlivé balenie obsahuje blistrovú podložku s jednou injekčnou súpravou (jedna injekčná liekovka a v osobitnej, nepriedušne uzavretej časti, jedna naplnená injekčná striekačka, jeden adaptér injekčnej liekovky a jedna bezpečnostná injekčná ihla).

Multibalenia (len pre sily 40 mg a 60 mg): každé multibalenie obsahuje 3 vnútorné škatuľky, pričom každá z nich obsahuje blistrovú podložku s jednou injekčnou súpravou (jedna injekčná liekovka a v osobitnej, nepriedušne uzavretej časti, jedna naplnená injekčná striekačka, jeden adaptér injekčnej liekovky a jedna bezpečnostná injekčná ihla).

Na trh nemusia byť uvedené všetky sily alebo veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri rekonštitúcii Signiforu sú dva kritické kroky. **Ak ich nedodržíte, môže to mať za následok nesprávne podanie injekcie.**

- **Injekčná súprava sa musí nechať ohriať na izbovú teplotu.** Vyberte injekčnú súpravu z chladničky a nechajte ju stáť pri izbovej teplote najmenej 30 minút pred rekonštitúciou, tento čas však nesmie presiahnuť 24 hodín.
- Po pridaní disperzného prostredia **mierne injekčnou liekovkou potriasajte** najmenej 30 sekúnd dovtedy, **kým nevznikne homogénna suspenzia.**

Injekčná súprava obsahuje:

- a jednu injekčnú liekovku obsahujúcu prášok
- b jednu naplnenú injekčnú striekačku obsahujúcu disperzné prostredie
- c jeden adaptér injekčnej liekovky na rekonštitúciu lieku
- d jednu bezpečnostnú injekčnú ihlu (20G x 1,5")

Dôkladne dodržiavajte nižšie uvedené pokyny, aby ste pred podaním hlbokkej intramuskulárnej injekcie zabezpečili riadnu rekonštitúciu prášku Signifor a disperzného prostredia na injekčnú suspenziu.

Suspensia Signifor sa musí pripravovať bezprostredne pred podaním injekcie.

Signifor má podávať iba zaškolený zdravotnícky pracovník.

Ak chcete Signifor pripraviť na hlbokú intramuskulárnu injekciu, dodržiavajte tieto pokyny:

1. Vyberte injekčnú súpravu Signifor z chladničky. **POZOR: Je dôležité, aby ste začali proces rekonštitúcie až potom, keď sa injekčná súprava ohreje na izbovú teplotu. Nechajte súpravu pred rekonštitúciou stáť najmenej 30 minút pri izbovej teplote, tento čas však nesmie presiahnuť 24 hodín.** Ak sa injekčná súprava nepoužije do 24 hodín, môže sa uložiť späť do chladničky.
2. Odstráňte z injekčnej liekovky plastový uzáver a očistite gumovú zátku injekčnej liekovky alkoholovým tampónom.
3. Odstráňte fóliu z viečka obalu adaptéra injekčnej striekačky, ale **NEVYBERAJTE** adaptér injekčnej liekovky z obalu.
4. Uchopte obal adaptéra injekčnej liekovky tak, aby bol adaptér umiestnený hore na injekčnej liekovke a stlačte ho úplne nadol tak, aby zapadol na miesto, čo sa potvrdí „cvaknutím“.
5. Odstráňte obal z adaptéra injekčnej liekovky tak, že ho nadvihnete priamo nahor.
6. Odstráňte viečko injekčnej striekačky naplnenej disperzným prostredím a **naskrutkujte** injekčnú striekačku na adaptér injekčnej liekovky.
7. Pomaly zatlačte piest celkom na doraz, aby sa všetko disperzné prostredie presunulo do injekčnej liekovky.
8. **POZOR: Podržte piest stlačený a mierne injekčnou liekovkou potriasajte najmenej 30 sekúnd, aby sa prášok úplne rozpustil. Ak sa prášok úplne nerozpustí, ešte raz mierne potriasajte asi 30 sekúnd.**
9. Obráťte injekčnú liekovku a injekčnú striekačku hore dnom, **pomaly** potiahnite piest späť a do injekčnej striekačky natiahnite celý obsah injekčnej liekovky.
10. Odskrutkujte injekčnú striekačku z adaptéra injekčnej liekovky.
11. Naskrutkujte bezpečnostnú injekčnú ihlu na injekčnú striekačku.
12. Ochranný kryt stiahnite z ihly. Aby ste zabránili sedimentácii, môžete injekčnou striekačkou jemne potriasť, čo pomôže zachovať homogénnu suspenziu. Jemne poklopkajte po injekčnej striekačke, aby ste odstránili všetky viditeľné bubliny a vytlačte ich z injekčnej striekačky. Rekonstituovaný Signifor je teraz pripravený na **okamžité** podanie.
13. Signifor sa môže podávať iba hlbokou intramuskulárnou injekciou. Očistite miesto podania injekcie alkoholovým tampónom. Zaved'te ihlu úplne do kože ľavého alebo pravého sedacieho svalu pod uhlom 90°. Pomaly potiahnite piest späť a ubezpečte sa, že ste neprepichli niektorú cievu (ak ste prepichli cievu, zaved'te ihlu do iného miesta). Pomaly stláčajte piest, až kým sa injekčná striekačka nevyprázdni. Vytiahnite ihlu z miesta podania injekcie a aktivujte bezpečnostný kryt.
14. Bezpečnostný kryt ihly aktivujte jedným z týchto dvoch spôsobov:
 - buď pritlačte odklápaciu časť bezpečnostného krytu na pevný povrch
 - alebo zatlačte odklápaciu časť prstom dopreduPočuteľné „cvaknutie“ potvrdí správnu aktiváciu. Injekčnú striekačku okamžite odhod'te do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Signifor 10 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
EU/1/12/753/016-017

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. apríl 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. november 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Signifor 0,3 mg injekčný roztok
pasireotid

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

1 ml injekčného roztoku obsahuje 0,3 mg pasireotidu (ako diaspartát pasireotidu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež manitol, kyselinu vínnu, hydroxid sodný a vodu na injekciu. Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

6 ampuliek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/753/001

6 ampuliek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Signifor 0,3 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Signifor 0,3 mg injekčný roztok
pasireotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml injekčného roztoku obsahuje 0,3 mg pasireotidu (ako diaspartát pasireotidu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež manitol, kyselinu vínnu, hydroxid sodný a vodu na injekciu. Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

6 ampuliek. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Signifor 0,3 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA (S BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Signifor 0,3 mg injekčný roztok
pasireotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml injekčného roztoku obsahuje 0,3 mg pasireotidu (ako diaspartát pasireotidu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež manitol, kyselinu vínnu, hydroxid sodný a vodu na injekciu. Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Multibalenie: 18 (3 balenia po 6) ampuliek.
Multibalenie: 30 (5 balení po 6) ampuliek.
Multibalenie: 60 (10 balení po 6) ampuliek.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Signifor 0,3 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK AMPULKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Signifor 0,3 mg injekcia
pasireotid
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Signifor 0,6 mg injekčný roztok
pasireotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml injekčného roztoku obsahuje 0,6 mg pasireotidu (ako diaspartát pasireotidu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež manitol, kyselinu vínnu, hydroxid sodný a vodu na injekciu. Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

6 ampuliek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/753/005

6 ampuliek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Signifor 0,6 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Signifor 0,6 mg injekčný roztok
pasireotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml injekčného roztoku obsahuje 0,6 mg pasireotidu (ako diaspartát pasireotidu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež manitol, kyselinu vínnu, hydroxid sodný a vodu na injekciu. Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

6 ampuliek. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Signifor 0,6 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA (S BLUE BOX)****1. NÁZOV LIEKU**

Signifor 0,6 mg injekčný roztok
pasireotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml injekčného roztoku obsahuje 0,6 mg pasireotidu (ako diaspartát pasireotidu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež manitol, kyselinu vínnu, hydroxid sodný a vodu na injekciu. Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Multibalenie: 18 (3 balenia po 6) ampuliek.

Multibalenie: 30 (5 balení po 6) ampuliek.

