

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Signifor 0,3 mg injektionsvätska, lösning
Signifor 0,6 mg injektionsvätska, lösning
Signifor 0,9 mg injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Signifor 0,3 mg injektionsvätska, lösning

En ampull med 1 ml innehåller 0,3 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

Signifor 0,6 mg injektionsvätska, lösning

En ampull med 1 ml innehåller 0,6 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

Signifor 0,9 mg injektionsvätska, lösning

En ampull med 1 ml innehåller 0,9 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna patienter med Cushings sjukdom för vilka kirurgi inte är ett alternativ eller hos vilka kirurgi har misslyckats.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade startdosen är 0,6 mg pasireotid som subkutan injektion två gånger om dagen.

Två månader efter behandlingsstart med Signifor bör patienterna utvärderas med avseende på klinisk nytta. För patienter som får en signifikant sänkning av nivåerna av fritt kortisol i urinen (UFC) bör behandlingen med Signifor fortsätta så länge som nyttan kvarstår. Om patienten tolererar dosen 0,6 mg väl, kan en dosökning till 0,9 mg övervägas med utgångspunkt från behandlingssvaret. För patienter som inte har svarat på Signifor efter två månaders behandling bör utsättande övervägas.

Dosen av Signifor kan när som helst under behandling behöva sänkas tillfälligt för att hantera misstänkta biverkningar. Dossänkning i steg om 0,3 mg två gånger dagligen rekommenderas.

Om en dos av Signifor missas ska nästa injektion ges vid nästa inplanerade tidpunkt. Dubblera inte doser för att kompensera för en missad dos.

Byte från intramuskulär till subkutan formulering

Det finns inga kliniska data tillgängliga vid byte från den intramuskulära till den subkutana pasireotidformuleringen. Om ett sådant byte skulle behövas, rekommenderas att man håller ett

intervall på minst 28 dagar mellan den sista intramuskulära injektionen och den första subkutana injektionen och inleder de subkutana injektionerna med en dos av 0,6 mg pasireotid två gånger om dagen. Patienten ska övervakas med avseende på respons och tolerabilitet och ytterligare dosjusteringar kan behövas.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Signifor för barn och ungdomar i åldrarna 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre patienter (≥65 år)

Data om användningen av Signifor till patienter äldre än 65 år är begränsade men det finns inga evidens som tyder på att dosen behöver justeras för dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosen behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosen behöver inte justeras för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A). Den rekommenderade startdosen för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) är 0,3 mg två gånger om dagen (se avsnitt 5.2). Den maximala rekommenderade dosen för dessa patienter är 0,6 mg två gånger om dagen. Signifor ska inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Administreringssätt

Signifor ska administreras subkutant genom självinjektion. Läkare eller annan sjukvårdspersonal bör visa patienten hur Signifor injiceras subkutant.

Samma injektionsställe bör inte användas två gånger i rad. Ställen som visar tecken på inflammation eller irritation bör undvikas. De injektionsställen som är att föredra för subkutana injektioner är övre delen av låren och buken (med undantag av naveln och midjan).

För mer information om hantering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).

4.4 Varningar och försiktighet

Glukosmetabolism

Förändringar i blodglukosnivåer har rapporterats frekvent hos friska frivilliga och patienter som behandlats med pasireotid. Hyperglykemi och, mindre vanligt, hypoglykemi, har observerats hos deltagare i kliniska studier med pasireotid (se avsnitt 4.8).

Graden av hyperglykemi förefaller vara högre hos patienter med förstadiet till diabetes eller etablerad diabetes mellitus. Under den pivotala studien ökade HbA_{1c}-nivåerna signifikant och stabiliserades men återgick inte till värdena vid baseline (se avsnitt 4.8). Fler fall av utsättande av behandling och en högre frekvens av rapporterade biverkningar på grund av hyperglykemi rapporterades hos patienter som behandlades med dosen 0,9 mg två gånger om dagen.

Utvecklingen av hyperglykemi förefaller vara relaterad till en minskning av utsöndringen av insulin (i

synnerhet under perioden efter dosering) och av inkretinhormoner (dvs. glukagonliknande peptid-1 [GLP-1] och glukosberoende insulinotropisk polypeptid [GIP]).

Glykemistatus (fasteplasmaglukos/hemoglobin A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) ska bedömas innan behandling med pasireotid påbörjas. Övervakning av FPG/HbA_{1c} bör följa etablerade riktlinjer. Självkontroll av blodglukos och/eller FPG-bedömning bör utföras varje vecka under de första två till tre månaderna och därefter med regelbundna, kliniskt lämpliga intervall, samt under de första två till fyra veckorna efter en dosökning. Efter avslutad behandling bör dessutom FPG kontrolleras efter 4 veckor och HbA_{1c} efter 3 månader.

Om en patient som behandlas med Signifor utvecklar hyperglykemi, bör diabetesbehandling sättas in eller justeras i enlighet med de etablerade riktlinjerna för behandling av hyperglykemi. Om okontrollerad hyperglykemi kvarstår trots lämplig medicinsk behandling, bör dosen av Signifor sänkas eller behandlingen med Signifor sättas ut (se även avsnitt 4.5).

Efter marknadsgodkännande har det förekommit fall av ketoacidosis hos patienter med eller utan diabetes i anamnesen, som behandlas med Signifor. Patienter som uppvisar tecken och symtom som är förenliga med allvarlig metabolisk acidosis ska utvärderas för ketoacidosis oavsett tidigare diabeteshistorik.

Hos patienter med dålig glykemisk kontroll med pågående diabetesmedicinering (definierat som HbA_{1c} värden >8 % (64mmol/mol)), bör kontroll och behandling av diabetes intensifieras innan pasireotid sätts in och under behandlingen.

Levertester

Milda, övergående förhöjningar av aminotransferaser observeras ofta hos patienter som behandlas med pasireotid. Sällsynta fall av samtidiga förhöjningar av ALAT (alaninaminotransferas) till över 3 x ULN och bilirubin till över 2 x ULN har också observerats (se avsnitt 4.8). Kontroll av leverfunktionen rekommenderas före behandling med pasireotid och efter en, två, fyra, åtta och tolv veckor under behandling. Därefter bör leverfunktionen kontrolleras när det är kliniskt lämpligt.

Patienter som utvecklar förhöjda transaminasnivåer bör kontrolleras med en andra utvärdering av leverfunktionen för att bekräfta fyndet. Om fyndet bekräftas, bör patienten följas med täta kontroller av leverfunktionen till dess att värdena återgår till värdena före behandlingsstart. Behandling med pasireotid bör avbrytas om patienten utvecklar gulsot eller andra tecken som tyder på kliniskt signifikant leverdysfunktion, vid varaktig förhöjning av ASAT (aspartataminotransferas) eller ALAT till 5 x ULN eller mer, eller om ALAT- eller ASAT-förhöjningar till över 3 x ULN uppträder samtidigt med förhöjningar av bilirubin till över 2 x ULN. Efter utsättande av pasireotidbehandling bör patienten övervakas till dess att värdena har normaliserats. Behandlingen ska inte återupptas.

Hjärt-kärlrelaterade händelser

Bradykardi har rapporterats vid användning av pasireotid (se avsnitt 4.8). Noggrann övervakning rekommenderas för patienter med hjärtsjukdom och/eller riskfaktorer för bradykardi, som historia med kliniskt signifikant bradykardi eller akut hjärtinfarkt, höggradigt hjärtblock, kronisk hjärtsvikt (NYHA-klass III eller IV), instabil angina, ihållande ventrikulär takykardi, kammarflimmer. Det kan vara nödvändigt att justera dosen av läkemedel som betablockerare, kalciumkanalblockerare, eller läkemedel som reglerar elektrolytbalansen (se även avsnitt 4.5).

Pasireotid har visats förlänga QT-intervallet på EKG i två dedikerade studier på friska frivilliga. Den kliniska betydelsen av denna förlängning är okänd.

I kliniska studier på patienter med Cushings sjukdom observerades QTcF >500 ms hos två av 201 patienter. Dessa episoder var sporadiska och förekom som enstaka händelser utan några observerade kliniska konsekvenser. Episoder med torsade de pointes observerades varken i dessa studier eller i kliniska studier på andra patientpopulationer.

Pasireotid ska användas med försiktighet och nyttan vägas noga mot risken för patienter som har eller som löper betydande risk att utveckla QTc-förlängning, exempelvis patienter:

- med medfött långt QT-syndrom.
- med okontrollerad eller signifikant hjärtsjukdom, inklusive nyligen genomgången hjärtinfarkt, kronisk hjärtsvikt, instabil angina eller kliniskt relevant bradykardi.
- medicinering med antiarytmika eller andra substanser som är kända för att orsaka QT-förlängning (se avsnitt 4.4).
- med hypokalemi och/eller hypomagnesemi.

Övervakning för en effekt på QTc-intervallet ska genomföras och EKG rekommenderas innan behandling med Signifor påbörjas, en vecka efter behandlingsstart och därefter när det är kliniskt indicerat. Hypokalemi och/eller hypomagnesemi måste korrigeras innan Signifor administreras och bör kontrolleras regelbundet under behandling.

Hypokortisolism

Behandling med Signifor leder till snabb hämning av insöndringen av ACTH (adrenokortikotropt hormon) hos patienter med Cushings sjukdom. Snabb, fullständig eller nästan fullständig hämning av ACTH kan leda till en sänkning av nivåerna av cirkulerande kortisol och potentiellt till hypokortisolism/hypoadrenalism.

Det är därför nödvändigt att övervaka och instruera patienterna om de tecken och symtom som är associerade med hypokortisolism (t.ex. kraftlöshet, trötthet, anorexi, illamående, kräkning, hypotoni, hyperkalemi, hyponatremi, hypoglykemi). Vid dokumenterad hypokortisolism kan det vara nödvändigt att tillfälligt sätta in exogen steroid-(glukokortikoid)-ersättning och/eller sänka dosen eller avbryta behandlingen med Signifor.

Gallblåsebesvär och relaterade händelser

Kolelitis (gallsten) är en erkänd biverkan associerad med långvarig användning av somatostatinanaloger och har rapporterats frekvent i kliniska studier med pasireotid (se avsnitt 4.8). Efter marknadsgodkännandet, har det förekommit fall av gallvägsinflammation hos patienter som behandlats med Signifor. I majoriteten av fallen har detta rapporterats som en komplikation till gallsten. Därför rekommenderas ultraljudsundersökning av gallblåsan före och med 6-12 månaders intervall under behandling med Signifor. Förekomst av gallstenar hos Signiforbehandlade patienter är till övervägande delen asymtomatisk; symtomgivande stenar bör behandlas i enlighet med klinisk praxis.

Hypofyshormoner

Eftersom den farmakologiska aktiviteten hos pasireotid härmar den hos somatostatin, går det inte att utesluta hämning av andra hypofyshormoner än ACTH. Kontroll av hypofysfunktionen (t.ex. TSH/fritt T4, GH/IGF-1) före och regelbundet under behandling med Signifor bör därför övervägas när det är kliniskt lämpligt.

Effekt på kvinnlig fertilitet

De terapeutiska fördelarna med en minskning eller normalisering av serumkortisolnivåerna hos kvinnliga patienter med Cushings sjukdom skulle potentiellt kunna återställa fertiliteten. Kvinnliga patienter i fertil ålder ska rådas att använda ett säkert preventivmedel under behandling med Signifor (se avsnitt 4.6).

Nedsatt njurfunktion

På grund av ökad exponering av obundet läkemedel ska Signifor användas med försiktighet hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning eller terminal njursvikt (se avsnitt 5.2).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Förutsedda farmakokinetiska reaktioner som leder till effekter på pasireotid

Inverkan av P-gp hämmaren verapamil på farmakokinetiken för subkutan pasireotid testades i en interaktionsstudie på friska frivilliga. Ingen förändring av farmakokinetiken (hastighet eller grad av exponering) för pasireotid observerades.

Förutsedda farmakokinetiska reaktioner som leder till effekter på andra läkemedel

Pasireotid kan minska den relativa biotillgängligheten av ciklosporin. Vid samtidig administrering av pasireotid och ciklosporin kan ciklosporindosen behöva justeras för att terapeutiska nivåer ska upprätthållas.

Förutsedda farmakodynamiska interaktioner

Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Pasireotid bör användas med försiktighet till patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som förlänger QT-intervallet, som antiarytmika av klass I (t.ex. kinidin, prokainamid, disopyramid), antiarytmika av klass III (t.ex. amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), vissa antibakteriella medel (intravenöst erytromycin, injicerat pentamidin, klaritromycin, moxifloxacin), vissa antipsykotika (t.ex. klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon), vissa antihistaminer (t.ex. terfenadin, astemizol, mizolastin), malariamedel (t.ex. klorokin, halofantrin, lumefantrin), vissa antimykotika (ketokonazol, utom i schampo) (se även avsnitt 4.4).

Läkemedel som sänker hjärtfrekvensen

Klinisk övervakning av hjärtfrekvensen, särskilt i början av behandlingen, rekommenderas för patienter som får pasireotid samtidigt med hjärtfrekvenssänkande läkemedel, såsom betablockerare (t.ex. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), acetylkolinesterashämmare (t.ex. rivastigmin, fysostigmin), vissa kalciumkanalblockerare (t.ex. verapamil, diltiazem, bepridil), vissa antiarytmika (se även avsnitt 4.4).

Insulin och diabetesläkemedel

Dosjusteringar (sänkning eller höjning) av insulin och diabetesläkemedel (t.ex. metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid) kan krävas vid samtidig administrering med pasireotid (se även avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användning av pasireotid hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Pasireotid rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är okänt om pasireotid utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga data för råttor har visat att pasireotid utsöndras i mjolk (se avsnitt 5.3). Amning ska avbrytas under behandling med Signifor.

Fertilitet

Studier på råttor har visat effekter på reproduktionsparametrar hos honor (se avsnitt 5.3). Den kliniska relevansen av dessa effekter hos människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Signifor kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör uppmanas att vara försiktiga vid framförande av fordon eller användning av maskiner om de blir trötta, får yrsel eller huvudvärk under behandling med Signifor.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 201 patienter med Cushings sjukdom fick Signifor i fas II- och fas III-studier. Säkerhetsprofilen för Signifor överensstämde med klassen somatostatinanaloger, med undantag av förekomsten av hypokortisolism och graden av hyperglykemi.

Nedan beskrivna data speglar 162 Cushing-patienters exponering för Signifor i fas III-studien. Vid studiestarten randomiserades patienterna till att få två dagliga doser av antingen 0,6 mg eller 0,9 mg Signifor. Patienternas genomsnittliga ålder var ca 40 år och majoriteten (77,8 %) var kvinnor. De flesta (83,3 %) patienterna hade ihållande eller recidiverande Cushings sjukdom och ett fåtal (≤ 5 %) i vardera behandlingsgruppen hade tidigare behandlats med strålning mot hypofysen. Medianexponeringen för behandlingen fram till brytdatum för den primära analysen av effekt och säkerhet var 10,37 månader (0,03-37,8) och 66,0 % av patienterna hade exponerats i minst sex månader.

Biverkningar av grad 1 och 2 rapporterades hos 57,4 % av patienterna. Biverkningar av grad 3 observerades hos 35,8 % av patienterna och biverkningar av grad 4 hos 2,5 % av patienterna. De flesta biverkningarna av grad 3 och 4 var relaterade till hyperglykemi. De vanligaste biverkningarna (incidens ≥ 10 %) var diarré, illamående, buksmärta, gallsten, reaktioner vid injektionsstället, hyperglykemi, diabetes mellitus, trötthet och förhöjt glykosylerat hemoglobin.

Biverkningar i tabellform

De biverkningar som rapporterades fram till brytdatum för analysen presenteras i tabell 1. Biverkningarna förtecknas enligt MeDRAs klassificering av organsystem. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar i fas III-studien och efter marknadsgodkännande hos patienter med Cushings sjukdom

Klass av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Anemi	
Endokrina systemet		Binjureinsufficiens		
Metabolism och nutrition	Hyperglykemi, diabetes mellitus	Minskad aptit, typ 2-diabetes mellitus, nedsatt glukostolerans		Diabetes-ketoacidosis
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel		

Klass av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Hjärtat		Sinus bradykardi, QT-förlängning		
Blodkärl		Hypotoni		
Magtarmkanalen	Diarré, buksmärta, illamående	Kräkning, smärta i övre buken		Steatorré Missfärgad avföring
Lever och gallvägar	Gallsten	Kolecystit*, kolestas		
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, pruritus		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi, artralgi		
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället, trötthet			
Undersökningar	Förhöjt glykosylerat hemoglobin	Förhöjt gamma-glutamyltransferas, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt lipas, förhöjt blodglukos, förhöjt blodamylas, förlängd protrombintid		
* Kolecystit inkluderar akut kolecystit				

Beskrivning av valda biverkningar

Rubbningar i glukosmetabolismen

Förhöjt glukos var den mest frekvent rapporterade laboratorieavvikelsen av grad 3 (23,2 % av patienterna) i fas III-studien på patienter med Cushings sjukdom. Genomsnittliga HbA_{1c}-ökningar var mindre uttalade hos patienter med normal glykemi (n=62 totalt) vid studiestart (dvs. 5,29 % och 5,22 % vid baseline och 6,50 % och 6,75 % månad 6 för dosgrupperna 0,6 mg respektive 0,9 mg två gånger dagligen) i förhållande till patienter med förstadiet till diabetes (dvs. n=38 totalt; 5,77 % och 5,71 % vid baseline och 7,45 % och 7,13 % månad 6) eller patienter med diabetes (dvs. n=54 totalt; 6,50 % och 6,42 % vid baseline och 7,95 % och 8,30 % månad 6). Genomsnittliga plasmaglukosnivåer i fasta steg vanligen inom den första behandlingsmånaden och sjönk eller stabiliserades under efterföljande månader. Fasteplasmaglukos och HbA_{1c}-värden sjönk i allmänhet över 28 dagar efter utsättning av pasireotid men låg kvar över baselinevärdena. Det finns inga data från långsiktig uppföljning. Patienter med HbA_{1c} ≥ 7 % vid baseline eller som tog diabetesläkemedel före randomiseringen tenderade att ha högre genomsnittliga förändringar i fasteplasmaglukos och HbA_{1c} jämfört med övriga patienter. Biverkningar i form av hyperglykemi och diabetes mellitus ledde till att studien avbröts för 5 (3,1 %) respektive 4 (2,5 %) patienter. Ett fall av ketos och ett fall av ketoacidosis har rapporterats under användning av Signifor vid s.k. "compassionate use".

