

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Signifor 0,3 mg roztwór do wstrzykiwań
Signifor 0,6 mg roztwór do wstrzykiwań
Signifor 0,9 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Signifor 0,3 mg roztwór do wstrzykiwań

Jedna ampulka zawiera 0,3 mg pasyreotydu w 1 ml (w postaci diasparaginianu pasyreotydu).

Signifor 0,6 mg roztwór do wstrzykiwań

Jedna ampulka zawiera 0,6 mg pasyreotydu w 1 ml (w postaci diasparaginianu pasyreotydu).

Signifor 0,9 mg roztwór do wstrzykiwań

Jedna ampulka zawiera 0,9 mg pasyreotydu w 1 ml (w postaci diasparaginianu pasyreotydu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Signifor jest wskazany w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana początkowa dawka wynosi 0,6 mg pasyreotydu podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy na dobę.

Po dwóch miesiącach od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Signifor należy ocenić korzyści kliniczne z leczenia pacjentów. Pacjenci, u których nastąpi istotne zmniejszenie stężenia wolnego kortyzolu w moczu (UFC, ang. urinary free cortisol), powinni przyjmować produkt leczniczy Signifor tak długo, dopóki uzyskują korzyści z leczenia. Można rozważyć zwiększenie dawki do 0,9 mg w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ile dawka 0,6 mg jest przez pacjenta dobrze tolerowana. U pacjentów, u których po dwóch miesiącach leczenia produktem Signifor nie obserwuje się odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Postępowanie w przypadku możliwych działań niepożądanych w każdym momencie leczenia może wymagać czasowego zmniejszenia dawki produktu leczniczego Signifor. Zaleca się zmniejszanie dawki o 0,3 mg dwa razy na dobę.

Jeśli dawka produktu leczniczego Signifor zostanie pominięta, należy podać kolejne wstrzyknięcie leku o wyznaczonej porze. Nie należy podwajać dawek, by uzupełnić pominiętą dawkę.

Specjalne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Signifor u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dane na temat stosowania produktu leczniczego Signifor u pacjentów starszych niż 65 lat są ograniczone, ale brak jest dowodów sugerujących konieczność dostosowania dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugha). Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugha) wynosi 0,3 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2). Maksymalna dawka zalecana u tych pacjentów wynosi 0,6 mg dwa razy na dobę. Nie należy stosować produktu Signifor u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Produkt Signifor jest podawany podskórnie w zastrzykach wykonywanych przez pacjenta. Lekarz lub personel medyczny powinien przeszkolić pacjenta w zakresie samodzielnego podskórnego wstrzykiwania produktu Signifor.

Nie zaleca się wstrzykiwania produktu w to samo miejsce dwa razy z rzędu. Należy unikać wstrzykiwania w miejscach wykazujących oznaki zapalenia lub podrażnienia. Najlepsze miejsca do podawania zastrzyków podskórnych to górna część ud i brzuch (poza pępkiem i talią).

Więcej informacji dotyczących sposobu postępowania z lekiem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Metabolizm glukozy

U zdrowych ochotników i pacjentów leczonych pasyreotydem, często zgłaszano zmiany stężenia glukozy we krwi. Hiperglikemię i, rzadziej, hipoglikemię obserwowano w badaniach klinicznych z pasyreotydem (patrz punkt 4.8).

Nasilenie hiperglikemii wydawało się być większe u pacjentów w stanie przedcukrzycowym lub ze stwierdzoną cukrzycą. Podczas badania osiowego, doszło do istotnego wzrostu i stabilizacji stężenia HbA_{1c}, jednak nie obserwowano powrotu do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.8). Więcej przypadków przerwania leczenia oraz większą częstość zgłaszania ciężkich zdarzeń niepożądanych spowodowanych hiperglikemią odnotowano u pacjentów leczonych dawką 0,9 mg dwa razy na dobę.