Multibalenie: 60 (10 balení po 6) ampuliek.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Signifor 0,6 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK AMPULKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Signifor 0,6 mg injekcia
pasireotid
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Signifor 0,9 mg injekčný roztok
pasireotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml injekčného roztoku obsahuje 0,9 mg pasireotidu (ako diaspartát pasireotidu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež manitol, kyselinu vínnu, hydroxid sodný a vodu na injekciu. Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

6 ampuliek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/753/009

6 ampuliek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Signifor 0,9 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Signifor 0,9 mg injekčný roztok
pasireotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml injekčného roztoku obsahuje 0,9 mg pasireotidu (ako diaspartát pasireotidu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež manitol, kyselinu vínnu, hydroxid sodný a vodu na injekciu. Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

6 ampuliek. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Signifor 0,9 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA (S BLUE BOX)****1. NÁZOV LIEKU**

Signifor 0,9 mg injekčný roztok
pasireotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml injekčného roztoku obsahuje 0,9 mg pasireotidu (ako diaspartát pasireotidu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje tiež manitol, kyselinu vínnu, hydroxid sodný a vodu na injekciu. Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Multibalenie: 18 (3 balenia po 6) ampuliek.
Multibalenie: 30 (5 balení po 6) ampuliek.
Multibalenie: 60 (10 balení po 6) ampuliek.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Signifor 0,9 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK AMPULKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Signifor 0,9 mg injekcia
pasireotid
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA****1. NÁZOV LIEKU**

Signifor 10 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
pasireotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 10 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež:

Prášok: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).

Disperzné prostredie: sodná soľ karmelózy, manitol, poloxamér 188, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu

1 injekčná liekovka s práškom

1 naplnená injekčná striekačka s 2 ml disperzného prostredia

1 bezpečnostná ihla

1 adaptér injekčnej liekovky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intramuskulárne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/753/018

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Signifor 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Signifor 10 mg prášok na injekciu
pasireotid
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

10 mg

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Disperzné prostredie na Signifor

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

2 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA****1. NÁZOV LIEKU**

Signifor 20 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
pasireotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 20 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje tiež:

Prášok: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).

Disperzné prostredie: sodná soľ karmelózy, manitol, poloxamér 188, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu

1 injekčná liekovka s práškom

1 naplnená injekčná striekačka s 2 ml disperzného prostredia

1 bezpečnostná ihla

1 adaptér injekčnej liekovky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intramuskulárne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/753/013

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Signifor 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Signifor 20 mg prášok na injekciu
pasireotid
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

20 mg

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Disperzné prostredie na Signifor

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

2 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA****1. NÁZOV LIEKU**

Signifor 30 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
pasireotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 30 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež:

Prášok: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).

Disperzné prostredie: sodná soľ karmelózy, manitol, poloxamér 188, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu

1 injekčná liekovka s práškom

1 naplnená injekčná striekačka s 2 ml disperzného prostredia

1 bezpečnostná ihla

1 adaptér injekčnej liekovky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intramuskulárne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/753/019

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Signifor 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Signifor 30 mg prášok na injekciu
pasireotid
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

30 mg

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Disperzné prostredie na Signifor

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

2 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA****1. NÁZOV LIEKU**

Signifor 40 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
pasireotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 40 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje tiež:

Prášok: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).

Disperzné prostredie: sodná soľ karmelózy, manitol, poloxamér 188, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu

1 injekčná liekovka s práškom

1 naplnená injekčná striekačka s 2 ml disperzného prostredia

1 bezpečnostná ihla

1 adaptér injekčnej liekovky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intramuskulárne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/753/014

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Signifor 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOX)****1. NÁZOV LIEKU**

Signifor 40 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
pasireotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 40 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje tiež:

Prášok: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).

Disperzné prostredie: sodná soľ karmelózy, manitol, poloxamér 188, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu

1 injekčná liekovka s práškom + 1 naplnená injekčná striekačka s 2 ml disperzného prostredia +
1 bezpečnostná ihla + 1 adaptér injekčnej liekovky.

Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intramuskulárne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/753/015

Multibalenie obsahujúce 3 vnútorné škatule

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Signifor 40 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA (S BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Signifor 40 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
pasireotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 40 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež:

Prášok: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).

Disperzné prostredie: sodná soľ karmelózy, manitol, poloxamér 188, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu

Multibalenie: 3 balenia s 1 injekčnou súpravou

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intramuskulárne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Skladujte v chladničke. Neskladujte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/753/015

Multibalenie obsahujúce 3 vnútorné škatule

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Signifor 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Signifor 40 mg prášok na injekciu
pasireotid
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

40 mg

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Disperzné prostredie na Signifor

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

2 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA****1. NÁZOV LIEKU**

Signifor 60 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
pasireotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 60 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež:

Prášok: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).

Disperzné prostredie: sodná soľ karmelózy, manitol, poloxamér 188, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu

1 injekčná liekovka s práškom

1 naplnená injekčná striekačka s 2 ml disperzného prostredia

1 bezpečnostná ihla

1 adaptér injekčnej liekovky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intramuskulárne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/753/016

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Signifor 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOX)****1. NÁZOV LIEKU**

Signifor 60 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
pasireotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 60 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež:

Prášok: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).

Disperzné prostredie: sodná soľ karmelózy, manitol, poloxamér 188, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu

1 injekčná liekovka s práškom + 1 naplnená injekčná striekačka s 2 ml disperzného prostredia +
1 bezpečnostná ihla + 1 adaptér injekčnej liekovky.

Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intramuskulárne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/753/017

Multibalenie obsahujúce 3 vnútorné škatule

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Signifor 60 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA (S BLUE BOX)****1. NÁZOV LIEKU**

Signifor 60 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
pasireotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 60 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež:

Prášok: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).

Disperzné prostredie: sodná soľ karmelózy, manitol, poloxamér 188, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu

Multibalenie: 3 balenia s 1 injekčnou súpravou

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intramuskulárne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Skladujte v chladničke. Neskladujte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/753/017

Multibalenie obsahujúce 3 vnútorné škatule

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Signifor 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Signifor 60 mg prášok na injekciu
pasireotid
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

60 mg

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Disperzné prostredie na Signifor

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

2 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Signifor 0,3 mg injekčný roztok
Signifor 0,6 mg injekčný roztok
Signifor 0,9 mg injekčný roztok
pasireotid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Signifor a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Signifor
3. Ako používať Signifor
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Signifor
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Signifor a na čo sa používa

Signifor je liek, ktorý obsahuje liečivo pasireotid. Používa sa na liečbu Cushingovej choroby u dospelých pacientov, u ktorých nie je možná chirurgická liečba alebo u ktorých chirurgická liečba zlyhala.

Cushingova choroba je spôsobená zväčšením hypofýzy (žľaza v spodnej časti mozgu), ktoré sa nazýva adenóm hypofýzy. Vyvoláva to v tele nadmernú tvorbu hormónu nazývaného adrenokortikotropný hormón (ACTH), ktorý ďalej spôsobuje nadmernú tvorbu ďalšieho hormónu nazývaného kortizol.

Ľudské telo prirodzene tvorí látku nazývanú somatostatín, ktorá obmedzuje tvorbu určitých hormónov vrátane ACTH. Pasireotid účinkuje veľmi podobne ako somatostatín. Signifor má preto schopnosť brániť tvorbe ACTH, čím pomáha potlačiť nadmernú tvorbu kortizolu a zmiernovať prejavy Cushingovej choroby.

Ak máte akékoľvek otázky o účinku Signiforu alebo o dôvodoch, prečo vám ho predpísali, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Signifor

Nepoužívajte Signifor

- ak ste alergický na pasireotid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte závažné ťažkosti s pečťou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Signifor, obráťte sa na svojho lekára, ak v súčasnosti máte alebo ste niekedy mali:

- ťažkosti s hladinou cukru v krvi, či už príliš vysokou (ako pri hyperglykémii/cukrovke), alebo príliš nízkou (hypoglykémia);

- ťažkosti so srdcom, napríklad nedávny srdcový infarkt, kongestívne zlyhávanie srdca (druh choroby srdca, pri ktorej srdce nedokáže prečerpávať dostatok krvi v tele), alebo náhlu a ťaživú bolesť na hrudi (obvykle sa prejavuje ako tlak, pocit ťažoby, napätie, zvieranie alebo bolesť v hrudníku);
- poruchy srdcového rytmu, napríklad nepravidelný tep srdca alebo abnormálny elektrický signál nazývaný „predĺženie intervalu QT“ alebo „predĺženie QT“;
- nízke hladiny draslíka alebo horčíka v krvi;
- žlčové kamene.