Övervakning av blodglukosnivåerna hos patienter som behandlas med Signifor rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Magtarmkanalrubbningar

Magtarmbesvär var frekventa med Signifor. Dessa reaktioner var vanligen av låg grad, krävde ingen intervention och förbättrades vid fortsatt behandling.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället rapporterades hos 13,6 % av patienterna som rekryterades till fas III-studien på Cushings sjukdom. Reaktioner vid injektionsstället rapporterades också i kliniska studier på

andra populationer. Reaktionerna rapporterades oftast som lokal smärta, erytem, hematom, blödning och klåda. Dessa reaktioner försvann spontant och krävde ingen intervention.

Leverenzym

Övergående förhöjningar av leverenzym har rapporterats vid användning av somatostatinanaloger och observerades också hos patienter som fick pasireotid i kliniska studier. Dessa förhöjningar var i de flesta fall asymtomatiska, av låg grad och reversibla vid fortsatt behandling. Sällsynta fall av samtidiga förhöjningar av ALAT (alaninaminotransferas) till över 3 x ULN och bilirubin till över 2 x ULN har observerats. Alla fall av samtidiga förhöjningar identifierades inom tio dagar efter start av behandling med Signifor. Patienterna återhämtade sig utan kliniska följdtilstånd och leverfunktionsvärdena återgick till baseline efter behandlingsavbrott.

Kontroll av leverenzym rekommenderas före och under behandling med Signifor (se avsnitt 4.4), baserat på vad som är kliniskt lämpligt.

Pankreasenzym

Asymtomatiska förhöjningar av lipas och amylas observerades hos patienter som fick pasireotid i kliniska studier. Dessa förhöjningar var i de flesta fall asymtomatiska, av låg grad och reversibla vid fortsatt behandling. På grund av kopplingen mellan gallsten och akut pankreatit är pankreatit en potentiell biverkning vid användning av somatostatinanaloger.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Doser upp till 2,1 mg två gånger dagligen har använts på friska frivilliga, med diarré som en vanlig biverkning.

I händelse av överdosering rekommenderas att lämplig understödjande behandling sätts in, baserad på patientens kliniska status, till dess att symtomen försvinner.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofys- och hypotalamushormoner samt analoger, somatostatinanaloger, ATC-kod: H01CB05

Verkningsmekanism

Pasireotid är en ny cyklohexapeptidsomatostatinanalog för injektion. Liksom de naturliga peptidhormonerna somatostatin-14 och somatostatin-28 (även kallade SRIF, somatotropin release inhibiting factor) och andra somatostatinanaloger, utövar pasireotid sin farmakologiska aktivitet via bindning till somatostatinreceptorer. Fem humana subtyper av somatostatinreceptorer är kända: hsst1, 2, 3, 4 och 5. Dessa receptorsubtyper uttrycks i olika vävnader under normala fysiologiska förhållanden. Somatostatinanaloger binder till hsst-receptorer med olika potens (se tabell 2). Pasireotid binder med hög affinitet till fyra av de fem hsst-receptorerna.

Tabell 2 Bindningsaffinitet hos somatostatin (SRIF-14), pasireotid, oktreotid och lanreotid till de fem humana subtyperna av somatostatin-receptorer (hsst1-5)

Substans	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatin (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasireotid	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1 000	0,16±0,01
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

Resultaten är medelvärde ±SEM av IC₅₀-värden uttryckta som nmol/l.

Farmakodynamisk effekt

Somatostatinreceptorer uttrycks i många vävnader, särskilt i neuroendokrina tumörer i vilka ett överskott av hormoner insöndras, däribland ACTH vid Cushings sjukdom.

Studier in vitro visar att kortikotropa tumörceller från patienter med Cushings sjukdom uppvisar ett högt uttryck av hsst 5, medan de övriga receptorsubtyperna antingen inte uttrycks alls eller uttrycks i lägre grad. Pasireotid binder till och aktiverar fyra av de fem hsst-receptorerna, särskilt hsst 5, i kortikotropa celler hos ACTH-producerande adenom, vilket leder till hämning av insöndringen av ACTH.

Klinisk effekt och säkerhet

En randomiserad multicenterstudie i fas III genomfördes för att utvärdera säkerheten och effekten med olika dosnivåer av Signifor under tolv månaders behandling av Cushingpatienter med ihållande eller recidiverande sjukdom eller patienter med nydebuterad sjukdom för vilka kirurgi inte var indicerat eller som vägrade att genomgå operation.

Studien rekryterade 162 patienter med UFC >1,5 x ULN vid baseline, som randomiserades i förhållandet 1:1 till att få en subkutan dos av antingen 0,6 mg eller 0,9 mg Signifor två gånger dagligen. Efter tre månaders behandling fortsatte patienter med ett genomsnittligt dygns-UFC ≤2 x ULN eller lika med värdet vid baseline med blindad behandling med den randomiserade dosen till månad 6. Patienter som inte uppfyllde dessa kriterier avblindades och dosen höjdes med 0,3 mg två gånger dagligen. Efter de första 6 månaderna i studien, gick patienterna in i en andra sexmånadersperiod med öppen behandling. Om svar inte hade uppnåtts vid månad 6 eller om svaret inte upprätthölls under perioden med öppen behandling, kunde dosen ökas med 0,3 mg två gånger dagligen. Vid intolerabilitet kunde dosen sänkas i steg om 0,3 mg två gånger dagligen när som helst under studien.

Det primära effektmåttet var andelen patienter i vardera arm som uppnådde normalisering av genomsnittliga dygnsnivåer av UFC (UFC ≤ULN) efter 6 månaders behandling och för vilka dosen inte hade ökats (i förhållande till den randomiserade dosen) under denna period. Sekundära effektmått inkluderade bland annat förändringar från baseline av: dygns-UFC, plasma-ACTH, serumkortisol och kliniska tecken och symptom på Cushings sjukdom. Alla analyser utfördes på basis av de randomiserade dosgrupperna.

Demografin vid baseline var välbalanserad mellan de två randomiserade dosgrupperna och överensstämde med sjukdomens epidemiologi. Patienternas genomsnittliga ålder var ca 40 år och majoriteten (77,8 %) var kvinnor. De flesta patienter (83,3 %) hade ihållande eller recidiverande Cushings sjukdom och ett fåtal (≤5 %) i vardera behandlingsgrupp hade tidigare behandlats med strålning mot hypofysen.

Karakteristika vid baseline var balanserade mellan de två randomiserade grupperna, med undantag av påtagliga skillnader i det genomsnittliga baselinevärdet för dygns-UFC (1156 nmol/dygn för gruppen som fick 0,6 mg två gånger dagligen och 782 nmol/dygn för gruppen som fick 0,9 mg två gånger

dagligen; normalt intervall 30-145 nmol/dygn).

Resultat

Vid månad 6 observerades normalisering av UFC-nivåerna hos 14,6 % (95 % CI 7,0-22,3) och 26,3 % (95 % CI 16,6-35,9) av patienterna randomiserade till pasireotid 0,6 mg respektive 0,9 mg två gånger dagligen. Studien uppfyllde det primära effektmålet för gruppen som fick 0,9 mg två gånger dagligen eftersom den nedre gränsen för det 95-procentiga konfidensintervallet var högre än den förspecificerade gränsen på 15 %. Svaret i dosgruppen 0,9 mg föreföll vara högre för patienter med lägre genomsnittligt UFC vid baseline. Frekvensen svarande månad 12 var jämförbar med den månad 6, med 13,4 % i 0,6 mg-gruppen respektive 25,0 % i 0,9 mg-gruppen.

En supporterande effektanalys utfördes i vilken patienterna klassificerades ytterligare i 3 svarskategorier oavsett upptitrering vid månad 3: helt kontrollerade (UFC $\leq 1,0 \times$ ULN), delvis kontrollerade (UFC $> 1,0 \times$ ULN, men med en sänkning av UFC ≥ 50 % jämfört med baseline) och ej kontrollerade (sänkning av UFC < 50 %). Den totala andelen patienter med antingen hel eller delvis kontroll av genomsnittligt UFC månad 6 var 34 % och 41 % av de patienter som randomiserats till dosen 0,6 mg respektive 0,9 mg. Patienter som inte hade uppnått kontroll månad 1 och månad 2 uppnådde sannolikt (90 %) inte kontroll månad 6 och 12.

I båda dosgrupperna resulterade Signifor i en sänkning av genomsnittligt UFC efter 1 månads behandling och svaret upprätthölls över tid.

Även den totala procentuella förändringen av genomsnittliga nivåer och mediannivåer av UFC månad 6 och 12 jämfört med baselinevärdena (se tabell 3) visade på sänkningar. Sänkningar av ACTH-nivån i plasma observerades också vid varje tidpunkt för vardera dosgrupp.

Tabell 3 Procentuell förändring i genomsnittlig nivå och mediannivå av UFC per randomiserad dosgrupp månad 6 och månad 12 jämfört med baselinevärdena

		Pasireotid 0,6 mg två gånger dagligen % förändring (n)	Pasireotid 0,9 mg två gånger dagligen % förändring (n)
Genomsnittlig förändring av UFC (% från baseline)	Månad 6	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	Månad 12	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Medianförändring av UFC (% från baseline)	Månad 6	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	Månad 12	-67,6 (37)	-62,4 (35)

* Inbegriper en patient med signifikant perifert resultat som hade en procentuell förändring från baseline på +542,2 %.

Sänkningar i sittande systoliskt och diastoliskt blodtryck, kroppsmasseindex (BMI) och totalt kolesterol observerades i båda dosgrupperna månad 6. Totala reduktioner i dessa parametrar observerades hos patienter med hel eller delvis kontroll av genomsnittligt UFC men tenderade att vara större hos patienter med normaliserat UFC. Liknande trender observerades månad 12.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Signifor för alla grupper av den pediatrika populationen för hypofysberoende Cushings sjukdom, överproduktion av hypofysärt ACTH och hypofysberoende hyperadrenokorticism (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos friska frivilliga absorberas pasireotid snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås inom 0,25-0,5 tim. $C_{\max}$ och AUC är ungefärligt dosproportionella efter administrering av en enkeldos och efter multipla doser.

Inga studier har utförts för att utvärdera pasireotids biotillgänglighet hos människa.

Distribution

Hos friska frivilliga distribuerades pasireotid brett med stor synbar distributionsvolym ($V_z/F > 100$ liter). Distributionen mellan blod och plasma är koncentrationsoberoende och visar att pasireotid i första hand återfinns i plasma (91 %). Plasmaproteinbindningen är måttlig (88 %) och oberoende av koncentrationen.

Baserat på *in vitro*-data förefaller pasireotid vara ett substrat för effluxtransportören P-gp (P-glykoprotein). Baserat på *in vitro*-data är pasireotid inte ett substrat för effluxtransportören BCRP (bröstcancerresistent protein) eller influxtransportörerna OCT1 (organisk katjontransportör 1), OATP (organisk anjontransporterande polypeptid) 1B1, 1B3 eller 2B1. Vid rekommenderad dosering är pasireotid inte heller en hämmare av UGT1A1, OATP, 1B1 eller 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 och BSEP.

Metabolism

Pasireotid är metaboliskt mycket stabilt och *in vitro*-data visar att pasireotid inte är ett substrat, en hämmare eller inducerare av något av de viktigare CYP450-enzymerna. Hos friska frivilliga återfinns pasireotid främst i oförändrad form i plasma, urin och feces.

Eliminering

Pasireotid elimineras huvudsakligen via hepatiskt clearance (biliär utsöndring) och till en liten del via njurarna. I en ADME-studie på människa återvanns 55,9±6,63 % av den radioaktiva dosen under de första 10 dagarna efter administrering, varav 48,3±8,16 % av radioaktiviteten i feces och 7,63±2,03 % i urin.

Pasireotid uppvisar lågt clearance ($CL/F \sim 7,6$ liter/tim för friska frivilliga och $\sim 3,8$ liter/tim för patienter med Cushings sjukdom). Baserat på AUC:s ackumulationskvoter var den beräknade, effektiva halveringstiden ($t_{1/2, \text{eff}}$) hos friska frivilliga cirka 12 timmar.

Linjäritet och tidsberoende

Hos patienter med Cushings sjukdom uppvisar pasireotid en linjär och tidsberoende farmakokinetik i dosintervallet 0,3 mg till 1,2 mg två gånger dagligen. Populationsfarmakokinetiska analyser tyder på att baserat på $C_{\max}$ och AUC uppnås 90 % av steady state hos patienter med Cushings sjukdom efter ca 1,5 respektive 15 dagar.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Inga studier har utförts på pediatrika patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Njurclearance bidrar i liten grad till eliminationen av pasireotid hos människa. I en klinisk studie med subkutan administrering av 900 µg pasireotid i singeldos hos patienter med nedsatt njurfunktion, hade nedsatt njurfunktion av mild, måttlig eller svår grad, eller terminal njursvikt (end stage renal disease, ESRD) inte någon betydande påverkan på den totala exponeringen av pasireotid i plasma.

Exponeringen av obundet pasireotid i plasma ($AUC_{inf,u}$) ökade hos deltagare med nedsatt njurfunktion (mild: 33%, måttlig: 25%, svår 99%, ESRD: 143%) i jämförelse med en kontrollgrupp.

Patienter med nedsatt leverfunktion

I en klinisk studie på deltagare med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A, B eller C) observerades signifikanta skillnader hos deltagare med måttlig eller grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B eller C). Hos deltagare med måttlig respektive grav leverfunktionsnedsättning ökade AUC_{inf} med 60 % och 79 %, C_{max} ökade med 67 % och 69 % och CL/F minskade med 37 % och 44 %.

Äldre patienter (≥ 65 år)

Ålder har visats vara en kovariat i populationsfarmakokinetiska analyser av patienter med Cushings sjukdom. Minskat totalt kroppsclearance och ökad farmakokinetisk exponering har setts med stigande ålder. I den studerade åldersgruppen 18-73 år förutses ytan under kurvan vid steady state för ett doseringsintervall på 12 timmar (AUC_{ss}) ligga i intervallet 86 % till 111 % av värdet för den typiska patienten på 41 år. Denna variation är måttlig och anses vara av mindre betydelse med tanke på det breda åldersintervall inom vilket effekten observerades.

Data om patienter med Cushings sjukdom över 65 år är begränsade men tyder inte på några kliniskt relevanta skillnader i säkerhet och effekt jämfört med yngre patienter.

Demografi

Populationsfarmakokinetiska analyser av Signifor tyder på att etnisk tillhörighet och kön inte påverkar farmakokinetiska parametrar.

Kroppsvikt har visats vara en kovariat i populationsfarmakokinetiska analyser av patienter med Cushings sjukdom. För ett intervall på 60-100 kg förutses AUC_{ss} minska med ca 27 % med ökande vikt, vilket anses vara måttligt och av liten klinisk betydelse.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse säkerhetsstudier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. De flesta fynd som observerades i studier av allmäntoxicitet var reversibla och kunde tillskrivas pasireotids farmakologi. Effekter i gängse studier observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt mycket högre än den maximala exponeringen hos människa vilket tyder på liten relevans för klinisk användning.

Pasireotid var inte gentoxiskt i analyser in vitro och in vivo.

Karcinogenicitetsstudier utförda på råttor och transgen mus identifierade inte någon karcinogen potential.

Pasireotid påverkade inte fertiliteten hos hanrättor men, som är att förvänta med tanke på pasireotids farmakologi, uppvisade honor avvikande reproduktionscykler eller uteblivna cykler och minskat antal gulkroppar och implantationsställen. Embryotoxicitet sågs hos råttor och kanin vid doser som orsakade maternell toxicitet men ingen teratogen potential påvisades. I den pre- och post-natala studien på råttor hade pasireotid ingen effekt på värkarbetet eller nedkomsten men orsakade en liten retardation i utvecklingen av lösgörandet av ytterörat och minskad kroppsvikt hos avkomman.

Tillgängliga toxikologiska data hos djur har visat att pasireotid utsöndras i mjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Vinsyra
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös, OPC (one-point-cut) glasampull av typ I-glas, innehållande 1 ml lösning.

Varje ampull är förpackad i en pappbricka som ligger i en ytterkartong.

Förpackningar med 6 ampuller eller flerpack med 18 (3 x 6), 30 (5 x 6) eller 60 (10 x 6) ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Signifor injektionsvätska, lösning, ska vara fri från synliga partiklar, klar och färglös. Använd inte Signifor om vätskan inte är klar eller om den innehåller partiklar.

För information om bruksanvisningen, se slutet av bipacksedeln ”Hur du injicerar Signifor”.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Signifor 0,3 mg injektionsvätska, lösning
EU/1/12/753/001-004

Signifor 0,6 mg injektionsvätska, lösning
EU/1/12/753/005-008

Signifor 0,9 mg injektionsvätska, lösning
EU/1/12/753/009-0012

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 april 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 18 november 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Signifor 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
Signifor 20 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
Signifor 30 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
Signifor 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
Signifor 60 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Signifor 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
En injektionsflaska innehåller 10 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

Signifor 20 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
En injektionsflaska innehåller 20 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

Signifor 30 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
En injektionsflaska innehåller 30 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

Signifor 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
En injektionsflaska innehåller 40 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

Signifor 60 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
En injektionsflaska innehåller 60 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension (pulver till injektionsvätska).

Pulver: svagt gulaktigt till gulaktigt pulver.

Vätska: klar, färglös till svagt gul eller svagt brun lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna patienter med akromegali för vilka kirurgi inte är ett alternativ eller inte varit botande och som är otillräckligt kontrollerade på behandling med annan somatostatinanalog.

Behandling av vuxna patienter med Cushings sjukdom för vilka kirurgi inte är ett alternativ eller hos vilka kirurgi har misslyckats.

Styrkan 60 mg ska endast användas för behandling av akromegali.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Akromegali

Den rekommenderade startdosen vid behandling av akromegali är 40 mg pasireotid var fjärde vecka.

Dosen kan ökas till maximalt 60 mg för patienter vars nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-1 (IGF-1) inte är fullt kontrollerade efter 3 månaders behandling med Signifor vid 40 mg.

Dosen av Signifor kan behöva sänkas tillfälligt för att hantera misstänkta biverkningar eller ett alltför kraftigt svar på behandlingen (IGF-1 < nedre normalgränsen). Dosen kan sänkas antingen temporärt eller permanent.

Cushings sjukdom

Den rekommenderade startdosen vid behandling av Cushings sjukdom är 10 mg pasireotid genom djup intramuskulär injektion var fjärde vecka.