Występowanie hiperglikemii wydaje się być związane ze zmniejszonym wydzielaniem insuliny (zwłaszcza w okresie po podaniu leku), inkretyn (tj. glukagonopodobny peptyd 1 [GLP-1, ang. *glucagon-like peptide-1*] oraz poileptydu insulinotropowego zależnego od glukozy [GIP, ang. *Glucose-dependent insulinotropic polypeptide*]).

Ocena glikemii (stężenie glukozy w osoczu na czczo/hemoglobina A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) powinna być przeprowadzona przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem. Monitorowanie FPG/HbA_{1c} w trakcie leczenia powinno przebiegać ściśle według ustalonych wytycznych. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi i (lub) ocena stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG - fasting plasma glucose) powinny być wykonywane co tydzień przez pierwsze dwa lub trzy miesiące leczenia, a następnie okresowo, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a także w ciągu pierwszych dwóch do czterech tygodni po każdym zwiększeniu dawki. Ponadto, należy monitorować wartość FPG po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, a stężenie HbA_{1c} – po 3 tygodniach od zakończenia leczenia.

Jeżeli u pacjenta leczonego produktem Signifor wystąpi hiperglikemia, zaleca się rozpoczęcie lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego, według ściśle ustalonych wytycznych dotyczących postępowania w hiperglikemii. Jeżeli niekontrolowana hiperglikemia utrzymuje się pomimo odpowiedniego leczenia, dawkę produktu Signifor należy zmniejszyć lub należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z chorobą Cushinga i słabo kontrolowaną glikemią (określaną przez wartości HbA_{1c}>8% w trakcie leczenia przeciwcukrzycowego) mogą być bardziej narażeni na wystąpienie ciężkiej hiperglikemii i związanych z nią komplikacji (np. kwasica mleczanowa). U pacjentów ze słabo kontrolowaną glikemią, przed i podczas leczenia pasyreotydem należy zintensyfikować leczenie i kontrolę cukrzycy.

Próby wątrobowe

U pacjentów leczonych pasyreotydem często obserwuje się łagodny, przemijający wzrost aktywności aminotransferaz. Obserwowano również rzadkie przypadki jednoczesnego wzrostu aktywności AlAT (aminotransferazy alaninowej) przekraczającego 3 x GGN i wzrostu bilirubiny przekraczającego 2 x GGN (patrz punkt 4.8). Zaleca się monitorowanie czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem oraz po jednym, dwóch, czterech, ośmiu i dwunastu tygodniach podczas leczenia. Następnie monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych powinno odbywać się zgodnie z potrzebami klinicznymi.

Pacjenci, u których wystąpi wzrost aktywności transaminaz powinni przejść powtórne badanie czynności wątroby dla potwierdzenia wcześniejszego wyniku. Jeśli wynik się potwierdzi, badania czynności wątroby należy u tego pacjenta wykonywać często, aż do chwili, gdy wynik powróci do wartości sprzed leczenia. Leczenie pasyreotydem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi żółtaczka lub inne objawy sugerujące klinicznie istotną dysfunkcję wątroby, w przypadku utrzymywania się zwiększonej aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) lub AlAT na poziomie co najmniej 5 x GGN lub jeśli wzrost aktywności AlAT lub AspAT przekraczający 3-krotność GGN wystąpi jednocześnie ze wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN. Po przerwaniu leczenia pasyreotydem pacjentów należy monitorować, aż do ustąpienia nieprawidłowości. Leczenia nie należy wznowiać.

Zdarzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego

W czasie stosowania pasyreotydu zgłaszano przypadki bradykardii (patrz punkt 4.8). Zaleca się szczegółowe monitorowanie pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia i (lub) czynnikami ryzyka bradykardii, takimi jak istotna klinicznie bradykardia, ostry zawał mięśnia sercowego, blok serca wysokiego stopnia, zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA), niestabilna dusznica bolesna, utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór w wywiadzie. Konieczne może być dostosowanie dawki takich produktów leczniczych jak: leki beta-adrenolityczne, blokery kanałów wapniowych lub produkty lecznicze stosowane w kontrolowaniu równowagi elektrolitowej (patrz także punkt 4.5).