Počas liečby Signiforom

- Signifor tlmí nadmernú tvorbu kortizolu. Tlmenie môže byť príliš silné a môžete pociťovať príznaky alebo prejavy spojené s nedostatkom kortizolu, napríklad extrémnu slabosť, únavu, úbytok hmotnosti, nutkanie na vracanie, vracanie alebo nízky tlak krvi. Ak sa to stane, povedzte o tom okamžite svojmu lekárovi.
- Signifor môže spôsobiť zvýšenie hladiny cukru v krvi. Lekár možno bude chcieť sledovať vašu hladinu cukru v krvi a začne alebo upraví liečbu liekmi proti cukrovke.
- Signifor môže spomaliť tep srdca. Lekár možno bude chcieť sledovať váš tep pomocou prístroja, ktorý meria elektrickú aktivitu srdca („EKG“ alebo elektrokardiogram). Ak užívate lieky na liečbu choroby srdca, lekár možno bude musieť upraviť aj ich dávkovanie.
- lekár vám možno tiež bude chcieť pravidelne kontrolovať žľazník, pečeňové enzýmy a hormóny hypofýzy, pretože tento liek ich všetky môže ovplyvniť.

Deti a dospievajúci

Nedávajte tento liek deťom a dospievajúcim vo veku menej ako 18 rokov, pretože nie sú dostupné údaje pre túto vekovú skupinu.

Iné lieky a Signifor

Signifor môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých ďalších liekov. Ak užívate iné lieky v rovnakom čase ako Signifor (vrátane liekov, ktoré ste dostali bez lekárskeho predpisu), lekár možno bude musieť pozornejšie sledovať vaše srdce, alebo zmeniť dávku Signiforu alebo iných liekov. Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Povedzte svojmu lekárovi, najmä ak používate:

- lieky na liečbu nepravidelného tepu srdca, napríklad lieky obsahujúce disopyramid, prokaínamid, chinidín, sotalol, dofetilid, ibutilid, amiodarón alebo dronedarón;
- lieky na liečbu bakteriálnych infekcií (užívané vnútorne: klaritromycín, moxifloxacín; podávané injekčne: erytromycín, pentamidín);
- lieky na liečbu hubových infekcií (ketokonazol, okrem šampónu);
- lieky na liečbu niektorých duševných porúch (chlórpromazín, tioridazín, flufenazín, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadón);
- lieky na liečbu sennej nádchy a iných alergií (terfenadín, astemizol, mizolastín);
- lieky používané na prevenciu alebo liečbu malárie (chlorochín, halofantrín, lumefantrín);
- lieky na kontrolu krvného tlaku, napríklad:
 - betablokátory (metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol)
 - blokátory kalciových kanálov (bepridil, verapamil, diltiazem)
 - inhibítory cholinesterázy (rivastigmín, fyzostigmín);
- lieky na kontrolu rovnováhy elektrolytov (draslíka, horčíka) vo vašom tele.

Je zvlášť dôležité, aby ste spomenuli ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- cyklosporín (používa sa pri transplantácii orgánov na zníženie aktivity imunitného systému);
- lieky na liečbu hladín cukru v krvi, ktoré sú príliš vysoké (ako pri cukrovke), alebo príliš nízke (hypoglykémia), napríklad:
 - inzulín;
 - metformín, liraglutid, vildagliptín, nateglinid (lieky proti cukrovke).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať akýkoľvek liek.

- Nepoužívajte Signifor počas tehotenstva, pokiaľ to nie je jednoznačne potrebné. Ak ste alebo ak

- si myslíte, že môžete byť tehotná, je dôležité, aby ste to povedali svojmu lekárovi, ktorý sa s vami porozpráva o tom, či môžete používať Signifor počas tehotenstva.
- Počas používania Signiforu nedojčíte. Nie je známe, či sa Signifor vylučuje do materského mlieka.
 - Ak ste sexuálne aktívna žena, máte používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby. Opýtajte sa svojho lekára na potrebu antikoncepcie pred použitím tohto lieku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Signifor môže mať malý účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože niektoré z vedľajších účinkov, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť počas používania Signiforu, napríklad závraty, bolesť hlavy alebo únava, môžu zhoršiť vašu schopnosť bezpečne viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Dôležitá informácia o niektorých zložkách Signiforu

Signifor obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Signifor

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Tento liek sa dodáva v ampulke, t.j. malej sklenenej nádobke.

Koľko Signiforu používať

Odporúčaná dávka je jedna ampulka Signiforu 0,6 mg dvakrát denne. Používanie Signiforu každý deň v rovnakom čase vám pomôže zapamätať si, kedy máte použiť svoj liek. Keď ste začali liečbu, váš lekár možno tiež rozhodne, že vašu dávku zvýši na jednu ampulku Signiforu 0,9 mg dvakrát denne.

Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, lekár vám môže dočasne znížiť dávku o 0,3 mg v každej injekcii.

Ak máte pred začatím liečby Signiforom chorobu pečene, lekár možno bude chcieť začať vašu liečbu dávkou jednej ampulky Signiforu 0,3 mg dvakrát denne.

Dostupné sú ampulky Signiforu rôznych liekových síl (0,3 mg, 0,6 mg a 0,9 mg), aby presne zodpovedali dávke, ktorú vám predpísal lekár.

Lekár bude pravidelne kontrolovať, ako reagujete na liečbu Signiforom a rozhodne, aká dávka je pre vás najlepšia.

Ako používať Signifor

Váš lekár alebo zdravotná sestra vám dá pokyny, ako si podať injekciu Signiforu. Prečítajte si aj pokyny na konci tejto písomnej informácie pre používateľa. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

Signifor je určený na podkožné (subkutánne) použitie. Znamená to, že sa podáva injekciou cez krátku ihlu do tukového tkaniva tesne pod kožou. Stehná a brucho sú vhodné miesta na podanie podkožnej injekcie. Zvoľte si pri každej injekcii iné miesto ako pri predchádzajúcom podaní, aby ste zabránili bolestivosti a podráždeniu kože. Nepodávajte si injekcie ani v miestach, ktoré sú bolestivé alebo kde je koža podráždená.

Nepoužite Signifor, ak si všimnete, že roztok nie je číry alebo obsahuje pevné častice. Roztok nemá obsahovať viditeľné častice, má byť číry a bezfarebný.

Ako dlho používať Signifor

Signifor používajte tak dlho, ako vám povie váš lekár.

Ak použijete viac Signiforu, ako máte

Ak omylom použijete viac Signiforu, ako vám lekár predpísal, okamžite sa spojte so svojim lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom.

Ak zabudnete použiť Signifor

Nepodajte si dvojnásobnú dávku Signiforu, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak si zabudnete podať injekciu s dávkou Signiforu, jednoducho si podajte nasledujúcu dávku v plánovanom čase.

Ak prestanete používať Signifor

Ak prerušíte liečbu Signiforom, hladina kortizolu vám môže opäť stúpnuť a príznaky sa môžu vrátiť. Preto neprestávajte používať Signifor, pokiaľ vám to nepovie lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Zmenená hladina cukru v krvi. Môže sa u vás vyskytnúť nadmerný smäd, časté močenie, zvýšená chuť do jedenia spojená s úbytkom telesnej hmotnosti, únava, nevoľnosť, zvracanie a bolesť brucha.
- Žľčové kamene alebo súvisiace komplikácie. Môžete pociťovať horúčku, zimnicu, žltnutie kože/očí, náhlu bolesť chrbta alebo bolesť v pravej časti brucha.
- Mimoriadna únava.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Nízke hladiny kortizolu. Môže sa u vás vyskytnúť mimoriadna slabosť, únava, úbytok telesnej hmotnosti, nutkanie na vracanie, vracanie a nízky tlak krvi.
- Pomalý tep srdca.
- Nízky tlak krvi. Môžu sa u vás vyskytnúť závraty, omámenosť a závraty alebo mdloby pri vstávaní.
- Problémy s odtokom žlče (cholestáza). Môže sa u vás vyskytnúť zožltnutie kože, tmavý moč, svetlá stolica a svrbenie.
- Zápal žlčníka (cholecystitída).