Den kliniska nyttan för patienten bör utvärderas efter första behandlingsmånaden och regelbundet därefter. Dosen kan justeras varannan till var fjärde månad baserat på behandlingssvar och tolerabilitet. Den högsta dosen av Signifor vid Cushings sjukdom är 40 mg var fjärde vecka. Om ingen klinisk nytta observeras vid den högsta tolererade dosen bör utsättande av behandlingen övervägas.

Dosen av Signifor kan behöva sänkas eller sättas ut tillfälligt eller permanent för att hantera misstänkta biverkningar eller ett alltför kraftigt svar på behandlingen (kortisol nivåer < nedre normalgränsen).

Byte från subkutan till intramuskulär formulering vid Cushings sjukdom

Det finns inga kliniska data tillgängliga vid byte från den subkutana till den intramuskulära pasireotidformuleringen. Om ett sådant byte skulle behövas, är den rekommenderade startdosen vid behandling av Cushings sjukdom 10 mg pasireotid genom djup intramuskulär injektion var fjärde vecka. Patienten ska övervakas med avseende på respons och tolerabilitet och ytterligare dosjusteringar kan behövas.

Missad dos

Om en dos av Signifor missas ska nästa injektion administreras så snart som möjligt. Efterföljande dos ska sedan planeras 4 veckor senare för att återgå till det normala doseringsschemat med en dos var 4:e vecka.

Särskilda populationer

Äldre patienter (≥65 år)

Data om användningen av Signifor till patienter äldre än 65 år är begränsade, men det finns inget som tyder på att dosen behöver justeras för dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosen behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosen behöver inte justeras för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A).

Akromegali: Den rekommenderade startdosen för patienter med akromegali och måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B) är 20 mg var 4:e vecka. Den högsta rekommenderade dosen för dessa patienter är 40 mg var fjärde vecka (se avsnitt 5.2).

Cushings sjukdom: Den rekommenderade startdosen för patienter med Cushings sjukdom och måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B) är 10 mg var fjärde vecka. Den högsta rekommenderade dosen för dessa patienter är 20 mg var fjärde vecka (se avsnitt 5.2).

Signifor ska inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Signifor för barn och ungdomar i åldrarna 0 till 18 år har inte fastställts. Inga

data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Signifor ska administreras som djup intramuskulär injektion av utbildad sjukvårdspersonal. Signifor suspension ska endast beredas omedelbart före administrering.

Vid upprepade intramuskulära injektioner bör man alternera mellan vänster och höger glutealmuskel.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).

4.4 Varningar och försiktighet

Glukosmetabolism

Förändringar i blodglukosnivåer har rapporterats frekvent hos friska frivilliga och patienter som behandlats med pasireotid. Hyperglykemi och, mindre vanligt, hypoglykemi, har observerats hos deltagare i kliniska studier med pasireotid (se avsnitt 4.8).

Patienter som utvecklade hyperglykemi svarade i allmänhet på diabetesbehandling. Dosreduktioner eller utsättande av behandling med pasireotid på grund av hyperglykemi var ovanligt i kliniska studier med pasireotid.

Utvecklingen av hyperglykemi förefaller vara relaterad till en minskning av utsöndringen av insulin och av inkretinhormoner (dvs. glukagonliknande peptid-1 [GLP-1] och glukosberoende insulinotropisk polypeptid [GIP]).

Glykemistatus (fasteplasmaglukos/hemoglobin A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) ska bedömas innan behandling med pasireotid påbörjas. Övervakning av FPG/HbA_{1c} bör följa etablerade riktlinjer. Självkontroll av blodglukos och/eller FPG-bedömning bör utföras varje vecka under de första tre månaderna och därefter med regelbundna, kliniskt lämpliga intervall, samt under de första fyra till sex veckorna efter en dosökning. Efter avslutad behandling bör dessutom FPG kontrolleras efter 4 veckor och HbA_{1c} efter 3 månader.

Om en patient som behandlas med Signifor utvecklar hyperglykemi, bör diabetesbehandling sättas in eller justeras i enlighet med de etablerade riktlinjerna för behandling av hyperglykemi. Om okontrollerad hyperglykemi kvarstår trots lämplig medicinsk behandling, bör dosen av Signifor sänkas eller behandlingen med Signifor sättas ut (se även avsnitt 4.5).

Efter marknadsgodkännande har det förekommit fall av ketoacidosis hos patienter med eller utan diabetes i anamnesen, som behandlas med Signifor. Patienter som uppvisar tecken och symtom som är förenliga med allvarlig metabolisk acidosis ska utvärderas för ketoacidosis oavsett tidigare diabeteshistorik.

Hos patienter med dålig glykemisk kontroll med pågående diabetesmedicinering (definierat som HbA_{1c} värden >8 % (64mmol/mol)), bör kontroll och behandling av diabetes intensifieras innan pasireotid sätts in och under behandlingen.

Levertester

Milda, övergående förhöjningar av aminotransferaser observeras ofta hos patienter som behandlas med pasireotid. Sällsynta fall av samtidiga förhöjningar av ALAT (alaninaminotransferas) till över 3 x ULN och bilirubin till över 2 x ULN har också observerats (se avsnitt 4.8). Kontroll av leverfunktionen rekommenderas före behandling med pasireotid intramuskulär användning och efter de första två till tre veckorna och sedan varje månad under tre månader på behandling. Därefter bör leverfunktionen kontrolleras när det är kliniskt lämpligt.

Patienter som utvecklar förhöjda transaminasnivåer bör följas med täta kontroller till dess att värdena återgår till värdena före behandlingsstart. Behandling med pasireotid bör avbrytas om patienten utvecklar gulsot eller andra tecken som tyder på kliniskt signifikant leverdysfunktion, vid varaktig förhöjning av ASAT (aspartataminotransferas) eller ALAT till 5 x ULN eller mer, eller om ALAT- eller ASAT-förhöjningar till över 3 x ULN uppträder samtidigt med förhöjningar av bilirubin till över 2 x ULN. Efter utsättning av pasireotidbehandling bör patienten övervakas till dess att värdena har normaliserats. Behandlingen ska inte återupptas om förändringen i leverfunktionen misstänks vara relaterad till pasireotid.

Hjärt-kärlrelaterade händelser

Bradykardi har rapporterats vid användning av pasireotid (se avsnitt 4.8). Noggrann övervakning rekommenderas för patienter med hjärtsjukdom och/eller riskfaktorer för bradykardi, som historia med kliniskt signifikant bradykardi eller akut hjärtinfarkt, höggradigt hjärtblock, kronisk hjärtsvikt (NYHA-klass III eller IV), instabil angina, ihållande ventrikulär takykardi, kammarflimmer. Det kan vara nödvändigt att justera dosen av läkemedel som betablockerare, kalciumkanalblockerare, eller läkemedel som reglerar elektrolytbalansen (se även avsnitt 4.5).

Pasireotid har visats förlänga QT-intervallet på EKG i två dedikerade studier på friska frivilliga som utförts med den subkutana formuleringen. Den kliniska betydelsen av denna förlängning är okänd. De kliniska fas III studierna på patienter med akromegali identifierade inte några kliniskt betydelsefulla skillnader i händelser med QT-förlängning mellan pasireotid intramuskulär användning och de somatostatinanaloger som testades som aktiv jämförelse. Alla QT-relaterade händelser var övergående och upphörde utan terapeutisk intervention.

Episoder av torsades de pointes observerades inte i någon klinisk studie med pasireotid.

Pasireotid ska användas med försiktighet och nyttan vägas noga mot risken för patienter som har eller som löper betydande risk att utveckla QTc-förlängning, exempelvis patienter:

- med medfött långt QT-syndrom.
- med okontrollerad eller signifikant hjärtsjukdom, inklusive nyligen genomgången hjärtinfarkt, kronisk hjärtsvikt, instabil angina eller kliniskt relevant bradykardi.
- medicinering med antiarytmika eller andra substanser som är kända för att orsaka QT-förlängning (se avsnitt 4.4).
- med hypokalemi och/eller hypomagnesemi.

Ett baseline EKG rekommenderas innan behandling med Signifor påbörjas. Övervakning för en effekt på QTc intervallet är tillrådligt 21 dagar efter start av behandling och därefter när det är kliniskt indicerat. Hypokalemi och/eller hypomagnesemi måste korrigeras innan Signifor administreras och bör kontrolleras regelbundet under behandling.

Hypokortisolism

Hämning av insöndringen av ACTH (adrenokortikotropt hormon) kan resultera i hyperkortisolism hos patienter som behandlas med Signifor. Det är därför nödvändigt att övervaka och instruera patienterna om de tecken och symtom som är associerade med hypokortisolism (t.ex. kraftlöshet, trötthet, anorexi, illamående, kräkning, hypotoni, hyperkalemi, hyponatremi, hypoglykemi). Vid dokumenterad hypokortisolism kan det vara nödvändigt att tillfälligt sätta in exogen steroid-(glukokortikoid)-

ersättning och/eller sänka dosen eller avbryta behandlingen med Signifor. Hastiga reduktioner av kortisolnivåer kan vara associerat med minskning av antalet vita blodkroppar.

Gallblåsesbesvär och relaterade händelser

Kolelitis (gallsten) är en erkänd biverkan associerad med användning av somatostatinanaloger och har rapporterats frekvent i kliniska studier med pasireotid (se avsnitt 4.8). Efter marknads godkännandet, har det förekommit fall av gallvägsinflammation hos patienter som behandlats med Signifor. I majoriteten av fallen har detta rapporterats som en komplikation till gallsten. Därför rekommenderas ultraljudsundersökning av gallblåsan före och med 6-12 månaders intervall under behandling med Signifor. Förekomst av gallstenar hos Signiforbehandlade patienter är till övervägande delen asymtomatisk; symtomgivande stenar bör behandlas i enlighet med klinisk praxis.

Hypofyshormoner

Eftersom den farmakologiska aktiviteten hos pasireotid härmar den hos somatostatin, går det inte att utesluta hämning av andra hypofyshormoner än GH och/eller IGF-1 hos patienter med akromegali och ACTH/kortisol hos patienter med Cushings sjukdom. Kontroll av hypofysfunktionen (t.ex. TSH/fritt T4) före och regelbundet under behandling med Signifor bör därför övervägas när det är kliniskt lämpligt.

Effekt på kvinnlig fertilitet

Som en följd av behandlingen kan en sänkning av tillväxthormonnivåer (GH) och normalisering av koncentrationen av insulinliknande tillväxtfaktor 1 (IGF-1) hos kvinnliga patienter med akromegali samt en sänkning eller normalisering av serum kortisol nivåer hos kvinnliga patienter med Cushings sjukdom leda till att fertiliteten eventuellt återställs. Kvinnliga patienter som kan bli gravida ska, om det är nödvändigt, rådas att använda ett säkert preventivmedel under behandling med Signifor (se avsnitt 4.6).

Koagulationsavvikelser

Patienter med signifikant ökade värden av protrombintid (PT) och partiell tromboplastintid (PTT) eller patienter som behandlades med antikoagulantia, i form av kumarinderivat eller heparinderivat, exkluderades från kliniska studier med pasireotid eftersom säkerheten av kombinationen med sådana antikoagulantia inte har fastställts. Om samtidig användning av antikoagulantia, i form av kumarinderivat eller heparinderivat, med Signifor inte kan undvikas ska patienterna övervakas kontinuerligt för förändringar i koagulationsparametrar (PT och PTT) och dosen av antikoagulantia justeras därefter.

Nedsatt njurfunktion

På grund av ökad exponering av obundet läkemedel ska Signifor användas med försiktighet hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning eller terminal njursvikt (se avsnitt 5.2).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Förutsedda farmakokinetiska reaktioner som leder till effekter på pasireotid

Inverkan av P-gp hämmaren verapamil på farmakokinetiken för subkutant pasireotid testades i en interaktionsstudie på friska frivilliga. Ingen förändring av farmakokinetiken (hastighet eller grad av

exponering) för pasireotid observerades.

Förutsedda farmakokinetiska reaktioner som leder till effekter på andra läkemedel

Pasireotid kan minska den relativa biotillgängligheten av ciklosporin. Vid samtidig administrering av pasireotid och ciklosporin kan ciklosporindosen behöva justeras för att terapeutiska nivåer ska upprätthållas.

Förutsedda farmakodynamiska interaktioner

Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Pasireotid bör användas med försiktighet till patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som förlänger QT-intervallet, som antiarytmika av klass I (t.ex. kinidin, prokainamid, disopyramid), antiarytmika av klass III (t.ex. amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), vissa antibakteriella medel (intravenöst erytromycin, injicerat pentamidin, klaritromycin, moxifloxacin), vissa antipsykotika (t.ex. klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon), vissa antihistaminer (t.ex. terfenadin, astemizol, mizolastin), malariamedel (t.ex. klorokin, halofantrin, lumefantrin), vissa antimykotika (ketokonazol, utom i schampo) (se även avsnitt 4.4).

Läkemedel som sänker hjärtfrekvensen

Klinisk övervakning av hjärtfrekvensen, särskilt i början av behandlingen, rekommenderas för patienter som får pasireotid samtidigt med hjärtfrekvenssänkande läkemedel, såsom betablockerare (t.ex. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), acetylkolinesterashämmare (t.ex. rivastigmin, fysostigmin), vissa kalciumkanalblockerare (t.ex. verapamil, diltiazem, bepridil), vissa antiarytmika (se även avsnitt 4.4).

Insulin och diabetesläkemedel

Dosjusteringar (sänkning eller höjning) av insulin och diabetesläkemedel (t.ex. metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid) kan krävas vid samtidig administrering med pasireotid (se även avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användning av pasireotid hos gravida kvinnor. Djurstudier i vilka Signifor administrerats subkutant har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Pasireotid rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är okänt om pasireotid utsöndras i bröstmjölks. Tillgängliga data för råttor där Signifor administrerats subkutant har visat att pasireotid utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). Amning ska avbrytas under behandling med Signifor.

Fertilitet

Studier på råttor där Signifor administrerats subkutant har visat effekter på reproduktionsparametrar hos honor (se avsnitt 5.3). Den kliniska relevansen av dessa effekter hos människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Signifor kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör uppmanas att vara försiktiga vid framförande av fordon eller användning av maskiner om de blir trötta, yrs eller får huvudvärk under behandling med Signifor.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för pasireotid intramuskulär användning överensstämmer med den för klassen somatostatinanaloger med undantag för den högre graden och frekvensen av hyperglykemi som ses med pasireotid intramuskulär användning. Säkerhetsprofilen för pasireotid intramuskulär användning var till stor del lika mellan indikationerna akromegali och Cushings sjukdom.

Akromegali

Säkerhetsanalysen för akromegali gjordes baserat på 491 patienter som fick pasireotid (419 patienter fick pasireotid intramuskulär användning och 72 fick pasireotid subkutan användning) i fas I, II och III studier. De vanligaste biverkningarna (incidens $\geq 1/10$) från poolade säkerhetsdata från fas III studierna C2305 och C2402 var (i fallande ordning): diarré (vanligast i studie C2305), gallsten, hyperglykemi (vanligast i studie C2402) och diabetes mellitus. Common Toxicity Criteria (CTC) biverkningar av grad 3 och 4 var huvudsakligen relaterade till hyperglykemi.

Cushings sjukdom

Säkerhetsanalysen för den intramuskulära formuleringen vid Cushings sjukdom gjordes baserat på 150 patienter som fick pasireotid i fas III studien G2304 (exponeringstid 57 veckor i median). Patienterna randomiserades i ett 1:1 förhållande till en startdos på antingen 10 mg eller 30 mg pasireotid, med möjlighet att höja till en maximal dos på 40 mg var 28:e dag. De vanligaste biverkningarna (incidens $\geq 1/10$) i fas III studien G2304 var hyperglykemi, diarré, kolestas och diabetes mellitus. Frekvensen och svårighetsgraden av biverkningar tenderade att öka med den högre startdosen på 30 mg, men detta var inte konsekvent för alla biverkningar.

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna i tabell 1 inkluderar händelser rapporterade i de pivotala studierna med den intramuskulära formuleringen hos patienter med akromegali och Cushings sjukdom. Biverkningarna förtecknas enligt MeDRAs klassificering av organsystem. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar efter föredragen term för pasireotid intramuskulär användning

Klass av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Anemi		
Endokrina systemet		Binjureinsufficiens*		
Metabolism och nutrition	Hyperglykemi, diabetes mellitus	Typ 2-diabetes mellitus, nedsatt glukostolerans, nedsatt aptit		Diabetes-ketoacidosis
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel		
Hjärtat		Sinusbradykardi*, QT-förlängning		
Magtarmkanalen	Diarré, illamående, buksmärtor*	Spänd buk, kräkningar		Steatorré Missfärgad avföring
Lever och gallvägar	Gallsten	Kolecystit*, kolestas		
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, pruritus		

Klass av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Trötthet*	Reaktioner vid injektionsstället*		
Undersökningar		Förhöjt glykosylerat hemoglobin, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjt blodglukos, förhöjt blodkreatinfosfokinas, förhöjt lipas	Förhöjt amylas, förlängd protrombintid	
* Grupperade termer: Binjureinsufficiens inkluderar binjureinsufficiens och minskad mängd kortisol i blodet. Sinusbradykardi inkluderar bradykardi och sinus bradykardi. Buksmärta inkluderar buksmärta och smärta i övre delen av buken. Reaktioner vid injektionsstället inkluderar smärta vid injektionsstället, knuta vid injektionsstället, obehag vid injektionsstället, blåmärken vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, reaktioner vid injektionsstället, överkänslighet vid injektionsstället och svullnad vid injektionsstället. Kolecystit inkluderar akut kolecystit och kronisk kolecystit. Trötthet inkluderar trötthet och asteni.				