K ďalším vedľajším účinkom Signiforu môžu patriť:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Hnačka
- Nutkanie na vracanie
- Bolesť žalúdka
- Bolesť v mieste podania injekcie

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Predĺžený interval QT (abnormálny elektrický signál v srdci, ktorý možno pozorovať v testoch)
- Strata chuti do jedenia
- Vracanie
- Bolesť hlavy
- Závraty
- Vypadávanie vlasov
- Svrbenie (pruritus)

- Bolesť svalov (myalgia)
- Bolesť kĺbov (artralgia)
- Abnormálne výsledky funkčných testov pečene
- Abnormálne výsledky funkčných testov podžalúdkovej žľazy
- Abnormálna zrážavosť krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Nízky počet červených krviniek (anémia)

Neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu výskytu)

- Zvýšená hladina ketolátok (skupina látok produkovaných v pečeni) v moči alebo krvi (diabetická ketoacidóza) ako komplikácia súvisiaca so zvýšenou hladinou cukru v krvi. Môžete cítiť ovocný voňavý dych, problémy s dýchaním a zmätenosť.
- Olejová alebo tuková stolica
- Zmena sfarbenia stolice

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Signifor

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku ampulky a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Signifor obsahuje

- Liečivo je pasireotid.
Signifor 0,3 mg: Jedna ampulka s 1 ml roztoku obsahuje 0,3 mg pasireotidu (ako diaspartát pasireotidu).
Signifor 0,6 mg: Jedna ampulka s 1 ml roztoku obsahuje 0,6 mg pasireotidu (ako diaspartát pasireotidu).
Signifor 0,9 mg: Jedna ampulka s 1 ml roztoku obsahuje 0,9 mg pasireotidu (ako diaspartát pasireotidu).
- Ďalšie zložky sú manitol, kyselina vínna, hydroxid sodný a voda na injekciu.

Ako vyzerá Signifor a obsah balenia

Injekčný roztok Signifor je číry, bezfarebný roztok v ampulke. Každá ampulka obsahuje 1 ml injekčného roztoku.

Signifor je dostupný v baleniach obsahujúcich 6 ampuliek alebo v multibaleniach obsahujúcich 18 (3 balenia po 6), 30 (5 balení po 6) alebo 60 (10 balení po 6) ampuliek.

Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky liekové sily alebo veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

NÁVOD NA POUŽITIE INJEKČNÉHO ROZTOKU SIGNIFOR

Tento liek sa dodáva v ampulke, t.j. malej sklenenej nádobke. Signifor sa má podávať pomocou sterilných jednorazových injekčných striekačiek a injekčných ihlích.

Váš lekár alebo zdravotná sestra vám dali pokyny, ako používať ampulky Signiforu. Napriek tomu si pred použitím ampulky pozorne prečítajte nasledujúce informácie. Ak si nie ste istý, ako si máte podať injekciu alebo ak máte akékoľvek otázky, požiadajte o pomoc svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Na prípravu injekcie možno použiť buď dve rôzne ihly na odobratie a podanie roztoku, alebo jednu krátku tenkú ihlu na obidva kroky. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám povie, ktorú metódu máte vzhľadom na miestnu klinickú prax použiť. Postupujte podľa ich pokynov.

Pri uchovávaní ampuliek Signiforu dodržujte podmienky uchovávania uvedené na škatuli.

Dôležité bezpečnostné informácie

Upozornenie: Uchovávať ampulky mimo dosahu detí.

Čo potrebujem

Na podanie injekcie budete potrebovať:

1. Jednu ampulku Signiforu
2. Tampóny napustené alkoholom alebo vhodnú náhradu
3. Jednu sterilnú injekčnú striekačku
4. Jednu dlhú hrubú tupú sterilnú ihlu na odobratie roztoku (váš lekár alebo zdravotná sestra vám povie, či je to potrebné)
5. Jednu krátku tenkú sterilnú ihlu
6. Nádobu na ostré predmety alebo inú pevnú uzavretú nádobu na odpad

Miesto vpichu

Miesto vpichu je miesto na tele, do ktorého si idete podať injekciu. Signifor je určený na podkožné použitie. Znamená to, že sa podáva krátkou ihlou do tukového tkaniva tesne pod kožou. Stehná a brucho sú vhodné miesta na podanie podkožnej injekcie. Zvoľte si pri každej injekcii iné miesto ako pri predchádzajúcom podaní, aby ste zabránili bolestivosti a podráždeniu kože. Nepodávajte si injekcie v miestach, ktoré sú bolestivé alebo kde je koža podráždená.

Ako začať

Keď ste pripravený podať si injekciu, dôsledne dodržujte nasledujúce kroky:

- Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou.
- Pri každom podaní injekcie použite nové jednorazové ihly a injekčné striekačky. Injekčné striekačky a ihly použite len raz. **Nikdy** nepoužite ihly a injekčné striekačky použité už niekým iným.
- Vyberte ampulku zo škatule.
- Skontrolujte ampulku. NEPOUŽITE ju, ak je poškodená alebo ak tekutina vyzerá zakalená alebo obsahuje častice. Vo všetkých uvedených prípadoch vráťte celé balenie do lekárne.

Na zníženie nepríjemného pocitu v mieste podania sa odporúča, aby mal roztok pred podaním izbovú teplotu.

Ampulky sa majú otvoriť bezprostredne pred podaním a každá nepoužitá časť má byť zlikvidovaná.

Skontrolujte dátum expirácie a dávku

Skontrolujte dátum expirácie uvedený na štítku ampulky (po „EXP“) a overte si, či ampulka obsahuje dávku, ktorú vám predpísal lekár.

NEPOUŽITE liek, ak exspiroval alebo ak je dávka nesprávna. V oboch prípadoch vráťte celé balenie do lekárne.

Ako si podať injekciu Signiforu



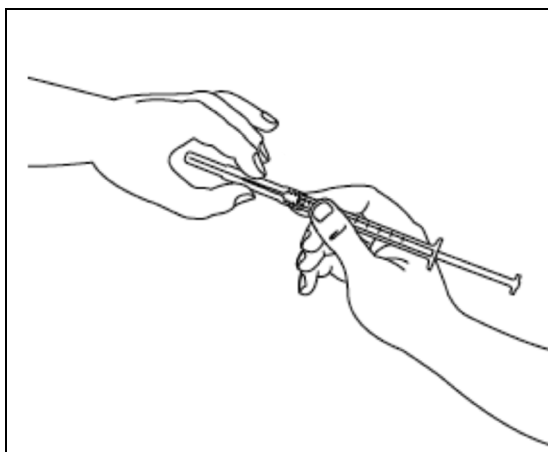
Krok 1:

Injekčný roztok Signifor je naplnený v odlamovacej ampulke. Farebná bodka na jej vrchnej časti vyznačuje umiestenie bodu zárezu na odlomenie, ktorý je na hrdle ampulky. Poklepte prstom na ampulku, aby bolo isté, že v jej vrchnej časti nebude žiadna tekutina, keď ampulku otvoríte.



Krok 2:

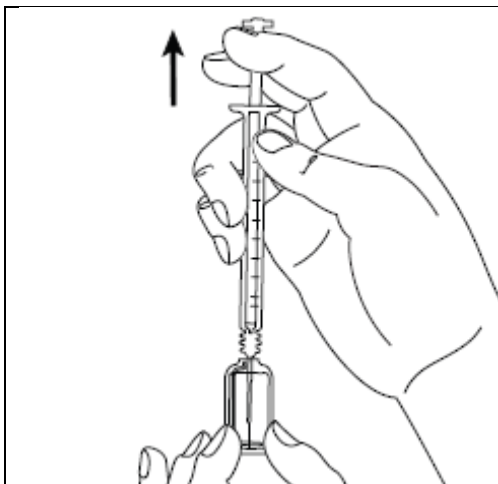
Odporúčaný postup: držte ampulku v zvislej polohe s farebnou bodkou obrátenou smerom od vás. Držte spodnú časť ampulky v jednej ruke. Spojte palce priložené nad hrdlom ampulky a pod ním a odlomte vrchnú časť ampulky v mieste zárezu. Po otvorení položte ampulku v zvislej polohe na čistú, rovnú plochu.



Krok 3:

Vezmite sterilnú injekčnú striekačku a pripevnite na ňu ihlu. Ak vám povedali, že máte použiť dve ihly, v tomto kroku použijete dlhú hrubú tupú ihlu.

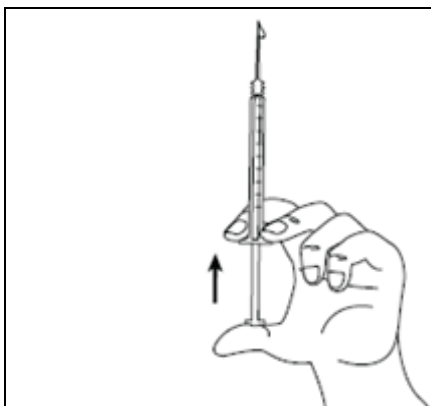
Skôr ako prejdete ku kroku 4, očistite miesto vpichu tampónom napusteným alkoholom.



Krok 4:

Stiahnite kryt z ihly. Zaved'te ihlu do ampulky a potiahnite piest, aby ste nabrali celý obsah ampulky do injekčnej striekačky.

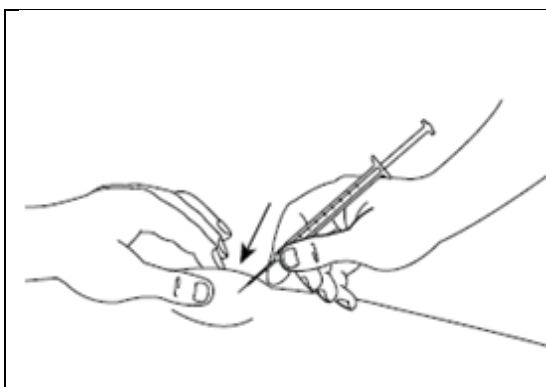
Ak vám povedali, že máte použiť dve ihly, teraz vymeňte dlhú ihlu za krátku.



Krok 5:

Držte injekčnú striekačku medzi dvoma prstami, s palcom na dolnej časti piestu. Poklepte prstami na injekčnú striekačku, aby ste odstránili vzduchové bubliny. Potlačte piest až do objavenia sa prvej kvapky na špičke ihly, aby ste sa uistili, že v injekčnej striekačke nie je vzduchová bublina.

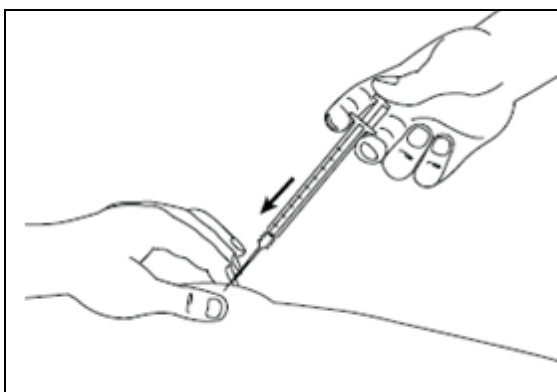
Ihlou sa ničoho nedotknite. Teraz ste pripravený podať si injekciu.



Krok 6:

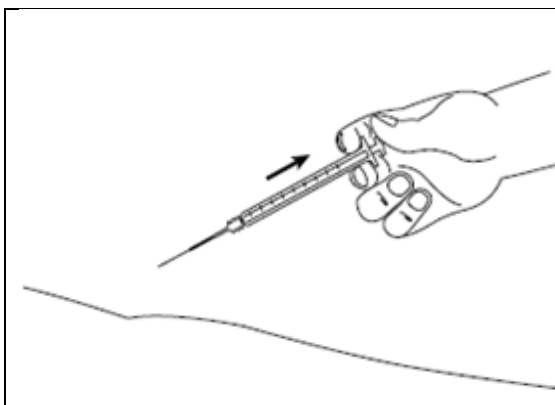
Jemne potiahnite kožu v mieste vpichu a ihlu pod uhlom približne 45 stupňov (ako je to znázornené na obrázku) zaved'te do miesta vpichu.

Potiahnite trochu piest, aby ste sa uistili, že ste neprepichli krvnú cievu. Ak v injekčnej striekačke uvidíte krv, najprv vytiahnite ihlu z kože, potom vymeňte krátku ihlu za novú a zaved'te ju do iného miesta vpichu.



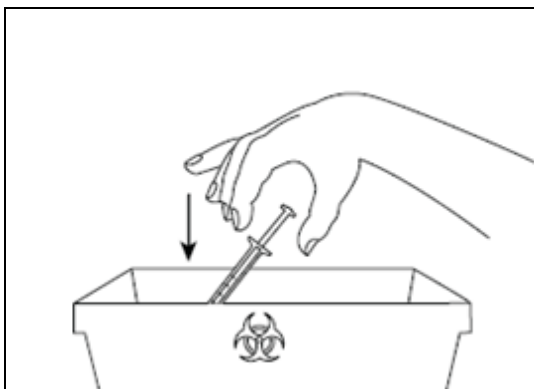
Krok 7:

Nad'alej pridržujte kožnú riasu a pomaly stláčajte piest nadol až na doraz, kým si podáte všetok roztok. Piest držte stlačený a striekačku nechajte 5 sekúnd na mieste.



Krok 8:

Pomaly uvoľníte kožnú riasu a opatrne vytiahnete ihlu. Nasadíte kryt späť na ihlu.



Krok 9:

Použitú injekčnú striekačku a ihlu ihneď zahodíte do nádoby na ostré predmety alebo inej pevnej uzavretej nádoby na odpad. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Písomná informácia pre používateľa

Signifor 10 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
Signifor 20 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
Signifor 30 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
Signifor 40 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
Signifor 60 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu
pasireotid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Signifor a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Signifor
3. Ako používať Signifor
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Signifor
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Signifor a na čo sa používa

Signifor je liek, ktorý obsahuje liečivo pasireotid. Používa sa na liečbu akromegálie u dospelých pacientov. Používa sa tiež na liečbu Cushingovej choroby u dospelých pacientov, u ktorých nie je možná chirurgická liečba alebo u ktorých chirurgická liečba zlyhala.

Akromegália

Akromegália je spôsobená typom nádoru, ktorý sa nazýva adenóm hypofýzy a vzniká v hypofýze (v spodnej časti mozgu). Adenóm núti telo k nadprodukcii hormónov, ktoré riadia rast tkanív, orgánov a kostí, čo má za následok nárast rozmerov kostí a tkanív, hlavne na rukách a nohách.

Signifor znižuje produkciu týchto hormónov a pravdepodobne aj veľkosť adenómu. V dôsledku toho redukuje príznaky akromegálie, ku ktorým patrí bolesť hlavy, zvýšené potenie, necitlivosť rúk a nôh, únava a bolesť kĺbov.

Cushingova choroba

Cushingova choroba je spôsobená zväčšením hypofýzy (žľaza v spodnej časti mozgu), ktoré sa nazýva adenóm hypofýzy. Vyvoláva to v tele nadmernú tvorbu hormónu nazývaného adrenokortikotropný hormón (ACTH), ktorý ďalej spôsobuje nadmernú tvorbu ďalšieho hormónu nazývaného kortizol.

Ľudské telo prirodzene tvorí látku nazývanú somatostatín, ktorá obmedzuje tvorbu určitých hormónov vrátane ACTH. Pasireotid účinkuje veľmi podobne ako somatostatín. Signifor má preto schopnosť brániť tvorbe ACTH, čím pomáha potlačiť nadmernú tvorbu kortizolu a zmiernovať príznaky Cushingovej choroby.

Ak máte akékoľvek otázky o účinku Signiforu alebo o dôvodoch, prečo vám ho predpísali, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Signifor

Nepoužívajte Signifor

- ak ste alergický na pasireotid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte závažné ťažkosti s pečeňou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Signifor, obráťte sa na svojho lekára, ak v súčasnosti máte alebo ste niekedy mali:

- ťažkosti s hladinou cukru v krvi, či už príliš vysokou (ako pri hyperglykémii/cukrovke), alebo príliš nízkou (hypoglykémia);
- ťažkosti so srdcom, napríklad nedávny srdcový infarkt, kongestívne zlyhávanie srdca (druh choroby srdca, pri ktorej srdce nedokáže prečerpávať dostatok krvi v tele), alebo náhlu a ťaživú bolesť na hrudi (obvykle sa prejavuje ako tlak, pocit ťažoby, napätie, zvieranie alebo bolesť v hrudníku);
- poruchy srdcového rytmu, napríklad nepravidelný tep srdca alebo abnormálny elektrický signál nazývaný „predĺženie intervalu QT“ alebo „predĺženie QT“;
- nízke hladiny draslíka alebo horčíka v krvi;
- žlčové kamene;
- alebo ak užívate antikoagulanciá (lieky používané na zníženie zrážavosti krvi), lekár bude sledovať ukazovatele zrážanlivosti vašej krvi a môže upravovať dávky vašich antikoagulancií.