Beskrivning av valda biverkningar

Rubbningar i glukosmetabolismen

Akromegali

Hos patienter med akromegali var förhöjda fasteglukosnivåer den mest frekvent rapporterade laboratorieavvikelsen av grad 3/4 i de två fas III studierna. I studie C2305 rapporterades förhöjda fasteglukosnivåer av grad 3 hos 9,7 % och 0,6 % av patienterna med akromegali som behandlats med pasireotid intramuskulär användning respektive oktreotid intramuskulär användning. Förhöjda nivåer av grad 4 rapporterades hos 0,6 % respektive 0 %. I studie C2402 rapporterades förhöjda fasteglukosnivåer av grad 3 hos 14,3 % och 17,7 % av patienterna med akromegali som behandlats med pasireotid intramuskulär användning 40 mg respektive 60 mg och hos inga av patienterna i den aktiva kontrollgruppen. Två hyperglykemi-relaterade akuta fall (diabetiskt ketoacidosis och hyperglykemiskt koma) rapporterades efter dosökning av pasireotid till 60 mg i medicinskt behandlingsnaiva patienter. Det ena fallet var en patient med obehandlad hyperglykemi och $HbA_{1c} > 8\%$ innan initiering av pasireotid och det andra en patient med obehandlad hyperglykemi och ett fastebloodsocker i plasma på 359 mg/dl. I båda studierna var de genomsnittliga nivåerna av FPG och HbA_{1c} som högst under de första tre månaderna av behandlingen med pasireotid intramuskulär användning. Hos behandlingsnaiva patienter (studie C2305) var den genomsnittliga absoluta ökningen av FPG och HbA_{1c} likartad vid de flesta tidpunkter för alla patienter som behandlats med pasireotid intramuskulär användning oberoende av baselinevärdena.

I de två pivotala studierna med patienter med akromegali observerades att graden och frekvensen av hyperglykemi var högre för Signifor intramuskulär användning än för aktiv kontroll (oktreotid intramuskulär användning eller lanreotid djup subkutan injektion). I en poolad analys av de två pivotala studierna var den totala incidensen av hyperglykemi-relaterade biverkningar 58,6 % (alla grader) och 9,9 % (CTC grad 3 och 4) för Signifor intramuskulär användning kontra 18,0 % (alla grader) och 1,1 % (CTC grad 3 och 4) för den aktiva kontrollen. I den pivotala studien med patienter som var otillräckligt kontrollerade på en annan somatostatinanalog, var andelen patienter som inte tidigare behandlats med diabetesmedel men där det krävdes insättande av diabetesbehandling under studien 17,5 % och 16,1 % i Signifor 40 mg och 60 mg grupperna jämfört med 1,5 % i den aktiva kontrollgruppen; i den pivotala studien med patienter som inte fått medicinsk behandling tidigare, var andelen patienter där det krävdes insättande av diabetesbehandling under studien 36 % i Signifor-gruppen jämfört med 4,4 % i den aktiva kontrollgruppen.

Cushings sjukdom

Hos patienter med Cushings sjukdom var förhöjda FPG-nivåer den mest frekvent rapporterade laboratorieavvikelsen av CTC grad 3 (14,7 % av patienterna) i fas III studien G2304. Inga fall av grad 4 rapporterades. Genomsnittliga förhöjningar av HbA_{1c} var mindre uttalade hos patienter med normala blodsockervärden vid studiestart jämfört med patienter med prediabetes eller diabetes. Genomsnittliga nivåer av FPG ökade vanligen under den första behandlingsmånaden för att sedan minska och stabiliseras under efterföljande månader. Ökning av FPG och HbA_{1c} var dosberoende och värdena sjönk generellt efter utsättning av pasireotid intramuskulär användning men förblev högre än vid baseline. Den totala förekomsten av biverkningar relaterade till hyperglykemi var 75,3 % (alla grader) och 22,7 % (CTC grad 3). Biverkningar av hyperglykemi och diabetes mellitus ledde till att 3 (2,0 %) respektive 4 (2,7 %) patienter avbröt studien.

De förhöjningar av fasteplasmaglukos och HbA_{1c} som observerats vid behandling med pasireotid intramuskulär användning är reversibla efter utsättande.

Övervakning av blodglukosnivåerna hos patienter som behandlas med Signifor rekommenderas (se avsnitt 4.4)

Magtarmkanalrubbningar

Magtarmbesvär var frekventa med Signifor. Dessa reaktioner var vanligen av låg grad, krävde ingen intervention och förbättrades vid fortsatt behandling. Magtarmbesvär var mindre frekventa hos patienter med akromegali om var otillräckligt kontrollerade jämfört med behandlingsnaiva patienter.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner relaterade till injektionsstället (t.ex. smärta vid injektionsstället, obehag vid injektionsstället) var huvudsakligen av grad 1 eller 2 i svårighetsgrad i fas III studierna. Incidensen av sådana händelser var högst under de första tre månaderna av behandlingen. I akromegali studierna var händelserna jämförbara mellan patienter som behandlades med pasireotid intramuskulär användning och oktreotid intramuskulär användning och mindre frekventa hos otillräckligt kontrollerade patienter jämfört med behandlingsnaiva patienter.

QT-förlängning

I akromegali-studien C2305 var andelen patienter med noterbara nyligen tillstöta QT/QTc intervall jämförbar mellan grupperna pasireotid intramuskulär användning och oktreotid intramuskulär användning fram till cross-over, med få noterbara perifera värden. QTcF > 480 ms rapporterades för 3 respektive 2 patienter i grupperna som fick pasireotid intramuskulär användning och oktreotid intramuskulär användning. Förlängt QTcF > 60 ms från baseline rapporterades för 2 respektive 1 patient. I studie C2402 var den enda noterbara avvikelsen ett QTcF värde > 480 ms hos 1 patient i gruppen som fick pasireotid intramuskulär användning 40 mg. I studien på Cushings sjukdom G2304, rapporterades ett QTcF värde > 480 ms hos 2 patienter. Inga QTcF värden > 500 ms sågs i någon av de pivotala studierna.

Leverenzym

Övergående förhöjningar av leverenzym har rapporterats vid användning av somatostatinanaloger och observerades också hos friska frivilliga och patienter som fick pasireotid i kliniska studier. Dessa förhöjningar var i de flesta fall asymtomatiska, av låg grad och reversibla vid fortsatt behandling. Ett fåtal fall av samtidiga förhöjningar av ALAT (alaninaminotransferas) till över 3 x ULN och bilirubin till över 2 x ULN har observerats med den subkutana formuleringen, med inte hos patienter som behandlats med pasireotid intramuskulär användning. Alla observerade fall av samtidiga förhöjningar identifierades inom tio dagar efter start av behandling. Patienterna återhämtade sig utan kliniska följdtilstånd och leverfunktionsvärdena återgick till baseline efter behandlingsavbrott.

Kontroll av leverenzym rekommenderas före och under behandling med Signifor (se avsnitt 4.4), baserat på vad som är kliniskt lämpligt.

Pankreasenzym

Asymtomatiska förhöjningar av lipas och amylas observerades hos patienter som fick pasireotid i

kliniska studier. Dessa förhöjningar var i de flesta fall asymtomatiska, av låg grad och reversibla vid fortsatt behandling. På grund av kopplingen mellan gallsten och akut pankreatit är pankreatit en potentiell biverkning vid användning av somatostatinanaloger.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

I händelse av överdosering rekommenderas att lämplig understödjande behandling sätts in, baserad på patientens kliniska status, till dess att symtomen försvinner.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofys- och hypotalamushormoner samt analoger, somatostatinanaloger, ATC-kod: H01CB05

Verkningsmekanism

Pasireotid är en cyklohexapeptidsomatostatinanalog för injektion. Liksom de naturliga peptidhormonerna somatostatin-14 och somatostatin-28 (även kallade SRIF, somatotropin release inhibiting factor) och andra somatostatinanaloger, utövar pasireotid sin farmakologiska aktivitet via bindning till somatostatinreceptorer. Fem humana subtyper av somatostatinreceptorer är kända: hsst1, 2, 3, 4 och 5. Dessa receptorsubtyper uttrycks i olika vävnader under normala fysiologiska förhållanden. Somatostatinanaloger binder till hsst-receptorer med olika potens (se tabell 2). Pasireotid binder med hög affinitet till fyra av de fem hsst-receptorerna.

Tabell 2 Bindningsaffinitet hos somatostatin (SRIF-14), pasireotid, oktreotid och lanreotid till de fem humana subtyperna av somatostatin-receptorer (hsst1-5)

Substans	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatin (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasireotid	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1 000	0,16±0,01
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

Resultaten är medelvärde ±SEM av IC₅₀-värden uttryckta som nmol/l.

Farmakodynamisk effekt

Somatostatinreceptorer uttrycks i många vävnader, särskilt i neuroendokrina tumörer i vilka ett överskott av hormoner insöndras, däribland GH vid akromegali och ACTH vid Cushings sjukdom.

Studier *in vitro* visar att kortikotropa tumörceller från patienter med Cushings sjukdom uppvisar ett högt uttryck av hsst 5, medan de övriga receptorsubtyperna antingen inte uttrycks alls eller uttrycks i lägre grad. Pasireotid binder till och aktiverar fyra av de fem hsst-receptorerna, särskilt hsst 5, i kortikotropa celler hos ACTH-producerande adenom, vilket leder till hämning av insöndringen av ACTH.

På grund av sin breda bindningsprofil till somatostatinreceptorer har pasireotid potentialen att

stimulera både $ghr2$ och $ghr5$ subtyp-receptorer relevanta för inhibering av GH och IGF-1 utsöndring och kan därför vara effektiv vid behandling av akromegali.

Glukosmetabolism

I en randomiserad dubbelblind mekanism studie utförd på friska frivilliga var utvecklingen av hyperglykemi, med pasireotid givet som pasireotid subkutan användning vid doser om 0,6 och 0,9 mg två gånger dagligen, relaterad till minskningar i utsöndring av insulin samt inkretinhormoner (d.v.s. glukagonlik peptid-1 [GLP-1] och glukosberoende insulinotropisk polypeptid [GIP]). Pasireotid påverkade inte insulinkänsligheten.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av pasireotid intramuskulär användning har visats i två fas III multicenterstudier hos patienter med akromegali och i en fas III multicenter studie hos patienter med Cushings sjukdom..

Studie C2402 vid akromegali, otillräckligt kontrollerade patienter

Studie C2402 var en fas III, multicenter, randomiserad, parallell, tre-armad studie av dubbelblind behandling med pasireotid intramuskulär användning 40 mg och 60 mg, i jämförelse med open-label behandling med oktreotid intramuskulär användning 30 mg eller lanreotid djup subkutan injektion 120 mg i patienter med otillräckligt kontrollerad akromegali. Totalt 198 patienter randomiserades till behandling med pasireotid intramuskulär användning 40 mg (n=65), pasireotid intramuskulär användning 60 mg (n=65) eller aktiv kontroll (n=68). 192 patienter behandlades. Totalt 181 patienter fullföljde core-fasen (24 veckor) i studien.

Otillräckligt kontrollerade patienter i studie C2402 definieras som patienter med en genomsnittlig GH koncentration på en 5-gradig profil över en 2-timmars period $>2,5 \mu\text{g/L}$ och IGF-1 justerat för kön och ålder $>1,3 \times \text{ULN}$. Patienterna skulle vara behandlade med de högsta angivna doserna av oktreotid intramuskulär användning (30 mg) eller lanreotid djup subkutan injektion (120 mg) under minst 6 månader före randomisering. Tre fjärdedelar av patienterna hade behandlats med oktreotid intramuskulär användning tidigare och en fjärdedel med lanreotid djup subkutan injektion. Nästan hälften av patienterna hade behandlats med ytterligare läkemedel för akromegali utöver somatostatinanaloger. Två tredjedelar av alla patienter hade genomgått kirurgi. Genomsnittliga GH nivåer vid baseline var $17,6 \mu\text{g/L}$, $12,1 \mu\text{g/L}$ och $9,5 \mu\text{g/L}$ i grupperna 40 mg, 60 mg respektive aktiva kontrollgrupper. Genomsnittliga värden för IGF-1 vid baseline var 2,6, 2,8 respektive $2,9 \times \text{ULN}$.

Det primära effektmåttet var att jämföra andelen patienter som uppnådde biokemisk kontroll (definierat som genomsnittliga nivåer av GH $<2,5 \mu\text{g/L}$ och normalisering av IGF-1 justerat för kön och ålder) vecka 24 vid behandling med pasireotid intramuskulär användning 40 mg eller 60 mg kontra fortsatt behandling med aktiv kontroll (oktreotid intramuskulär användning 30 mg eller lanreotid djup subkutan injektion 120 mg). Studien uppnådde det primära effektmåttet för båda doserna av pasireotid intramuskulär användning. Andelen patienter som uppnådde biokemisk kontroll var 15,4 % (p-värde = 0,0006) och 20,0 % (p-värde $<0,0001$) för pasireotid intramuskulär användning 40 mg respektive 60 mg vid 24 veckor jämfört med noll i den aktiva kontrollgruppen (Tabell 3).

Tabell 3 Viktiga resultat vid vecka 24 (Studie C2402)

	Signifor intramuskulär användning 40 mg N=65 n (%), p värde	Signifor intramuskulär användning 60 mg N=65 n (%), p värde	Aktiv kontroll N=68 n (%)
GH<2,5 µg/L och normaliserade IGF-1*	10 (15,4 %), p=0,0006	13 (20,0 %), p<0,0001	0 (0 %)
Normalisering av 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 %)

* Primärt effektmått (patienter med IGF-1 < nedre normalgränsen (LLN) ansågs inte vara "responders").

Hos patienter som behandlats med pasireotid intramuskulär användning för vilka minskningar av GH och IGF-1 nivåer observerades inträffade dessa under de första tre månaderna av behandling och bibehölls fram till vecka 24.

Andelen patienter med en reduktion eller oförändrad volym av hypofystumören vid vecka 24 var 81,0 % och 70,3 % för pasireotid intramuskulär användning 40 och 60 mg, och 50,0 % för den aktiva kontrollen. Dessutom uppnådde en högre andel patienter en reduktion i tumörvolym om minst 25 % vid pasireotid intramuskulär användning (18,5 % och 10,8 % för 40 mg respektive 60 mg) än med aktiv kontroll (1,5 %).

Hälsorelaterad livskvalitet mätt med AcroQol indikerade statistiskt signifikanta förbättringar från baseline till vecka 24 i Physical, Psychological-Appearance and Global scores för 60 mg gruppen och Physical sub.score för 40 mg-gruppen. Förändringar för grupperna oktreotid intramuskulär användning eller lanreotid djup subkutan injektion var inte statistiskt signifikanta. Förbättringen som observerats upp till vecka 24 mellan behandlingsgrupperna var inte heller statistiskt signifikant.

Studie C2305 vid akromegali, behandlingsnaiva patienter

En fas III multicenter, randomiserad, blindad studie utfördes för att utvärdera säkerheten och effekten av pasireotid intramuskulär användning kontra oktreotid intramuskulär användning hos behandlingsnaiva patienter med akromegali. Totalt 358 patienter randomiserades och behandlades. Patienter randomiserades i ett 1:1 förhållande till en av de två behandlingsgrupperna i en av följande två strata: 1) patienter som hade genomgått en eller flera operationer av hypofysen men ej behandlats medicinskt eller 2) *de novo* patienter med synligt hypofysadenom på MRI som nekat operation av hypofysen eller för vilka operation av hypofysen var kontraindicerat.

Det två behandlingsgrupperna var välbalanserade i termer om demografiska data vid baseline och sjukdomskaraktäristika. Andelen patienter i behandlingsgrupperna pasireotid intramuskulär användning respektive oktreotid intramuskulär användning som inte hade genomgått operation av hypofysen (*de novo*) var 59,7 % respektive 56 %.

Startdosen var 40 mg för pasireotid intramuskulär användning och 20 mg för oktreotid intramuskulär användning. Dosökning för effekt var tillåtet efter bedömning av proverna efter tre och sex månaders behandling, om biokemiska parametrar visade ett genomsnittligt GH $\geq 2,5$ mikrogram /L och/eller IGF-1 > ULN (relaterade till ålder och kön). Högsta tillåtna dos var 60 mg för pasireotid intramuskulär användning och 30 mg för oktreotid intramuskulär användning.

Det primära effektmåttet var andelen patienter med en reduktion av genomsnittlig GH nivå till <2,5 µg/L och normalisering av IGF-1 till inom normala gränser (relaterade till ålder och kön) vid månad 12. Det primära effektmåttet uppnåddes; andelen patienter som uppnådde biokemisk kontroll

var 31,3 % och 19,2 % för pasireotid intramuskulär användning respektive oktreotid intramuskulär användning, vilket visar ett statistiskt signifikant överlägset resultat till förmån för pasireotid intramuskulär användning (p-värde 0,007) (Tabell 4).

Tabell 4 Viktiga resultat vid månad 12 – fas III studie i patienter med akromegali

	Pasireotid intramuskulär användning (%) N=176	Oktreotid intramuskulär användning n (%) N=182	p-värde
GH <2,5 µg/L och normaliserade IGF-1*	31,3 %	19,2 %	p=0,007
GH <2,5 µg/L och IGF-1 ≤ULN	35,8 %	20,9 %	-
Normaliserade IGF-1	38,6 %	23,6 %	p=0,002
GH <2,5 µg/L	48,3 %	51,6 %	p=0,536

* Primärt effektmått (patienter med IGF-1 <nedre normalgränsen (LLN) ansågs inte vara "responders").

ULN = övre normalgränsen

En högre andel patienter uppnådde biokemisk kontroll tidigt i studien (d.v.s. månad 3) i behandlingsgruppen pasireotid intramuskulär användning än behandlingsgruppen oktreotid intramuskulär användning (30,1 % och 21,4 %) och den biokemiska kontrollen bibehölls i alla efterföljande utvärderingar under core-fasen.

Vid månad 12 var reduktionen i tumörvolym jämförbar mellan behandlingsgrupperna och hos patienter med eller utan tidigare operation av hypofysen. Andelen patienter med en reduktion i tumörvolym större än 20 % vid månad 12 var 80,8 % för pasireotid intramuskulär användning och 77,4 % för oktreotid intramuskulär användning.

Hälsorelaterad livskvalitet mätt med AcroQol indikerade statistiskt signifikanta förbättringar i Physical, Psychological-Appearance and Global scores för båda behandlingsgrupperna vid månad 12. Genomsnittliga förbättringar från baseline var större för pasireotid intramuskulär användning än för oktreotid intramuskulär användning utan statistisk signifikans.

Förlängningsfas

Vid slutet av core-fasen kunde patienter som uppnått biokemisk kontroll eller som bedömdes gynnas av behandling efter utvärdering av prövaren fortsätta med behandling i förlängningsfasen med det studieläkemedel som de initialt randomiserades till.

Under förlängningsfasen fortsatte 74 patienter behandling med pasireotid intramuskulär användning och 46 patienter fortsatte behandling med oktreotid intramuskulär användning. Vid månad 25 uppnådde 48,6 % av patienterna (36/74) i gruppen pasireotid intramuskulär användning biokemisk kontroll och 45,7 % (21/46) i gruppen oktreotid intramuskulär användning. Andelen patienter som hade genomsnittliga GH nivåer <2,5 µg/L och normaliserade IGF-1 vid samma tidpunkt var också jämförbar mellan de två behandlingsgrupperna.