Počas liečby Signiforom:

- Signifor môže spôsobiť zvýšenie hladiny cukru v krvi. Lekár možno bude chcieť sledovať vašu hladinu cukru v krvi a začne alebo upraví liečbu liekmi proti cukrovke.
- Signifor tlmí nadmernú tvorbu kortizolu. Tlmenie môže byť príliš silné a môžete pociťovať príznaky alebo prejavy spojené s nedostatkom kortizolu, napríklad extrémnu slabosť, únavu, úbytok hmotnosti, nutkanie na vracanie, vracanie alebo nízky tlak krvi. Ak sa to stane, povedzte o tom okamžite svojmu lekárovi.
- Signifor môže spomaliť tep srdca. Lekár možno bude chcieť sledovať váš tep pomocou prístroja, ktorý meria elektrickú aktivitu srdca („EKG“ alebo elektrokardiogram). Ak užívate lieky na liečbu choroby srdca, lekár možno bude musieť upraviť aj ich dávkovanie.
- lekár vám možno tiež bude chcieť pravidelne kontrolovať žľazník, pečeňové enzýmy a hormóny hypofýzy, pretože tento liek ich všetky môže ovplyvniť.

Deti a dospievajúci

Nedávajte tento liek deťom a dospievajúcim vo veku menej ako 18 rokov, pretože nie sú dostupné údaje pre túto vekovú skupinu.

Iné lieky a Signifor

Signifor môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých ďalších liekov. Ak užívate iné lieky v rovnakom čase ako Signifor (vrátane liekov, ktoré ste dostali bez lekárskeho predpisu), lekár možno bude musieť pozornejšie sledovať vaše srdce, alebo zmeniť dávku Signiforu alebo iných liekov. Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Povedzte svojmu lekárovi, najmä ak používate:

- lieky, ktoré sa používajú pri transplantácii orgánov na zníženie aktivity imunitného systému (cyklosporín);
- lieky na úpravu príliš vysokej (ako pri cukrovke) alebo príliš nízkej (hypoglykémia) hladiny cukru v krvi, ako napríklad:
 - inzulín
 - metformín, liraglutid, vildagliptín, nateglinid (lieky proti cukrovke);
- lieky na liečbu nepravidelného tepu srdca, napríklad lieky obsahujúce disopyramid, prokaínamid, chinidín, sotalol, dofetilid, ibutilid, amiodarón alebo dronedarón;
- lieky na liečbu bakteriálnych infekcií (užívané vnútorne: klaritromycín, moxifloxacín; podávané injekčne: erytromycín, pentamidín);
- lieky na liečbu hubových infekcií (ketokonazol, okrem šampónu);

- lieky na liečbu niektorých duševných porúch (chlórpromazín, tioridazín, flufenazín, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadón);
- lieky na liečbu sennej nádchy a iných alergií (terfenadín, astemizol, mizolastín);
- lieky používané na prevenciu alebo liečbu malárie (chlorochín, halofantrín, lumefantrín);
- lieky na kontrolu krvného tlaku, napríklad:
 - betablokátory (metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol)
 - blokátory kalciových kanálov (bepridil, verapamil, diltiazem)
 - inhibítory cholinesterázy (rivastigmín, fyzostigmín);
- lieky na kontrolu rovnováhy elektrolytov (draslíka, horčíka) vo vašom tele.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať akýkoľvek liek.

- Nepoužívajte Signifor počas tehotenstva, pokiaľ to nie je jednoznačne potrebné. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poradte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Ak dojdete, poradte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek, pretože nie je známe, či sa Signifor vylučuje do materského mlieka.
- Ak ste sexuálne aktívna žena, máte používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby. Opýtajte sa svojho lekára na potrebu antikoncepcie pred použitím tohto lieku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Signifor môže mať malý účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože niektoré z vedľajších účinkov, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť počas používania Signiforu, napríklad bolesť hlavy, závrat alebo únava, môžu zhoršiť vašu schopnosť bezpečne viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Dôležitá informácia o niektorých zložkách Signiforu

Signifor obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Signifor

Tento liek vám bude podávať zaškolený zdravotnícky pracovník.

Koľko Signiforu používať

Akromegália

Odporúčaná počiatočná dávka Signiforu pri akromegálii je 40 mg každé 4 týždne. Po začiatku liečby vám lekár môže prehodnotiť dávku. Môže to zahŕňať meranie hladiny vášho rastového hormónu alebo iných hormónov v krvi. Dávka Signiforu podávaná v každej injekcii sa môže zvýšiť alebo znížiť v závislosti od toho, aké sú výsledky liečby a ako sa cítite. Dávka nemá prekročiť 60 mg. Ak máte pred začatím liečby akromegálie Signiforom chorobu pečene, lekár možno bude chcieť začať vašu liečbu dávkou 20 mg.

Cushingova choroba

Zvyčajná počiatočná dávka Signiforu pri Cushingovej chorobe je 10 mg každé 4 týždne. Po začiatku liečby vám lekár môže upraviť dávku. Tento proces môže zahŕňať meranie hladiny kortizolu v krvi alebo v moči. Dávka Signiforu podávaná v každej injekcii sa môže zvýšiť alebo znížiť v závislosti od toho, aké sú výsledky a ako sa cítite. Dávka nemá prekročiť 40 mg.

Lekár bude pravidelne kontrolovať, ako reagujete na liečbu Signiforom a rozhodne, aká dávka je pre vás najlepšia.

Ako používať Signifor

Váš lekár alebo zdravotná sestra vám budú injekčne podávať Signifor. Ak máte nejaké otázky, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

Signifor je určený na intramuskulárne použitie. To znamená, že sa podáva injekčne, ihlou, do sedacieho svalu.

Ako dlho používať Signifor

Toto je dlhodobá liečba, ktorá môže trvať niekoľko rokov. Váš lekár bude pravidelne sledovať váš zdravotný stav, aby mohol zistiť, či má liečba želaný účinok. Vaša liečba Signiforom má trvať tak dlho, ako lekár povie, že je potrebné.

Ak prestanete používať Signifor

Ak liečbu Signiforom prerušíte, vaše príznaky sa môžu vrátiť. Preto neprestávajte používať Signifor, pokiaľ vám to nepovie lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Vysoká hladina cukru v krvi. Môže sa u vás vyskytnúť nadmerný smäd, časté močenie, zvýšená chuť do jedenia spojená s úbytkom telesnej hmotnosti, únava, nevoľnosť, zvracanie a bolesť brucha.
- Žľčové kamene alebo súvisiace komplikácie. Môžete pociťovať horúčku, zimnicu, žltnutie kože/očí, náhlu bolesť chrbta alebo bolesť v pravej časti brucha.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Nízke hladiny kortizolu. Môže sa u vás vyskytnúť mimoriadna slabosť, únava, úbytok telesnej hmotnosti, nutkanie na vracanie, vracanie a nízky tlak krvi.
- Pomalý tep srdca.
- Predĺžený QT interval (abnormálny elektrický signál vo vašom srdci, ktorý sa ukáže pri vyšetrení).
- Problémy s odtokom žlče (cholestáza). Môže sa u vás vyskytnúť zožltnutie kože, tmavý moč, svetlá stolica a svrbenie.
- Zápal žľčníka (cholecystitída).