Under förlängningsfasen fortsatte tumörvolymen att minska.

Crossover-fas

Vid slutet av core-fasen tilläts patienter som inte fått ett tillräckligt svar på deras initiala behandling att byta behandling. 81 patienter korsades över från oktreotid intramuskulär användning till pasireotid intramuskulär användning och 38 patienter korsades över från pasireotid intramuskulär användning till oktreotid intramuskulär användning.

Tolv månader efter crossover var andelen patienter som uppnått biokemisk kontroll 17,3 % (14/81) för pasireotid intramuskulär användning och 0 % (0/38) för oktreotid intramuskulär användning. Andelen

patienter som uppnådde biokemisk kontroll inkluderat patienter med IGF-1 < LLN var 25,9 % i gruppen pasireotid intramuskulär användning och 0 % i gruppen oktreotid intramuskulär användning.

Ytterligare minskning i tumörvolym observerades vid månad 12 efter crossover i båda behandlingsgrupperna och var högre hos patienter som korsats till pasireotid intramuskulär användning (-24,7 %) än hos patienter som korsats till oktreotid intramuskulär användning (-17,9 %).

Studie G2304 vid Cushings sjukdom

Effekten och säkerheten av pasireotid intramuskulär användning utvärderades i en fas III, multicenter studie under en behandlingsperiod på 12 månader hos patienter med Cushings sjukdom med ihållande eller recidiverande sjukdom eller patienter med nydebuterad sjukdom för vilka kirurgi inte var indicerat eller som vägrade att genomgå operation. Kriterierna för deltagande innefattade ett genomsnittligt värde av fritt kortisol i urinen (mUFC) mellan 1,5 och 5 gånger övre normalvärdesgränsen vid screening. Studien inkluderade 150 patienter. Patienternas genomsnittliga ålder var 35,8 år och majoriteten var kvinnor (78,8 %). De flesta patienterna (82,0%) hade genomgått hypofysoperation och genomsnittligt mUFC vid baseline var 470 nmol/dygn (ULN: 166,5 nmol/dygn).

Patienterna randomiserades i ett 1:1 förhållande till en startdos på antingen 10 mg eller 30 mg pasireotid intramuskulär användning var fjärde vecka. Efter fyra månaders behandling fortsatte patienter med mUFC $\leq 1,5$ x ULN på den blindade dos de randomiserats till. För patienter med mUFC $> 1,5$ x ULN höjdes dosen, fortfarande blindat, från 10 mg till 30 mg eller från 30 mg till 40 mg under förutsättning att det inte förelåg några tolerabilitetsproblem. Ytterligare dosjusteringar (upp till högst 40 mg) tilläts vid månad 7 och 9 i studiens core-fas. Det primära effektmåttet var andelen patienter i vardera gruppen, som uppnått genomsnittliga dygnsnivåer av UFC $\leq$ ULN efter 7 månaders behandling, oavsett om dosen ökats under behandlingsperioden. Sekundära effektmått inkluderade förändringar från baseline av dygns UFC, plasma-ACTH, serumkortisol och kliniska tecken och symtom på Cushings sjukdom. Alla analyser utfördes på basis av de randomiserade dosgrupperna.

Resultat

Det primära effektmåttet uppnåddes i båda dosgrupperna i studien (nedre gränsen för 95 % CI för svarsfrekvensen för varje behandlingsgrupp $> 15\%$). Vid månad 7 uppnåddes ett mUFC svar hos 41,9 % och 40,8 % av patienterna som randomiserats till startdoser på 10 mg respektive 30 mg. Andelen patienter som antingen uppnått mUFC $\leq$ ULN eller en reduktion av mUFC från baseline på minst 50 %, var 50,0 % i gruppen som randomiserats till 10 mg och 56,6 % i dosgruppen 30 mg (Tabell 5).

I båda dosgrupperna resulterade Signifor i en sänkning av genomsnittligt UFC efter en 1 månads behandling och svaret upprätthölls över tid. Minskningar visades även av den totala procentuella förändringen av genomsnittliga nivåer och mediannivåer av mUFC från studiestart till månad 7 och 12. Sänkningar av serumkortisol och ACTH-nivån i plasma observerades också vid månad 7 och 12 för vardera dosgrupp.

Tabell 5 Viktiga resultat – fas III studie hos patienter med Cushings sjukdom (intramuskulär formulering)

	Pasireotid 10 mg N=74	Pasireotid 30 mg N=76
Procentandel patienter med:		
mUFC $\leq$ ULN vid månad 7 (95 % CI) *	41,9 (30,5; 53,9)	40,8 (29,7; 52,7)
mUFC $\leq$ ULN och ingen dosökning vid månad 7 (95 % CI)	28,4 (18,5; 40,1)	31,6 (21,4; 43,3)
mUFC $\leq$ ULN eller $\geq$ 50 % minskning från baseline vid månad 7 (95 % CI)	50,0 (38,1; 61,9)	56,6 (44,7; 67,9)
Median (min, max) % mUFC-förändring från baseline vid månad 7	-47,9 (-94,2; 651,1)	-48,5 (-99,7; 181,7)
Median (min, max) % mUFC-förändring från baseline vid månad 12	-52,5 (-96,9; 332,8)	-51,9 (-98,7; 422,3)

* Primärt effektmått baserat på LOCF (last observation carried forward)

mUFC: genomsnittligt fritt kortisol i urinen; ULN: upper limit of normal (övre normalvärdesgränsen); CI: konfidensintervall

Sänkningar i systoliskt och diastoliskt blodtryck och i kroppsvikt observerades i båda dosgrupperna vid månad 7. Totala reduktioner i dessa parametrar tenderade att vara större hos patienter som svarat på mUFC. Liknande trender observerades månad 12.

Vid månad 7 påvisades antingen förbättring eller stabilisering av symtomen på Cushings sjukdom hos de flesta patienterna, såsom hirsutism, striae, blåmärken och muskelstyrka. Rodnader i ansiktet förbättrades hos 43,5 % (47/108) av patienterna och hos över en tredjedel påvisades förbättring av supraklavikulära (34,3 %) och dorsala (34,6 %) fettansamlingar. Liknande resultat sågs även månad 12.

Hälsorelaterad livskvalitet bedömdes med ett sjukdomsspecifikt, patientrapporterat resultatmått (CushingQoL) och ett generiskt livskvalitetsmått (SF-12v2 General Health Survey). Förbättringar observerades i båda dosgrupperna för CushingQoL och av Mental Component Summary (MCS) i SF-12v2, men inte av Physical Component Summary (PCS) i SF-12v2.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Signifor för alla grupper av den pediatrika populationen för akromegali och hypofysär gigantism och för hypofysberoende Cushings sjukdom, överproduktion av hypofysärt ACTH och hypofysberoende hyperadrenokorticism (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pasireotid för intramuskulär användning är formulerat som mikrosfärer för långverkande frisättning. På injektionsdagen efter en singelinjektion av pasireotid ses en initial kraftig frisättning i plasmakoncentrationen av pasireotid, följt av en sänkning från dag 2 till 7 och därefter en långsam ökning till högsta koncentrationen runt dag 21. Efterföljande veckor ses en långsam nedgångsfas samtidigt med den slutliga nedbrytningen av den i läkemedelsformen ingående polymermatrisen.

Absorption

Den relativa biotillgängligheten av pasireotid intramuskulär användning över pasireotid subkutan användning är fullständig. Inga studier har utförts för att utvärdera den absoluta biotillgängligheten av pasireotid hos människa.

Distribution

Hos friska frivilliga distribuerades pasireotid intramuskulär användning brett med stor synbar distributionsvolym ($V_z/F > 100$ liter). Distributionen mellan blod och plasma är koncentrationsoberoende och visar att pasireotid i första hand återfinns i plasma (91 %). Plasmaproteinbindningen är måttlig (88 %) och oberoende av koncentrationen.

Baserat på *in vitro*-data förefaller pasireotid vara ett substrat för effluxtransportören P-gp (P-glykoprotein). Baserat på *in vitro*-data är pasireotid inte ett substrat för effluxtransportören BCRP (bröstcancerresistent protein) eller influxtransportörerna OCT1 (organisk katjontransportör 1), OATP (organisk anjontransporterande polypeptid) 1B1, 1B3 eller 2B1. Vid rekommenderad dosering är pasireotid inte heller en hämmare av UGT1A1, OATP1B1 eller 1B3, OAT1 eller OAT3, OCT1 eller OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 och BSEP.

Metabolism

Pasireotid är metaboliskt mycket stabilt och *in vitro*-data visar att pasireotid inte är ett substrat, en hämmare eller inducerare av CYP450. Hos friska frivilliga återfinns pasireotid främst i oförändrad form i plasma, urin och feces.

Eliminering

Pasireotid elimineras huvudsakligen via hepatiskt clearance (biliär utsöndring) och till en liten del via njurarna. I en ADME-studie på människa återvanns $55,9 \pm 6,63$ % av den radioaktiva subkutana pasireotid dosen under de första 10 dagarna efter administrering, varav $48,3 \pm 8,16$ % av radioaktiviteten i feces och $7,63 \pm 2,03$ % i urin.

Skenbar clearance (CL/F) av pasireotid intramuskulär användning hos friska frivilliga är i genomsnitt 4,5-8,5 liter/tim. Baserat på populations farmakokinetiska (PK) analyser var beräknad CL/F ungefär 4,8 till 6,5 liter/tim för typiska patienter med Cushings sjukdom och ungefär 5,6 till 8,2 liter/tim för typiska akromegali patienter.

Linjäritet och tidsberoende

Farmakokinetiskt steady state för pasireotid intramuskulär användning uppnås efter tre månader. Efter flera månatliga doser visar pasireotid intramuskulär användning farmakokinetisk exponering proportionell mot dosen i dosintervallet 10 mg till 60 mg var fjärde vecka.

Särskilda populationer

Pediatrik population

Inga studier har utförts på pediatrika patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Njureclearance bidrar i liten grad till eliminationen av pasireotid hos människa. I en klinisk studie med subkutan administrering av 900 µg pasireotid i singeldos hos patienter med nedsatt njurfunktion, hade nedsatt njurfunktion av mild, måttlig eller svår grad, eller terminal njursvikt (end stage renal disease, ESRD) inte någon betydande påverkan på den totala exponeringen av pasireotid i plasma. Exponeringen av obundet pasireotid i plasma ($AUC_{inf,u}$) ökade hos deltagare med nedsatt njurfunktion (mild: 33%, måttlig: 25%, svår 99%, ESRD: 143%) i jämförelse med en kontrollgrupp.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga kliniska studier på patienter med nedsatt leverfunktion har utförts med pasireotid intramuskulär användning. I en klinisk studie på en subkutan singeldos av pasireotid på deltagare med nedsatt leverfunktion observerades signifikanta skillnader hos deltagare med måttlig eller grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B eller C). Hos deltagare med måttlig respektive grav leverfunktionsnedsättning ökade AUC_{inf} med 60 % och 79 %, C_{max} ökade med 67 % och 69 % och

CL/F minskade med 37 % och 44 %.

Äldre patienter (≥65 år)

Ålder är inte en signifikant kovariat i populationsfarmakokinetiska analyser av patienter.

Demografi

Populations-PK analyser av pasireotid intramuskulär användning tyder på att etnisk tillhörighet inte påverkar PK parametrar. PK exponeringar hade en liten korrelation med kroppsvikt i studien med behandlingsnaiva patienter, men inte i studien med otillräckligt kontrollerade patienter. Kvinnliga patienter med akromegali hade en högre exponering 32 % jämfört med 51 % hos manliga patienter i studier med behandlingsnaiva patienter respektive otillräckligt kontrollerade patienter; dessa skillnader i exponering var inte kliniskt relevant utifrån effekt- och säkerhetsdata.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse säkerhetsdata från studier som utförts med pasireotid administrerat subkutant avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet, visade inte några särskilda risker för människa. Dessutom har tolerabilitets- och upprepade dos toxicitetsstudier utförts på pasireotid givet intramuskulärt. De flesta fynd som observerades i studier av allmäntoxicitet var reversibla och kunde tillskrivas pasireotids farmakologi. Effekter i gängse studier observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt mycket högre än den maximala exponeringen hos människa vilket tyder på liten relevans för klinisk användning.

Pasireotid givet subkutant påverkade inte fertiliteten hos hanrättor men, som är att förvänta med tanke på pasireotids farmakologi, uppvisade honor avvikande reproduktionscykler eller uteblivna cykler och minskat antal gulkroppar och implantationsställen. Embryotoxicitet sågs hos råttor och kanin vid doser som orsakade maternell toxicitet men ingen teratogen potential påvisades. I den pre- och post-natala studien på råttor hade pasireotid ingen effekt på värkarbetet eller nedkomsten men orsakade en liten retardation i utvecklingen av lösgörandet av ytterörat och minskad kroppsvikt hos avkomman.

Tillgängliga toxikologiska data hos djur har visat att pasireotid utsöndras i mjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Poly(DL-laktid-co-glykolid) (40-60:40-50)

Poly(DL-laktid-co-glykolid)(50:50)

Spädningsvätska

Natriumkarmellos

Mannitol

Poloxamer 188

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver: brunaktig injektionsflaska (glas) med gummiprop (klorbutylgummi), innehållande den aktiva substansen (pasireotid).

Spädningsvätska: färglös förfylld spruta (glas) med främre propp och kolvpropp (klorbutylgummi) innehållande 2 ml spädningsvätska.

Förpackningar (alla styrkor): Varje förpackning innehåller ett blistertråg med ett injektionskit (en injektionsflaska och, i en separat förseglad del, en förfylld spruta, en flaskadapter och en säkerhetskanyl för injektion).

Flerpack (enbart 40 mg och 60 mg): varje flerpack innehåller 3 mellanliggande kartonger, vardera innehållande ett blistertråg med ett injektionskit (en injektionsflaska och, i en separat förseglad del, en förfylld spruta, en flaskadapter och en säkerhetskanyl för injektion).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar eller styrkor att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Det finns två kritiska steg vid beredning av Signifor. **Om de inte följs kan det leda till att läkemedlet inte administreras på rätt sätt.**

- **Injektionsförpackningen måste inta rumstemperatur.** Ta ut injektionsförpackningen ur kylan och låt den stå i rumstemperatur i minst 30 minuter innan beredningen, men överstig ej 24 timmar.
- Efter tillsats av spädningsvätskan, **skaka injektionsflaskan måttligt** under minst 30 sekunder **tills dess att en jämn suspension bildats.**

Inkluderat i injektionsförpackningen:

- a En injektionsflaska som innehåller pulvret
- b En förfylld spruta som innehåller spädningsvätskan
- c En flaskadapter för beredning av läkemedel
- d En säkerhetskanyl (20G x 1.5")

Följ noggrant instruktionerna nedan för att säkerställa korrekt beredning av Signifor pulver och vätska till injektionsvätska, suspension innan intramuskulär injektion ges.

Signifor suspension ska endast beredas omedelbart före administrering.

Signifor ska endast ges av utbildad hälsovårdspersonal.

Följ nedanstående instruktioner för att bereda Signifor för djup intramuskulär injektion:

1. Flytta Signifor injektionsförpackning från kylförvaringen. **OBSERVERA: Det är viktigt att injektionsförpackningen nått rumstemperatur innan spädningsprocessen startas. Låt förpackningen stå i rumstemperatur i minst 30 minuter före beredning, men**

- överstig inte 24 timmar.** Injektionsförpackningen kan ställas tillbaka i kylförvaring om den inte använts inom 24 timmar.
2. Ta bort plastlocket från injektionsflaskan och desinficera injektionsflaskans gummimembran med en spritservett.
 3. Ta bort skyddsfilm från förpackningen med flaskadaptern, men ta EJ ur flaskadaptern ur förpackningen.
 4. Hållandes i förpackningen med flaskadaptern, placera flaskadaptern på injektionsflaskan och tryck ned fullständigt så att den sätts på plats, bekräftas genom ett "klick".
 5. Ta bort förpackningen från flaskadaptern genom att lyfta den rakt upp.
 6. Ta bort skyddskapsylen från den förfyllda sprutan med spädningsvätska och **skruva** på sprutan på flaskadaptern.
 7. Tryck långsamt ner kolven hela vägen för att tömma all spädningsvätska i injektionsflaskan.
 8. **OBSERVERA:** Håll kolven intryckt och skaka injektionsflaskan **måttligt i minst 30 sekunder** så att pulvret blir fullständigt suspenderat. **Om pulvret inte är fullständigt suspenderat, skaka måttligt igen i ytterligare 30 sekunder.**
 9. Vänd sprutan och injektionsflaskan upp och ner, dra **långsamt** kolven bakåt och dra upp allt innehåll i injektionsflaskan i sprutan.
 10. Skruva av sprutan från flaskadaptern.
 11. Skruva på säkerhetskanylen på sprutan.
 12. Dra av skyddskåpan från kanylen. För att undvika sedimentering och upprätthålla en jämn suspension kan du skaka försiktigt på sprutan. Knacka försiktigt på sprutan för att avlägsna synliga bubblor och tryck ut dem från sprutan. Den färdigberedda Signifor är nu redo att administreras **omedelbart**.
 13. Signifor får endast ges som djup intramuskulär injektion. Förbered injektionsstället med en spritservett. För in kanylen fullständigt i vänster eller höger glutealmuskel i en 90° vinkel mot huden. Dra tillbaka kolven långsamt för att kontrollera att inget blodkärl har träffats (byt injektionsställe om ett blodkärl har träffats). Tryck långsamt ner kolven tills sprutan är tom. Dra ut kanylen från injektionsstället och aktivera säkerhetsskyddet.
 14. Aktivera säkerhetsskyddet över kanylen genom en av följande metoder:
 - tryck ner den gångjärnsförsedda delen av säkerhetsskyddet mot en hård yta
 - tryck gångjärnet framåt med ditt fingerEtt hörbart "klick" bekräftar korrekt aktivering. Kassera sprutan omedelbart i en avfallsbehållare.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Signifor 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
EU/1/12/753/016-017

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 24 april 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 18 november 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Signifor 0,3 mg injektionsvätska, lösning
pasireotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml injektionsvätska, lösning, innehåller 0,3 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: Mannitol, vinsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

6 ampuller

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/753/001

6 ampuller

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Signifor 0,3 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**MELLANKARTONG I FLERPACK (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Signifor 0,3 mg injektionsvätska, lösning
pasireotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml injektionsvätska, lösning, innehåller 0,3 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: Mannitol, vinsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

6 ampuller. Komponent i flerpack. Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Signifor 0,3 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL FLERPACK (MED BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Signifor 0,3 mg injektionsvätska, lösning
pasireotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml injektionsvätska, lösning, innehåller 0,3 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: Mannitol, vinsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

Flerpack: 18 (3 förpackningar med 6) ampuller.

Flerpack: 30 (5 förpackningar med 6) ampuller.

Flerpack: 60 (10 förpackningar med 6) ampuller.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Signifor 0,3 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ AMPULL

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Signifor 0,3 mg injektionsvätska
pasireotid
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Signifor 0,6 mg injektionsvätska, lösning
pasireotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml injektionsvätska, lösning, innehåller 0,6 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: Mannitol, vinsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

6 ampuller

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/753/005

6 ampuller

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Signifor 0,6 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**MELLANKARTONG I FLERPACK (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Signifor 0,6 mg injektionsvätska, lösning
pasireotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml injektionsvätska, lösning, innehåller 0,6 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: Mannitol, vinsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

6 ampuller. Komponent i flerpack. Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Signifor 0,6 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL FLERPACK (MED BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Signifor 0,6 mg injektionsvätska, lösning
pasireotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml injektionsvätska, lösning, innehåller 0,6 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: Mannitol, vinsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

Flerpack: 18 (3 förpackningar med 6) ampuller.

Flerpack: 30 (5 förpackningar med 6) ampuller.

Flerpack: 60 (10 förpackningar med 6) ampuller.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Signifor 0,6 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ AMPULL

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Signifor 0,6 mg injektionsvätska
pasireotid
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Signifor 0,9 mg injektionsvätska, lösning
pasireotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml injektionsvätska, lösning, innehåller 0,9 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: Mannitol, vinsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

6 ampuller

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/753/009

6 ampuller

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Signifor 0,9 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**MELLANKARTONG I FLERPACK (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Signifor 0,9 mg injektionsvätska, lösning
pasireotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml injektionsvätska, lösning, innehåller 0,9 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: Mannitol, vinsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

6 ampuller. Komponent i flerpack. Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Signifor 0,9 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL FLERPACK (MED BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Signifor 0,9 mg injektionsvätska, lösning
pasireotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml injektionsvätska, lösning, innehåller 0,9 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: Mannitol, vinsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

Flerpack: 18 (3 förpackningar med 6) ampuller.

Flerpack: 30 (5 förpackningar med 6) ampuller.

Flerpack: 60 (10 förpackningar med 6) ampuller.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Signifor 0,9 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ AMPULL

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Signifor 0,9 mg injektionsvätska
pasireotid
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Signifor 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
pasireotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 10 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även:

Pulver: poly(DL-laktid-co-glykolid) (50-60:40-50), poly(DL-laktid-co-glykolid) (50:50).

Spädningsvätska: natriumkarmellos, mannitol, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension

1 injektionsflaska med pulver

1 förfylld spruta med 2 ml spädningsvätska

1 säkerhetskanyl

1 flaskadapter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intramuskulär användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/753/018

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Signifor 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Signifor 10 mg pulver till injektionsvätska
pasireotid
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

10 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLED SPRUTA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spädningsvätska till Signifor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

2 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Signifor 20 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
pasireotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 20 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även:

Pulver: poly(DL-laktid-co-glykolid) (50-60:40-50), poly(DL-laktid-co-glykolid) (50:50).

Spädningsvätska: natriumkarmellos, mannitol, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension

1 injektionsflaska med pulver

1 förfylld spruta med 2 ml spädningsvätska

1 säkerhetskanyl

1 flaskadapter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intramuskulär användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/753/013

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Signifor 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Signifor 20 mg pulver till injektionsvätska
pasireotid
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

20 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLED SPRUTA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spädningsvätska till Signifor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

2 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Signifor 30 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
pasireotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 30 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även:

Pulver: poly(DL-laktid-co-glykolid) (50-60:40-50), poly(DL-laktid-co-glykolid) (50:50).

Spädningsvätska: natriumkarmellos, mannitol, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension

1 injektionsflaska med pulver

1 förfylld spruta med 2 ml spädningsvätska

1 säkerhetskanyl

1 flaskadapter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intramuskulär användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/753/019

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Signifor 30 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Signifor 30 mg pulver till injektionsvätska
pasireotid
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

30 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLED SPRUTA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spädningsvätska till Signifor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

2 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Signifor 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
pasireotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 40 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även:

Pulver: poly(DL-laktid-co-glykolid) (50-60:40-50), poly(DL-laktid-co-glykolid) (50:50).

Spädningsvätska: natriumkarmellos, mannitol, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension

1 injektionsflaska med pulver

1 förfylld spruta med 2 ml spädningsvätska

1 säkerhetskanyl

1 flaskadapter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intramuskulär användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/753/014

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Signifor 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**MELLANKARTONG I FLERPACK (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Signifor 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
pasireotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 40 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även:

Pulver: poly(DL-laktid-co-glykolid) (50-60:40-50), poly(DL-laktid-co-glykolid) (50:50).

Spädningsvätska: natriumkarmellos, mannitol, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension

1 injektionsflaska med pulver + 1 förfylld spruta med 2 ml spädningsvätska + 1 säkerhetskanyl +
1 flaskadapter.

Komponent i flerpack. Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intramuskulär användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/753/015

Flerpack innehållande 3 mellankartonger

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Signifor 40 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL FLERPACK (MED BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Signifor 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
pasireotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 40 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även:

Pulver: poly(DL-laktid-co-glykolid) (50-60:40-50), poly(DL-laktid-co-glykolid) (50:50).

Spädningsvätska: natriumkarmellos, mannitol, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension

Flerpack: 3 förpackningar med 1 injektionsförpackning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intramuskulär användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/753/015

Flerpack innehållande 3 mellankartonger

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Signifor 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Signifor 40 mg pulver till injektionsvätska
pasireotid
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

40 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLED SPRUTA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spädningsvätska till Signifor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

2 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Signifor 60 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
pasireotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 60 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även:

Pulver: poly(DL-laktid-co-glykolid) (50-60:40-50), poly(DL-laktid-co-glykolid) (50:50).

Spädningsvätska: natriumkarmellos, mannitol, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension

1 injektionsflaska med pulver

1 förfylld spruta med 2 ml spädningsvätska

1 säkerhetskanyl

1 flaskadapter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intramuskulär användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/753/016

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Signifor 60 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**MELLANKARTONG I FLERPACK (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Signifor 60 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
pasireotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 60 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även:

Pulver: poly(DL-laktid-co-glykolid) (50-60:40-50), poly(DL-laktid-co-glykolid) (50:50).

Spädningsvätska: natriumkarmellos, mannitol, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension

1 injektionsflaska med pulver + 1 förfylld spruta med 2 ml spädningsvätska + 1 säkerhetskanyl +
1 flaskadapter.

Komponent i flerpack. Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intramuskulär användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/753/017

Flerpack innehållande 3 mellankartonger

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Signifor 60 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL FLERPACK (MED BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Signifor 60 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
pasireotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 60 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även:

Pulver: poly(DL-laktid-co-glykolid) (50-60:40-50), poly(DL-laktid-co-glykolid) (50:50).

Spädningsvätska: natriumkarmellos, mannitol, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension

Flerpack: 3 förpackningar med 1 injektionsförpackning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intramuskulär användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/753/017

Flerpack innehållande 3 mellankartonger

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Signifor 60 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Signifor 60 mg pulver till injektionsvätska
pasireotid
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

60 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLED SPRUTA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spädningsvätska till Signifor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

2 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Signifor 0,3 mg injektionsvätska, lösning
Signifor 0,6 mg injektionsvätska, lösning
Signifor 0,9 mg injektionsvätska, lösning
pasireotid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Signifor är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Signifor
3. Hur du använder Signifor
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Signifor ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Signifor är och vad det används för

Signifor är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen pasireotid. Det används till att behandla Cushings sjukdom hos vuxna patienter för vilka kirurgi inte är ett alternativ eller hos vilka kirurgi har misslyckats.

Cushings sjukdom orsakas av en förstoring i hypofysen (en körtel som sitter på undersidan av hjärnan) som kallas hypofysadenom. Detta leder till att kroppen producerar för mycket av ett hormon som kallas adrenokortikotropt hormon (ACTH), som i sin tur leder till för stor produktion av ett annat hormon som kallas kortisol.

Människokroppen producerar naturligt en substans som kallas somatostatin, som blockerar produktionen av vissa hormoner, däribland ACTH. Pasireotid har en verkan som är mycket lik effekten av somatostatin. Därför kan Signifor blockera produktionen av ACTH och därmed hjälpa till att reglera överproduktionen av kortisol och förbättra symtomen vid Cushings sjukdom.

Fråga din läkare om du undrar hur Signifor verkar eller varför du har fått det ordinerat.

2. Vad du behöver veta innan du använder Signifor

Använd inte Signifor

- om du är allergisk mot pasireotid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har allvarliga leverproblem.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Signifor om du har eller någonsin har haft:

- problem med blodsockerhalten, antingen att den varit för hög (som vid hyperglykemi/diabetes) eller att den har varit för låg (hypoglykemi).
- hjärtbesvär, som en nyligen inträffad hjärtinfarkt, kronisk hjärtsvikt (en typ av hjärtsjukdom som innebär att hjärtat inte kan pumpa runt tillräckligt med blod i kroppen) eller plötslig,

- tryckande bröstsmärta (upplevs vanligen som en tryckande, tyngande, klämmande, kramande eller värkande känsla över bröstet).
- en hjärtrytmrubbning, t.ex. oregelbundna hjärtslag eller en abnorm elektrisk signal som kallas "förlängning av QT-intervallet" eller "QT-förlängning".
- låga halter av kalium eller magnesium i blodet.
- gallstenar.

Under behandlingen med Signifor

- Signifor reglerar överproduktion av kortisol. Regleringen kan vara för kraftig och du kan uppleva tecken eller symtom som är förenade med en brist på kortisol, som extrem kraftlöshet, trötthet, viktninskning, illamående, kräkning eller lågt blodtryck. Om detta händer, ska du omedelbart tala om det för din läkare.
- Signifor kan orsaka förhöjd blodsockerhalt. Läkaren kan vilja kontrollera ditt blodsocker och sätta in behandling med ett diabetesläkemedel eller justera dosen om du redan tar ett sådant läkemedel.
- Signifor kan sänka hjärtfrekvensen. Läkaren kan vilja kontrollera hjärtfrekvensen med användning av en apparat som mäter hjärtats elektriska aktivitet ("EKG" eller elektrokardiogram). Om du använder läkemedel för att behandla hjärtbesvär, kan läkaren behöva justera doseringen.
- Läkaren kan också vilja göra regelbundna kontroller av gallblåsan, leverenzymerna och hypofyshormoner, eftersom dessa kan påverkas av detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Ge inte det här läkemedlet till barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte finns några data för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Signifor

Signifor kan påverka vissa andra läkemedels verkningsätt. Om du använder andra läkemedel samtidigt med Signifor (även receptfria läkemedel), kan läkaren behöva kontrollera hjärtat noggrannare eller ändra dosen av Signifor eller de andra läkemedlen. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Berätta särskilt för din läkare om du använder:

- läkemedel för behandling av oregelbundna hjärtslag, t.ex. läkemedel som innehåller disopyramid, prokainamid, kinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid, amiodaron eller dronedaron.
- läkemedel för behandling av bakteriella infektioner (via munnen: klaritromycin, moxifloxacin, via injektion: erytromycin, pentamidin).
- läkemedel för behandling av svampinfektioner (ketokonazol, utom i schampo).
- läkemedel för behandling av vissa psykiska störningar (klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon).
- läkemedel för behandling av hösnuva och andra allergier (terfenadin, astemizol, mizolastin).
- läkemedel som används för att förebygga eller behandla malaria (klorokin, halofantrin, lumefantrin).
- läkemedel för att reglera blodtrycket som:
 - betablockerare (metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol)
 - kalciumkanalblockerare (bepridil, verapamil, diltiazem)
 - kolinesterashämmare (rivastigmin, fysostigmin).
- läkemedel för att reglera elektrolytbalansen (kalium, magnesium) i kroppen.

Det är särskilt viktigt att du nämner följande läkemedel:

- ciklosporin (används vid organtransplantation för att hämma immunsystemets aktivitet).
- läkemedel för behandling av blodsockernivåer som är för höga (som vid diabetes) eller för låga (hypoglykemi) som:
 - insulin
 - metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid (diabetesläkemedel).

Graviditet, amning och fertilitet

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder något läkemedel.

- Signifor ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Om du är gravid eller tror att du kan vara det, är det viktigt att du talar om det för läkaren, som kommer att vilja diskutera om du kan använda Signifor eller inte under graviditeten.
- Du ska inte amma medan du använder Signifor. Det är inte känt om Signifor passerar över till bröstmjölk.
- Om du är kvinna och sexuellt aktiv ska du använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen. Fråga din läkare om behovet av preventivmedel innan du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Signifor kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner eftersom vissa av de biverkningar du kan uppleva medan du använder Signifor, såsom yrsel, huvudvärk och trötthet, kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner på ett säkert sätt.

Viktig information om något innehållsämne i Signifor

Signifor innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Signifor

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Detta läkemedel finns i en ampull, dvs. en liten glasbehållare.

Hur mycket Signifor du ska använda

Rekommenderad dos är en ampull Signifor 0,6 mg två gånger om dagen. Om du tar Signifor vid samma tidpunkt varje dag blir det lättare att komma ihåg när du ska ta läkemedlet. När du har påbörjat behandlingen kan läkaren också vilja öka dosen till en ampull Signifor 0,9 mg två gånger om dagen.

Om biverkningar uppträder, kan läkaren tillfälligt sänka dosen med 0,3 mg per injektion.

Om du har leversjukdom innan du påbörjar behandling med Signifor, kan läkaren vilja att du börjar behandlingen med dosen en ampull Signifor 0,3 mg två gånger om dagen.

Det finns ampuller med Signifor med olika styrkor (0,3 mg, 0,6 mg och 0,9 mg) som passar för den dos som läkaren ordinerar.

Läkaren kommer att regelbundet kontrollera hur du svarar på behandlingen med Signifor och avgöra vilken dos som är bäst för dig.

Hur du använder Signifor

Läkaren eller sjuksköterskan kommer att visa dig hur du injicerar dig själv med Signifor. Du bör också läsa anvisningarna i slutet av den här bipacksedeln. Om du har några frågor, vänd dig till läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Signifor är avsett för subkutan användning. Det innebär att läkemedlet injiceras med en kort nål i fettvävnaden alldeles under huden. Låren och buken är bra områden för subkutan injektion. Undvik ömhet och hudirritation genom att välja ett nytt injektionsställe vid varje injektion. Du ska också undvika injektionsställena som är ömma eller där huden är irriterad.

Använd inte Signifor om du märker att vätskan inte är klar eller innehåller partiklar. Injektionsvätskan ska vara fri från synliga partiklar, klar och färglös.

Hur länge du ska använda Signifor

Du ska fortsätta att använda Signifor så länge som din läkare säger att du ska göra det.

Om du har använt för stor mängd av Signifor

Om du av misstag använder mer Signifor än vad läkaren har ordinerat, ska du omedelbart kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Om du har glömt att använda Signifor

Injicera inte dubbel dos av Signifor för att kompensera för glömd dos. Om du glömmet att injicera en dos av Signifor, injicera bara nästa dos enligt doseringsschemat.

Om du slutar att använda Signifor

Om du avbryter behandlingen med Signifor kan kortisolhalten stiga igen och symtomen kan återkomma. Därför ska du inte sluta att använda Signifor, såvida inte läkaren säger det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga. Tala om för din läkare om du får något av följande:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Förändrad sockerhalt i blodet. Du kan uppleva överdriven törst, stor urinvolym, ökad aptit med viktminskning, trötthet, illamående, kräkningar, buksmärta (magont).
- Gallstenar eller tillhörande problematik. Du kan uppleva feber, frossa, gulfärgning av hud/ögon, plötslig ryggsmärta eller smärta i höger sida av buken.
- Extrem trötthet.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Låga kortisolnivåer. Du kan uppleva extrem kraftlöshet, trötthet, viktminskning, illamående, kräkning och lågt blodtryck.
- Långsam hjärtrytm.
- Lågt blodtryck. Du kan uppleva yrsel, svimningskänsla och yrsel eller svimning när du står upp.
- Problem med gallflöde (kolestas). Du kan få gulfärgad hud, mörk urin, blek avföring och klåda.
- Inflammation i gallblåsan (kolecystit).

Andra biverkningar av Signifor kan vara:

Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 personer)

- Diarré
- Illamående
- Magont
- Smärta vid injektionsstället

Vanliga (förekommer hos upp till 1 av 10 personer)

- Förlängt QT-intervall (en onormal elektrisk signal i hjärtat som kan ses i tester)
- Aptitförlust
- Kräkning
- Huvudvärk
- Yrsel
- Håravfall
- Klåda (pruritus)
- Muskelvärk (myalgi)
- Ledvärk (artralgi)
- Avvikande resultat vid test av leverfunktionen
- Avvikande resultat vid test av bukspottkörtelns funktion

- Avvikande blodkoagulationsegenskaper

Mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100 personer)

- Litet antal röda blodkroppar (anemi)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Ökade nivåer av ketonkroppar (en grupp ämnen som produceras i levern) i urinen eller blodet (diabetisk ketoacidosis) som en följd av en ökad nivå av socker i blodet. Du kan uppleva att andedräkten doftar fruktigt, andningsbesvär och förvirring.
- Oljig eller fet avföring
- Missfärgad avföring

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Signifor ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på ampullen och kartongen efter "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är pasireotid.
Signifor 0,3 mg: En ampull med 1 ml innehåller 0,3 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).
Signifor 0,6 mg: En ampull med 1 ml innehåller 0,6 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).
Signifor 0,9 mg: En ampull med 1 ml innehåller 0,9 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).
- Övriga innehållsämnen är mannitol, vinsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Signifor injektionsvätska, lösning, är en klar, färglös lösning i en ampull. Varje ampull innehåller 1 ml injektionsvätska, lösning.

Signifor finns i förpackningar som innehåller 6 ampuller eller i flerpäck som innehåller 18 (3 förpackningar med 6), 30 (5 förpackningar med 6) eller 60 (10 förpackningar med 6) ampuller.

Eventuellt kommer inte alla styrkor eller förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

BRUKSANVISNING TILL SIGNIFOR INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING

Detta läkemedel finns i en ampull, dvs. en liten glasbehållare. Signifor ska administreras med sterila engångssprutor och injektionsnålar.