K ďalším vedľajším účinkom Signiforu môžu patriť:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Hnačka
- Nevoľnosť
- Bolesť brucha
- Únava

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Únava, vyčerpanosť, bledá koža (prejavy nízkej hladiny červených krviniek)
- Strata chuti do jedla
- Bolesť hlavy
- Nadúvanie
- Vracanie
- Závrat
- Bolesť, nepríjemný pocit, svrbenie a opuch v mieste podania injekcie
- Zmeny vo výsledkoch funkčných testov pečene

- Abnormálne výsledky krvných testov (príznaky vysokej hladiny kreatínfosfokinázy, glykovaného hemoglobínu, lipázy v krvi)
- Vypadávanie vlasov

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí)

- Zmena vo výsledkoch krvných testov funkcie pankreasu (amyláza)
- Abnormality v zrážaní krvi

Neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu výskytu)

- Zvýšená hladina ketolátok (skupina látok produkovaných v pečeni) v moči alebo krvi (diabetická ketoacidóza) ako komplikácia súvisiaca so zvýšenou hladinou cukru v krvi. Môžete cítiť ovocný voňavý dych, problémy s dýchaním a zmätenosť.
- Olejová alebo tuková stolica
- Zmena sfarbenia stolice

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Signifor

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli, injekčnej liekovke a naplnenej striekačke po „EXP”. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Signifor obsahuje

- Liečivo je pasireotid.
Signifor 10 mg: každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).
Signifor 20 mg: každá injekčná liekovka obsahuje 20 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).
Signifor 30 mg: každá injekčná liekovka obsahuje 30 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).
Signifor 40 mg: každá injekčná liekovka obsahuje 40 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).
Signifor 60 mg: každá injekčná liekovka obsahuje 60 mg pasireotidu (ako pasireotid pamoát).
- Ďalšie zložky sú:
 - v prášku: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50 – 60:40 – 50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).
 - v disperznom prostredí: sodná soľ karmelózy, manitol, poloxamér 188, voda na injekciu.

Ako vyzerá Signifor a obsah balenia

Prášok Signifor je slabozltkastý až bledozltý prášok v injekčnej liekovke. Disperzné prostredie je číry, bezfarebný až bledozltý alebo bledohnedý roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

Signifor 10 mg je dostupný v jednotlivých baleniach obsahujúcich jednu injekčnú liekovku s práškom s 10 mg pasireotidu a jednu naplnenú injekčnú striekačku s 2 ml disperzného prostredia.

Signifor 20 mg je dostupný v jednotlivých baleniach obsahujúcich jednu injekčnú liekovku s práškom s 20 mg pasireotidu a jednu naplnenú injekčnú striekačku s 2 ml disperzného prostredia.

Signifor 30 mg je dostupný v jednotlivých baleniach obsahujúcich jednu injekčnú liekovku s práškom

s 30 mg pasireotidu a jednu naplnenú injekčnú striekačku s 2 ml disperzného prostredia.
Signifor 40 mg je dostupný v jednotlivých baleniach obsahujúcich jednu injekčnú liekovku s práškom so 40 mg pasireotidu a jednu naplnenú injekčnú striekačku s 2 ml disperzného prostredia.
Signifor 60 mg je dostupný v jednotlivých baleniach obsahujúcich jednu injekčnú liekovku s práškom so 60 mg pasireotidu a jednu naplnenú injekčnú striekačku s 2 ml disperzného prostredia.

Každé jednotlivé balenie obsahuje injekčnú liekovku a naplnenú injekčnú striekačku v nepriedušne uzavretom blistrovom balení s jedným adaptérom injekčnej liekovky a jednou bezpečnostnou injekčnou ihlou.

Signifor 40 mg a Signifor 60 mg sú tiež dostupné v multibaleníach obsahujúcich 3 jednotlivé balenia.

Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky liekové sily alebo veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Latvija

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

POKYNY NA POUŽITIE PRÁŠKU A DISPERZNÉHO PROSTREDIA NA INJEKČNÚ SUSPENZIU SIGNIFOR

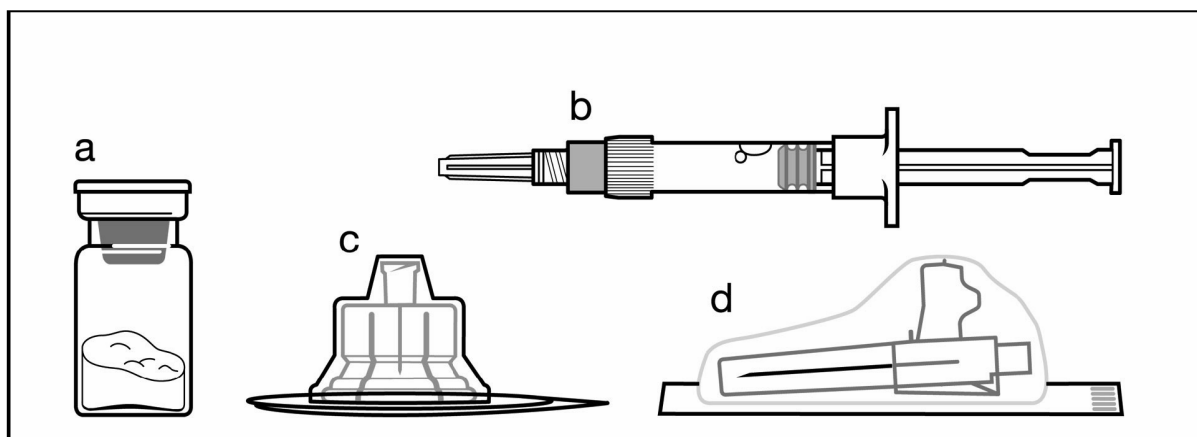
IBA NA POUŽITIE VO FORME HLBOKEJ INTRAMUSKULÁRNEJ INJEKCIE.

POZOR:

Pri rekonštitúcii Signiforu sú dva kritické kroky. Ak ich nedodržíte, môže to mať za následok nesprávne podanie injekcie.

- **Injekčná súprava sa musí nechať ohriať na izbovú teplotu.** Vyberte injekčnú súpravu z chladničky a nechajte ju stáť pri izbovej teplote najmenej 30 minút pred rekonštitúciou, tento čas však nesmie presiahnuť 24 hodín.
- Po pridaní disperzného prostredia **mierne injekčnou liekovkou potriasajte** najmenej 30 sekúnd dovtedy, **kým nevznikne homogénna suspenzia.**

Injekčná súprava obsahuje:



- a jednu injekčnú liekovku obsahujúcu prášok
- b jednu naplnenú injekčnú striekačku obsahujúcu disperzné prostredie
- c jeden adaptér injekčnej liekovky na rekonštitúciu lieku
- d jednu bezpečnostnú injekčnú ihlu na (20G x 1,5")

Dôkladne dodržiavajte nižšie uvedené pokyny, aby ste pred podaním hlbkej intramuskulárnej injekcie zabezpečili riadnu rekonštitúciu prášku Signifor a disperzného prostredia na injekčnú suspenziu.

Suspenzia Signifor sa musí pripravovať bezprostredne pred podaním injekcie.

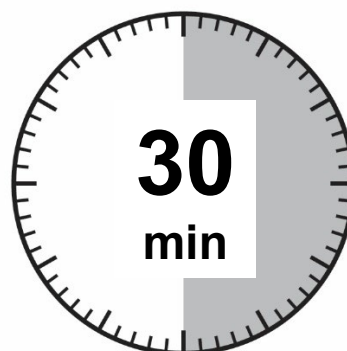
Signifor má podávať iba zaškolený zdravotnícky pracovník.

Krok 1

Vyberte injekčnú súpravu Signifor z chladničky.

POZOR: Je dôležité, aby ste začali proces rekonštitúcie až potom, keď sa injekčná súprava ohreje na izbovú teplotu. Nechajte súpravu pred rekonštitúciou stáť najmenej 30 minút pri izbovej teplote, tento čas však nesmie presiahnuť 24 hodín.

Poznámka: Ak sa injekčná súprava nepoužije do 24 hodín, môže sa uložiť späť do chladničky.

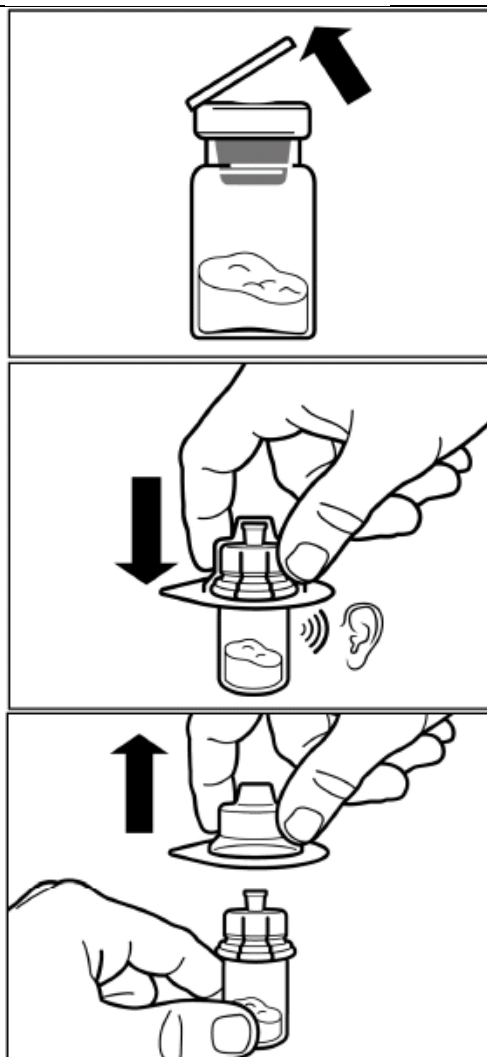
**Krok 2**

Odstráňte z injekčnej liekovky plastový uzáver a očistite gumovú zátku injekčnej liekovky alkoholovým tampónom.