Din läkare eller sjuksköterska har visat dig hur du använder Signifor ampuller. Innan du använder ampullerna ska du emellertid läsa nedanstående information noggrant. Be din läkare eller sjuksköterska att hjälpa dig om du är osäker på hur du ska ge dig själv injektionen eller om du undrar över något.

Injektionen kan beredas med användning av antingen två olika nålar för att dra upp och injicera lösningen eller en kort fin injektionsnål för båda stegen. Baserat på den lokala klinikens tillvägagångssätt, kommer din läkare eller sjuksköterska att tala om för dig vilken metod de skulle vilja att du använder. Följ deras anvisningar.

Förvara Signifor ampuller i enlighet med de förvaringsanvisningar som anges på kartongen.

Viktig säkerhetsinformation

OBS! Förvara ampullerna utom syn- och räckhåll för barn.

Vad behöver jag

För att ge dig själv en injektion behöver du:

1. En Signifor ampull
2. Spritservetter eller liknande
3. En steril spruta
4. En lång tjock trubbig steril nål för att dra upp lösningen (din läkare eller sjuksköterska kommer att tala om för dig om detta behövs)
5. En kort fin steril nål
6. En behållare för vasst avfall eller annan styv, sluten avfallsbehållare

Injektionsstället

Injektionsstället är det ställe på kroppen där du ska ge dig själv injektionen. Signifor är avsett för subkutan användning. Det innebär att läkemedlet injiceras med en kort nål i fettvävnaden alldeles under huden. Låren och buken är bra områden för subkutan injektion. Undvik ömhet och hudirritation genom att välja ett nytt injektionsställe vid varje injektion. Du ska också undvika injektionsställena som är ömma eller där huden är irriterad.

Innan du börjar

Följ nedanstående steg noga när du är klar att ge dig själv en injektion:

- Tvätta händerna noga med tvål och vatten.
- Använd nya engångsnålar och engångssprutor varje gång du ger dig själv en injektion. Använd sprutor och nålar endast en gång. Dela **aldrig** nålar och sprutor med andra.
- Ta ut ampullen ur kartongen.
- Syna ampullen. **ANVÄND DEN INTE** om den är trasig eller om vätskan är grumlig eller innehåller partiklar. I samtliga dessa fall ska du lämna tillbaka hela förpackningen till apoteket.

För att minska lokalt obehag rekommenderas att lösningen uppnår rumstemperatur före administrering.

Ampullerna ska öppnas precis före administrering och eventuell mängd oanvänt läkemedel kasseras.

Kontrollera utgångsdatumet och dosen

Kontrollera det utgångsdatum som anges på ampullens etikett (efter "EXP") och kontrollera att ampullen innehåller den dos som läkaren har ordinerat.

ANVÄND INTE ampullen om utgångsdatumet har passerats eller om den innehåller fel dos. I båda dessa fall ska du lämna tillbaka hela förpackningen till apoteket.

Hur du injicerar Signifor



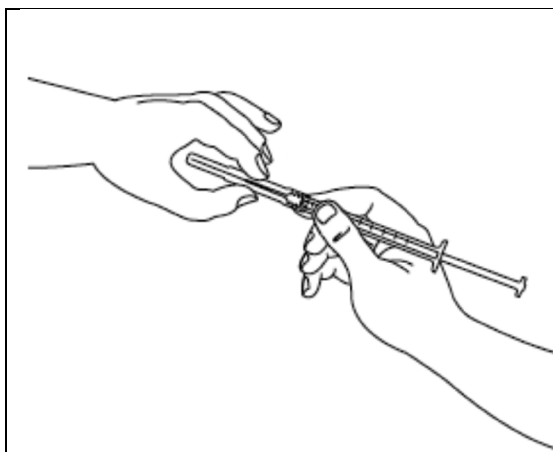
Steg 1:

Signifor injektionsvätska, lösning, finns i ampuller med brytskåra. Den färgade pricken på överdelen markerar positionen för brytskåran på halsen av ampullen. Knacka på ampullen med fingret för att försäkra dig om att det inte finns någon vätska i överdelen när du öppnar ampullen.



Steg 2:

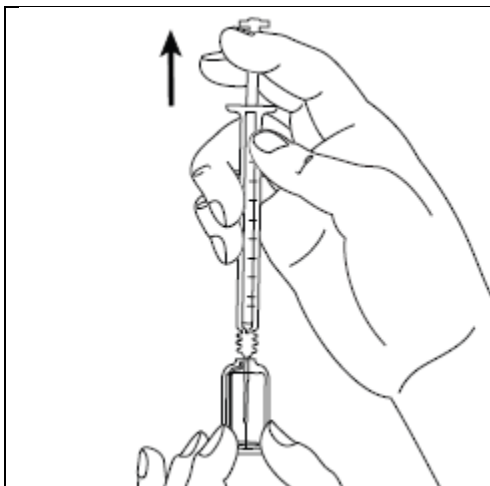
Rekommenderad procedur: håll ampullen i upprätt position med den färgade pricken vänd bort från dig. Håll botten av ampullen i ena handen. Genom att hålla tummarna tillsammans ovanför och under halsen, bryt av toppen av ampullen vid brytskåran. När ampullen väl är öppnad, ställ den upprätt på en ren och plan yta.



Steg 3:

Ta den sterila sprutan och sätt fast nålen på den. Om du har blivit tillsagd att använda två nålar, ska du använda den långa tjocka trubbiga nålen för detta steg.

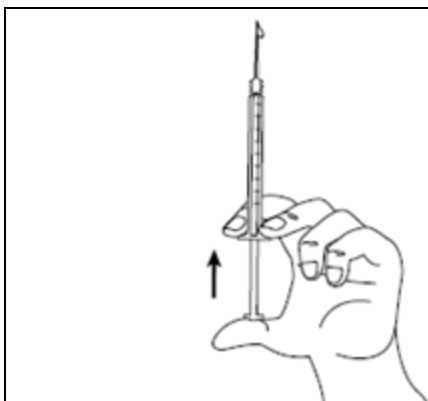
Innan du fortsätter till steg 4, rengör injektionsstället med en spritservett.



Steg 4:

Ta av nålskyddet. För in nålen i ampullen och dra ut kolven så att allt innehåll i ampullen dras upp i sprutan.

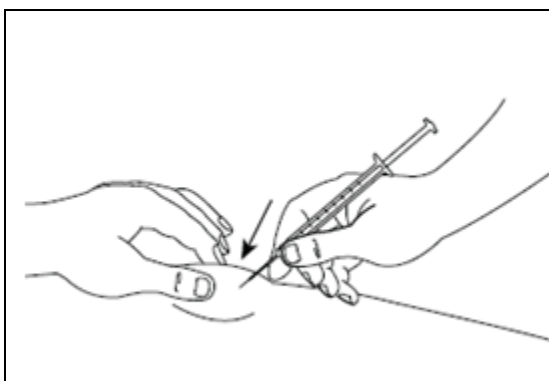
Om du har blivit tillsagd att använda två nålar, ska du nu byta ut den långa nålen mot den korta.



Steg 5:

Håll sprutan i ena handen mellan två fingrar och tummen på kolvens ände. Knacka på sprutan med fingrarna för att bli av luftbubblor. Försäkra dig om att det inte finns några luftbubblor i sprutan genom att trycka in kolven tills den första droppen syns på nålens spets.

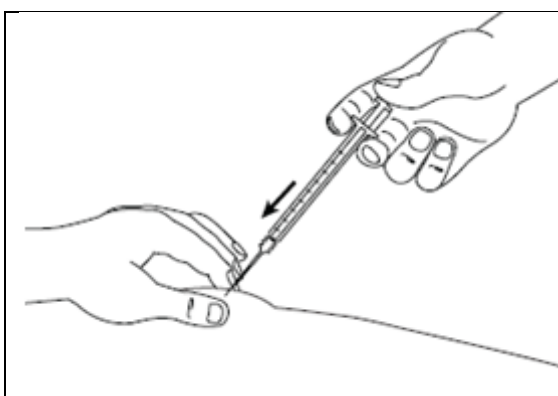
Låt inte nålen nudda någonting. Nu är du redo att injicera.



Steg 6:

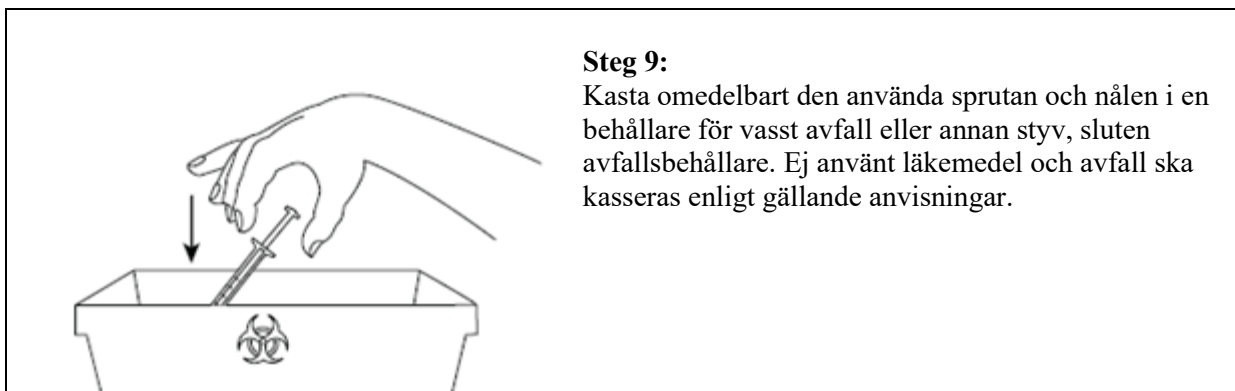
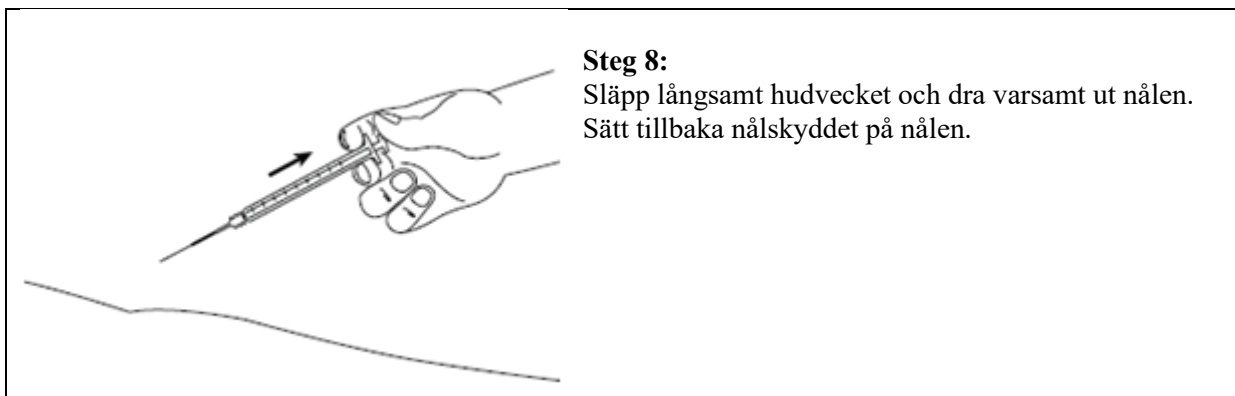
Nyp varsamt ihop huden på injektionsstället. Håll nålen i en vinkel på ca 45 grader (som visas på bilden) och stick in den i huden på injektionsstället.

Dra ut kolven en aning för att kontrollera att du inte har punkterat ett blodkärl. Om du ser blod i sprutan, drar du först ut nålen ur huden, ersätter den sedan med en ny kort nål och sticker in den på ett annat injektionsställe.



Steg 7:

Håll hela tiden huden hopnyp och tryck långsamt kolven in så långt det går till dess att all vätska har injicerats. Fortsätt att trycka in kolven och håll kvar sprutan på plats i 5 sekunder.



Bipacksedel: Information till användaren

Signifor 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
Signifor 20 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
Signifor 30 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
Signifor 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
Signifor 60 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
pasireotid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Signifor är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Signifor
3. Hur du använder Signifor
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Signifor ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Signifor är och vad det används för

Signifor är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen pasireotid. Det används till att behandla akromegali hos vuxna patienter. Det används även till att behandla Cushings sjukdom hos vuxna patienter för vilka kirurgi inte är ett alternativ eller hos vilka kirurgi har misslyckats.

Akromegali

Akromegali orsakas av en typ av tumör kallad hypofysadenom som utvecklas i hypofysen som sitter på undersidan av hjärnan. Adenomet leder till att kroppen producerar för mycket hormoner som kontrollerar tillväxt av vävnader, organ och ben, vilket i sin tur leder till en ökning i storlek av ben och vävnader, i synnerhet i händer och fötter.

Signifor minskar produktionen av dessa hormoner och möjligen också adenomets storlek. Som en följd av detta minskar det symptomen av akromegali, som inkluderar huvudvärk, ökad svettning, domningar i händer och fötter och ledvärk.

Cushings sjukdom

Cushings sjukdom orsakas av en förstoring i hypofysen (en körtel som sitter på undersidan av hjärnan) som kallas hypofysadenom. Detta leder till att kroppen producerar för mycket av ett hormon som kallas adrenokortikotrop hormon (ACTH), som i sin tur leder till för stor produktion av ett annat hormon som kallas kortisol.

Människokroppen producerar naturligt en substans som kallas somatostatin, som blockerar produktionen av vissa hormoner, däribland ACTH. Pasireotid har en verkan som är mycket lik effekten av somatostatin. Därför kan Signifor blockera produktionen av ACTH och därmed hjälpa till att reglera överproduktionen av kortisol och förbättra symtomen vid Cushings sjukdom.

Fråga din läkare om du undrar hur Signifor verkar eller varför du har fått det ordinerat.

2. Vad du behöver veta innan du använder Signifor

Använd inte Signifor

- om du är allergisk mot pasireotid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har allvarliga leverproblem.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Signifor om du har eller någonsin har haft:

- problem med blodsockerhalten, antingen att den varit för hög (som vid hyperglykemi/diabetes) eller att den har varit för låg (hypoglykemi).
- hjärtbesvär, som en nyligen inträffad hjärtinfarkt, kronisk hjärtsvikt (en typ av hjärtsjukdom som innebär att hjärtat inte kan pumpa runt tillräckligt med blod i kroppen) eller plötslig, tryckande bröstsmärta (upplevs vanligen som en tryckande, tyngande, klämmande, kramande eller värkande känsla över bröstet).
- en hjärtrytmrubbning, t.ex. oregelbundna hjärtslag eller en abnorm elektrisk signal som kallas "förlängning av QT-intervall" eller "QT-förlängning".
- låga halter av kalium eller magnesium i blodet.
- gallstenar.
- eller om du tar antikoagulantia (läkemedel som används för att minska blodets förmåga att levara sig). Din läkare kommer att kontrollera dina koagulationsparametrar och kan behöva justera din dos av antikoagulantia.

Under behandlingen med Signifor

- Signifor kan orsaka förhöjd blodsockerhalt. Din läkare kan vilja kontrollera ditt blodsocker och sätta in behandling med ett diabetesläkemedel eller justera dosen om du redan tar ett sådant läkemedel.
- Signifor reglerar överproduktion av kortisol. Regleringen kan vara för kraftig och du kan uppleva tecken eller symtom som är förenade med en brist på kortisol, som extrem kraftlöshet, trötthet, viktninskning, illamående, kräkning eller lågt blodtryck. Om detta händer, ska du omedelbart tala om det för din läkare.
- Signifor kan sänka hjärtfrekvensen. Läkaren kan vilja kontrollera hjärtfrekvensen med användning av en apparat som mäter hjärtats elektriska aktivitet ("EKG" eller elektrokardiogram). Om du använder läkemedel för att behandla hjärtbesvär, kan läkaren behöva justera doseringen.
- läkaren kan också vilja göra regelbundna kontroller av gallblåsan, leverenzymerna och hypofyshormoner, eftersom dessa kan påverkas av detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Ge inte det här läkemedlet till barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte finns några data för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Signifor

Signifor kan påverka vissa andra läkemedels verkningsätt. Om du använder andra läkemedel samtidigt med Signifor (även receptfria läkemedel), kan läkaren behöva kontrollera hjärtat noggrannare eller ändra dosen av Signifor eller de andra läkemedlen. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Berätta särskilt för din läkare om du använder:

- läkemedel som används vid organtransplantation för att minska aktiviteten hos immunsystemet (ciklosporin).
- läkemedel för behandling av blodsockernivåer som är för höga (som vid diabetes) eller för låga (hypoglykemi) som:
 - insulin
 - metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid (diabetesläkemedel).
- läkemedel för behandling av oregelbundna hjärtslag, t.ex. läkemedel som innehåller disopyramid, prokainamid, kinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid, amiodaron eller dronedaron.
- läkemedel för behandling av bakteriella infektioner (via munnen: klaritromycin, moxifloxacin,

- via injektion: erytromycin, pentamidin).
- läkemedel för behandling av svampinfektioner (ketokonazol, utom i schampo).
- läkemedel för behandling av vissa psykiska störningar (klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon).
- läkemedel för behandling av hörsnuva och andra allergier (terfenadin, astemizol, mizolastin).
- läkemedel som används för att förebygga eller behandla malaria (klorokin, halofantrin, lumefantrin).
- läkemedel för att reglera blodtrycket som:
 - betablockerare (metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol)
 - kalciumkanalblockerare (bepridil, verapamil, diltiazem)
 - kolinesterashämmare (rivastigmin, fysostigmin).
- läkemedel för att reglera elektrolytbalansen (kalium, magnesium) i kroppen.

Graviditet, amning och fertilitet

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder något läkemedel.

- Signifor ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Om du ammar rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel eftersom det inte är känt om Signifor passerar över till bröstmjölk.
- Om du är kvinna och sexuellt aktiv ska du använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen. Fråga din läkare om behovet av preventivmedel innan du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Signifor kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner eftersom vissa av de biverkningar du kan uppleva medan du använder Signifor, såsom huvudvärk, yrsel och trötthet, kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner på ett säkert sätt.

Viktig information om något innehållsämne i Signifor

Signifor innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Signifor

Detta läkemedel kommer att ges av utbildad hälsovårdspersonal.