Odstráňte fóliu z viečka obalu adaptéra injekčnej striekačky, ale NEVYBERAJTE adaptér injekčnej liekovky z obalu.

Uchopte obal adaptéra injekčnej liekovky tak, aby bol adaptér umiestnený hore na injekčnej liekovke a stlačte ho úplne nadol tak, aby zapadol na miesto, čo sa potvrdí „cvaknutím“.

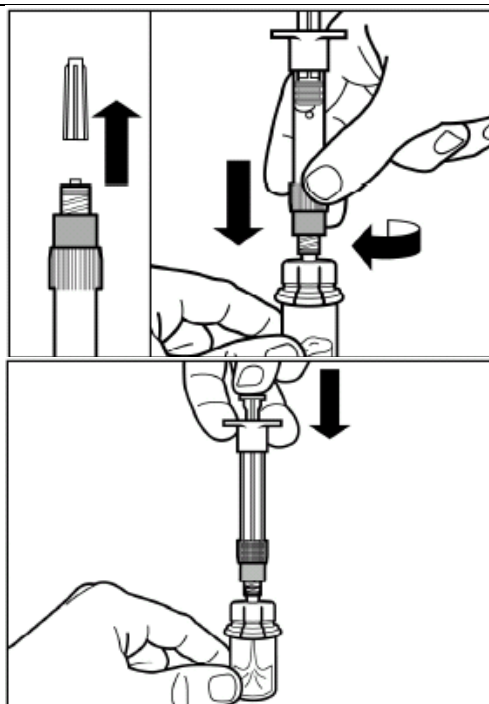
Odstráňte obal z adaptéra injekčnej liekovky tak, že ho nadvihnete priamo nahor, podľa obrázku.



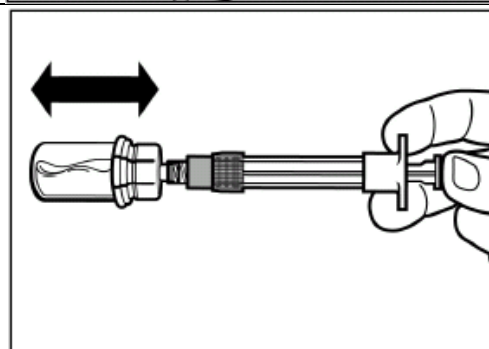
Krok 3

Odstráňte viečko injekčnej striekačky naplnenej disperzným prostredím a **naskrutkujte** injekčnú striekačku na adaptér injekčnej liekovky.

Pomaly zatlačte piest celkom na doraz, aby sa všetko disperzné prostredie presunulo do injekčnej liekovky.

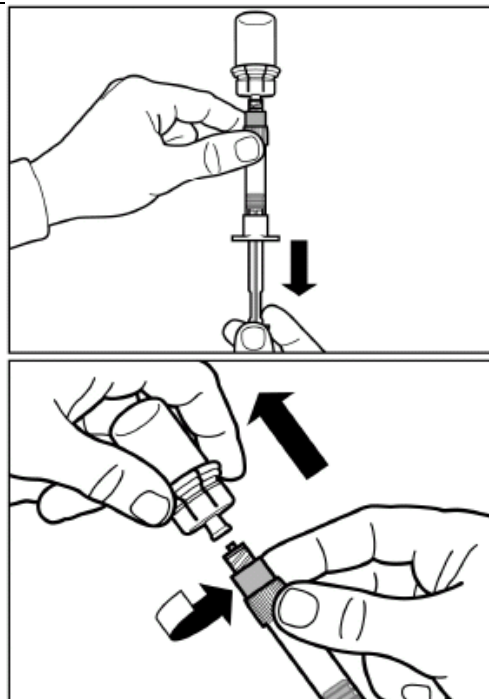
**Krok 4**

POZOR: Podržte piest stlačený a mierne injekčnou liekovkou potriasajte **najmenej 30 sekúnd**, aby sa prášok úplne rozpustil. **Ak sa prášok úplne nerozpustí, ešte raz mierne potriasajte asi 30 sekúnd.**

**Krok 5**

Obráťte injekčnú liekovku a injekčnú striekačku hore dnom, **pomaly** potiahnite piest späť a do injekčnej striekačky natiahnite celý obsah injekčnej liekovky.

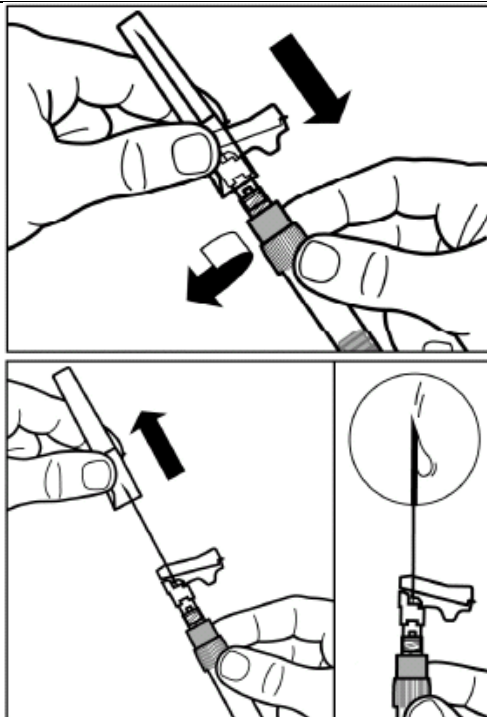
Odskrutkujte injekčnú striekačku z adaptéra injekčnej liekovky.



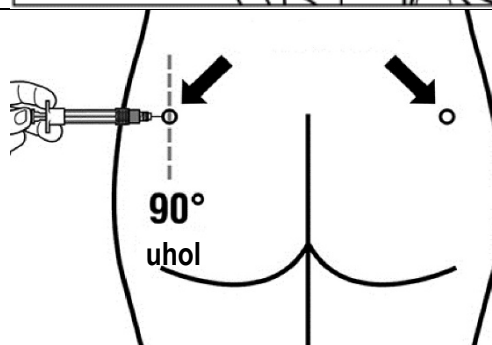
Krok 6

Naskrutkujte bezpečnostnú injekčnú ihlu na injekčnú striekačku.

Ochranný kryt stiahnite z ihly. Aby ste zabránili sedimentácii, môžete injekčnou striekačkou jemne potriasť, čo pomôže zachovať homogénnu suspenziu. Jemne poklopkajte po injekčnej striekačke, aby ste odstránili všetky viditeľné bubliny a vytlačte ich z injekčnej striekačky. Rekonštituovaný Signifor je teraz pripravený na **okamžité** podanie.

**Krok 7**

Signifor sa môže podávať iba hlbokou intramuskulárnou injekciou. Očistite miesto podania injekcie alkoholovým tampónom. Zaved'te ihlu úplne do kože ľavého alebo pravého sedacieho svalu pod uhlom 90°. Pomaly potiahnite piest späť a ubezpečte sa, že ste neprepichli niektorú cievu (ak ste prepichli cievu, zaved'te ihlu do iného miesta). Pomaly stláčajte piest, až kým sa injekčná striekačka nevyprázdni. Vytiahnite ihlu z miesta podania injekcie a aktivujte bezpečnostný kryt (podľa obrázku pri kroku 8).



Miesta podania injekcie

Krok 8

Bezpečnostný kryt ihly aktivujte jedným z týchto dvoch spôsobov:

- buď pritlačte odklápaciu časť bezpečnostného krytu na pevný povrch (obrázok A),
- alebo zatlačte odklápaciu časť prstom dopredu (obrázok B).

Počuteľné „cvaknutie“ potvrdí správnu aktiváciu.

Injekčnú striekačku okamžite odhod'te do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