Hur mycket Signifor du ska använda

Akromegali

Rekommenderad startdos av Signifor vid akromegali är 40 mg var fjärde vecka. Efter att du har påbörjat behandlingen kommer läkaren att utvärdera dosen. Det kan innefatta mätning av nivåerna av tillväxthormon eller andra hormoner i ditt blod. Beroende på resultaten och hur du mår kan dosen av Signifor som ges i varje injektion behöva sänkas eller höjas. Dosen ska inte överstiga 60 mg. Om du har leversjukdom innan du påbörjar behandling av akromegali med Signifor, kan läkaren vilja att du börjar behandlingen med dosen 20 mg.

Cushings sjukdom

Rekommenderad startdos av Signifor vid Cushings sjukdom är 10 mg var fjärde vecka. Efter att du har påbörjat behandlingen kommer läkaren att utvärdera dosen. Det kan innefatta mätning av nivåerna av kortisol i ditt blod eller urin. Beroende på resultaten och hur du mår kan dosen av Signifor som ges vid varje injektion behöva sänkas eller höjas. Dosen ska inte överstiga 40 mg.

Läkaren kommer att regelbundet kontrollera hur du svarar på behandlingen med Signifor och avgöra vilken dos som är bäst för dig.

Hur du använder Signifor

Läkaren eller sjuksköterskan kommer att injicera Signifor. Kontakta din läkare, sjuksköterska eller

apotekspersonal om du har några frågor.

Signifor är avsett för intramuskulär användning. Det innebär att det injiceras genom en nål in i sätesmuskeln.

Hur länge du ska använda Signifor

Detta är en långtidsbehandling som eventuellt kommer pågå i flera år. Din läkare kommer att kontrollera ditt tillstånd regelbundet för att säkerställa att behandlingen har önskad effekt. Din behandling med Signifor bör fortsätta så länge som din läkare säger att det är nödvändigt.

Om du slutar att använda Signifor

Om du avbryter behandlingen med Signifor kan dina symptom komma tillbaka. Därför ska du inte sluta att använda Signifor, såvida inte läkaren säger det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga. Tala om för din läkare om du får något av följande:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Hög sockerhalt i blodet. Du kan uppleva överdriven törst, stor urinvolym, ökad aptit med viktminskning, trötthet, illamående, kräkningar, buksmärta (magont).
- Gallstenar eller tillhörande problematik. Du kan uppleva feber, frossa, gulfärgning av hud/ögon, plötslig ryggsmärta eller smärta i höger sida av buken.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Låga kortisolnivåer. Du kan uppleva extrem kraftlöshet, trötthet, viktminskning, illamående, kräkning och lågt blodtryck.
- Långsam hjärtrytm.
- Förlängt QT-intervall (en onormal elektrisk signal i hjärtat som kan ses i tester).
- Problem med gallflöde (kolestas). Du kan få gulfärgad hud, mörk urin, blek avföring och klåda.
- Inflammation i gallblåsan (kolecystit)

Andra biverkningar av Signifor kan vara:

Mycket vanliga(förekommer hos fler än 1 av 10 personer)

- Diarré
- Illamående
- Buksmärta
- Trötthet

Vanliga(förekommer hos upp till 1 av 10 personer)

- Trötthet, utmattning, blekhet (tecken på låga nivåer av röda blodkroppar)
- Aptitlöshet
- Huvudvärk
- Uppsvällighet
- Kräkningar
- Yrsel
- Smärta, obehag, klåda och svullnad vid injektionsstället
- Förändring av leverfunktionsvärden
- Avvikande resultat vid blodprov (tecken på höga nivåer av kreatinfosfokinas, glykosylerat hemoglobin, lipas i blodet)

- Håravfall

Mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100 personer)

- Förändring av resultat vid test av bukspottskörtelns funktion (amylas)
- Avvikelse i blodets koagulationsförmåga

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Ökade nivåer av ketonkroppar (en grupp ämnen som produceras i levern) i urinen eller blodet (diabetisk ketoacidosis) som en följd av en ökad nivå av socker i blodet. Du kan uppleva att andedräkten doftar fruktigt, andningsbesvär och förvirring.
- Oljig eller fet avföring
- Missfärgad avföring

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Signifor ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen, injektionsflaskan och förfyllda sprutan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är pasireotid.
Signifor 10 mg: varje injektionsflaska innehåller 10 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).
Signifor 20 mg: varje injektionsflaska innehåller 20 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).
Signifor 30 mg: varje injektionsflaska innehåller 30 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).
Signifor 40 mg: varje injektionsflaska innehåller 40 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).
Signifor 60 mg: varje injektionsflaska innehåller 60 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).
- Övriga innehållsämnen är:
 - I pulvret: poly(DL-laktid-co-glykolid) (50-60:40-50), poly(DL-laktid-co-glykolid) (50:50).
 - I spädningsvätskan: natriumkarmellos, mannitol, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Signifor pulver är ett svagt gulaktigt till gulaktigt pulver i en injektionsflaska. Spädningsvätskan är en klar, färglös till gul eller svagt brun lösning i en förfylld spruta.

Signifor 10 mg finns tillgängligt i förpackningar innehållande en injektionsflaska med pulver med 10 mg pasireotid och en förfylld spruta med 2 ml spädningsvätska.

Signifor 20 mg finns tillgängligt i förpackningar innehållande en injektionsflaska med pulver med 20 mg pasireotid och en förfylld spruta med 2 ml spädningsvätska.

Signifor 30 mg finns tillgängligt i förpackningar innehållande en injektionsflaska med pulver med 30 mg pasireotid och en förfylld spruta med 2 ml spädningsvätska.

Signifor 40 mg finns tillgängligt i förpackningar innehållande en injektionsflaska med pulver med 40 mg pasireotid och en förfylld spruta med 2 ml spädningsvätska.

Signifor 60 mg finns tillgängligt i förpackningar innehållande en injektionsflaska med pulver med 60 mg pasireotid och en förfylld spruta med 2 ml spädningsvätska.

Varje enhetsförpackning innehåller injektionsflaskan och den förfyllda sprutan i en förseglad blisterförpackning med en flaskadapter och en säkerhetskanyl för injektion.

Signifor 40 mg och Signifor 60 mg finns även tillgängliga som flerpäck innehållande 3 förpackningar.

Eventuellt kommer inte alla styrkor eller förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

BRUKSANVISNING FÖR SIGNIFOR PULVER OCH VÄTSKA TILL INJEKTIONSVÄTSKA, SUSPENSION

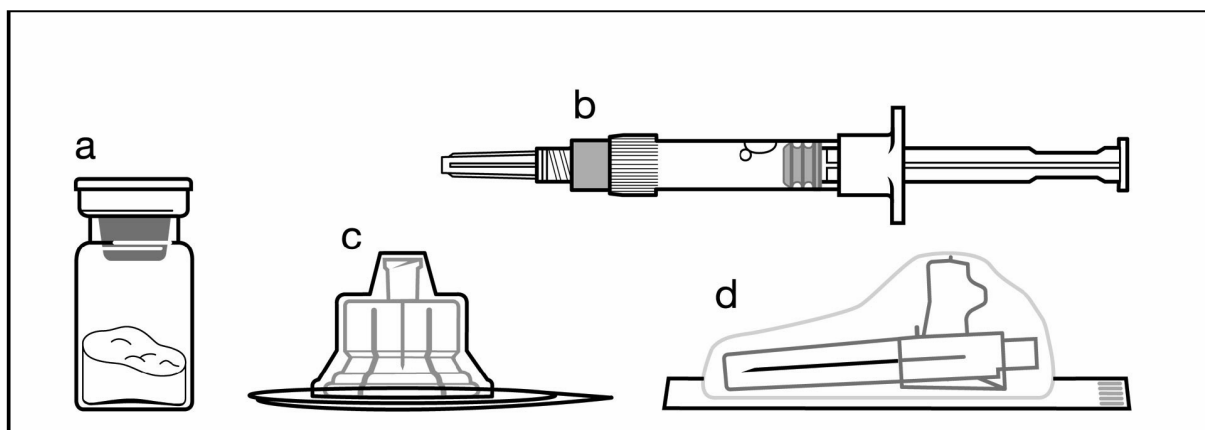
ENDAST FÖR DJUP INTRAMUSKULÄR INJEKTION

OBSERVERA:

Det finns två kritiska steg vid beredning av Signifor. **Om de inte följs kan det leda till att injektionen inte administreras på rätt sätt.**

- **Injektionsförpackningen måste inta rumstemperatur.** Ta ut injektionsförpackningen ur kylan och låt den stå i rumstemperatur i minst 30 minuter innan beredningen, men överstig ej 24 timmar.
- Efter tillsats av spädningsvätskan, **skaka injektionsflaskan måttligt** under minst 30 sekunder **tills dess att en jämn suspension bildats.**

Inkluderat i injektionsförpackningen:



- a En injektionsflaska som innehåller pulvret
- b En förfylld spruta som innehåller spädningsvätskan
- c En flaskadapter för beredning av läkemedel
- d En säkerhetskanyl (20G x 1.5")

Följ noggrant instruktionerna nedan för att säkerställa korrekt beredning av Signifor pulver och vätska till injektionsvätska, suspension innan intramuskulär injektion ges.

Signifor suspension ska endast beredas omeledbart före administrering.

Signifor ska endast ges av utbildad hälsovårdspersonal.

Steg 1

Flytta Signifor injektionsförpackning från kylförvaringen.

OBSERVERA: Det är viktigt att injektionsförpackningen nått rumstemperatur innan spädningsprocessen startas. Låt förpackningen stå i rumstemperatur i minst 30 minuter före beredning, men överstig inte 24 timmar.

Notera: Injektionsförpackningen kan ställas tillbaka i kylförvaring om den inte använts inom 24 timmar.

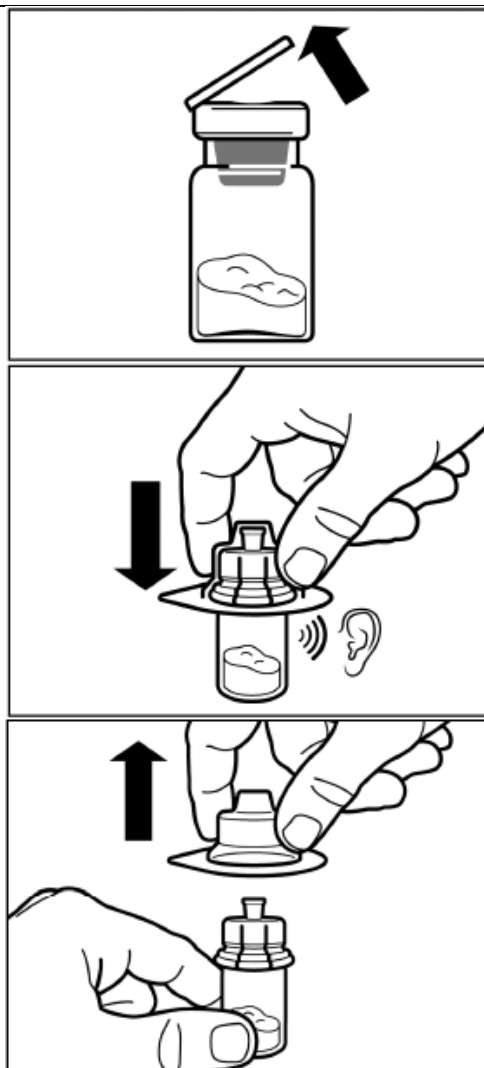
**Steg 2**

Ta bort plastlocket från injektionsflaskan och desinficera injektionsflaskans gummimembran med en spritservett.

Ta bort skyddsfilmen från förpackningen med flaskadaptorn, men ta EJ ur flaskadaptorn ur förpackningen.

Hållandes i förpackningen med flaskadaptorn, placera flaskadaptorn på injektionsflaskan och tryck ned fullständigt så att den sätts på plats, bekräftas genom ett "klick".

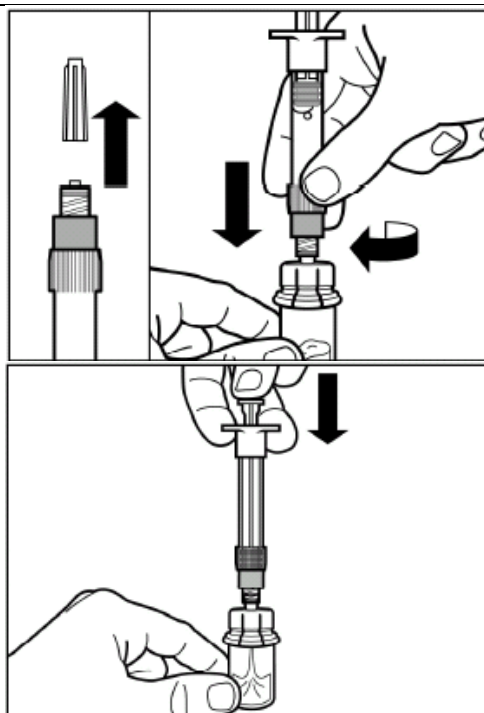
Ta bort förpackningen från flaskadaptorn genom att lyfta den rakt upp såsom visas.



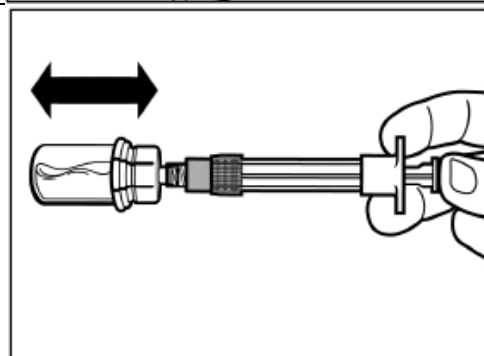
Steg 3

Ta bort skyddskapsylen från den förfyllda sprutan med spädningsvätska och **skruva** på sprutan på flaskadaptern.

Tryck långsamt ner kolven hela vägen för att tömma all spädningsvätska i injektionsflaskan.

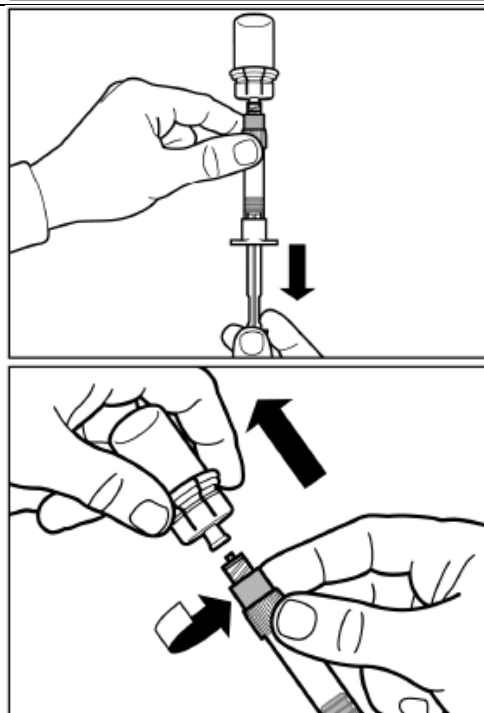
**Steg 4**

OBSERVERA: Håll kolven intryckt och skaka injektionsflaskan **måttligt i minst 30 sekunder** så att pulvret blir fullständigt suspenderat. **Om pulvret inte är fullständigt suspenderat, skaka måttligt igen i ytterligare 30 sekunder.**

**Steg 5**

Vänd sprutan och injektionsflaskan upp och ner, dra **långsamt** kolven bakåt och dra upp allt innehåll i injektionsflaskan i sprutan.

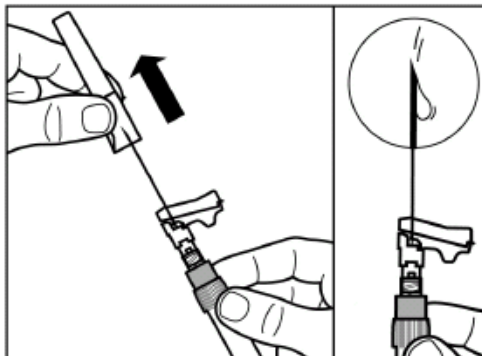
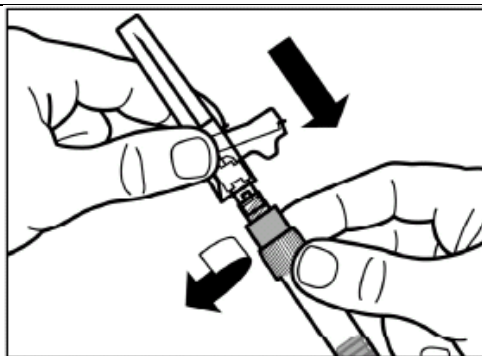
Skruva av sprutan från flaskadaptern.



Steg 6

Skruva på säkerhetskanylen på sprutan.

Dra av skyddskåpan från kanylen. För att undvika sedimentering och upprätthålla en jämn suspension kan du skaka försiktigt på sprutan. Knacka försiktigt på sprutan för att avlägsna synliga bubblor och tryck ut dem från sprutan. Den färdigberedda Signifor är nu redo att administreras **omedelbart**.

**Steg 7**

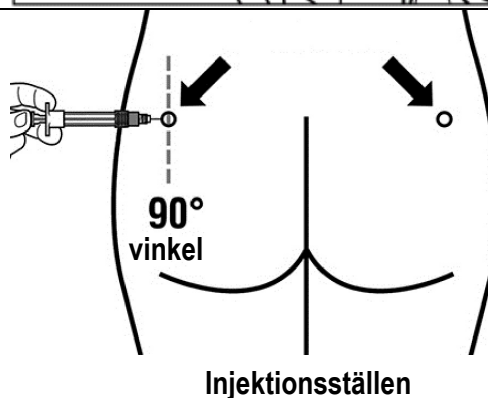
Signifor får endast ges som djup intramuskulär injektion.

Förbered injektionsstället med en spritservett. För in kanylen fullständigt i vänster eller höger glutealmuskel i en 90° vinkel mot huden.

Dra tillbaka kolven långsamt för att kontrollera att inget blodkärl har träffats (byt injektionsställe om ett blodkärl har träffats).

Tryck långsamt ner kolven tills sprutan är tom.

Dra ut kanylen från injektionsstället och aktivera säkerhetsskyddet (såsom visas i steg 8).

**Steg 8**

Aktivera säkerhetsskyddet över kanylen genom en av följande metoder:

- tryck ner den gångjärnsförsedda delen av säkerhetsskyddet mot en hård yta (figur A),
- tryck ner gångjärnet med ditt finger (figur B).

Ett hörbart "klick" bekräftar korrekt aktivering.

Kassera sprutan omedelbart i en avfallsbehållare.