Wykazano, że pasyreotyd wydłużał odstęp QT obserwowany w badaniu EKG w dwóch badaniach poświęconych temu zagadnieniu, z udziałem zdrowych ochotników. Istotność kliniczna wydłużenia odstępu QT nie jest znana.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga, QTcF>500ms obserwowano u dwóch z 201 pacjentów. Zdarzenia takie występowały sporadycznie i pojedynczo. Nie obserwowano konsekwencji klinicznych. We wspomnianych badaniach ani w innych badaniach klinicznych z udziałem innych populacji pacjentów nie obserwowano przypadków częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes”.

Należy zachować ostrożność oraz dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosując pasyreotyd u pacjentów narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT, takich jak pacjenci z:

- wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.
- niekontrolowanymi lub istotnymi chorobami serca, w tym niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą bolesną lub istotną klinicznie bradykardią.
- pacjenci przyjmujący antyarytmiczne produkty lecznicze lub inne substancje, o których wiadomo, że prowadzą do wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.5).
- hipokaliemią i (lub) hipomagnezemią.

Należy sprawdzić wpływ produktu leczniczego Signifor na odstęp QT oraz wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia produktem Signifor, tydzień po rozpoczęciu leczenia, a później według wskazań klinicznych. Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia muszą zostać skorygowane przed podaniem produktu Signifor. Należy je okresowo monitorować w trakcie leczenia.

Hipokortyzolemia

Leczenie produktem Signifor prowadzi do szybkiego zmniejszenia wydzielania hormonu ACTH (hormon adrenokortykotropowy) u pacjentów z chorobą Cushinga. Szybkie, całkowite lub prawie całkowite zahamowanie wydzielania ACTH może doprowadzić do zmniejszenia stężenia kortyzolu w krwiobiegu oraz ewentualnie do wystąpienia przejściowej hipokortyzolemii/niedoczynności kory nadnerczy.

Tym samym, konieczne jest monitorowanie i poinformowanie pacjentów o oznakach i objawach hipokortyzolemii (np. osłabienie, zmęczenie, brak łaknienia, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia, hiponatremia, hipoglikemia). W przypadku potwierdzonego wystąpienia hipokortyzolemii, konieczne może być zastosowanie tymczasowego leczenia zastępczego egzogennymi steroidami (glukokortykoidy) i (lub) zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym Signifor.

Pęcherzyk żółciowy i zdarzenia związane

Kamicę żółciową uznaje się za działanie niepożądane związane z przewlekłym stosowaniem analogów somatostatyny. Była ona często zgłaszana podczas badań klinicznych z zastosowaniem pasyreotydu (patrz punkt 4.8). Wskazane jest wykonanie badania ultrasonograficznego pęcherzyka żółciowego przed oraz w 6- i 12-miesięcznych odstępach w czasie leczenia produktem Signifor. Obecność kamieni żółciowych u pacjentów leczonych produktem Signifor jest najczęściej bezobjawowa; kamienie żółciowe dające objawy należy leczyć zgodnie z praktyką kliniczną.

Hormony wydzielane przez przysadkę mózgową

Ponieważ działanie farmakologiczne pasyreotydu naśladuje działanie somatostatyny, nie można wykluczyć zahamowania wydzielania hormonów przysadki mózgowej innych niż ACTH. Zaleca się monitorowanie czynności przysadki mózgowej (np. TSH/wolne T4, GH/IGF-1) przed i w trakcie leczenia produktem Signifor.

Wpływ na płodność kobiet

Korzyści terapeutyczne ze zmniejszenia lub normalizacji stężenia kortyzolu w surowicy u kobiet z chorobą Cushinga mogą potencjalnie przywrócić płodność. Pacjentki w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania odpowiedniej antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Signifor (patrz punkt 4.6).

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na wzrost stężenia niezwiązanej postaci leku w krwiobiegu, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Signifor u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stopnia ciężkiego bądź ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Spodziewane interakcje farmakokinetyczne skutkujące wpływem na pasyreotyd

U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie dotyczące interakcji typu lek-lek nad wpływem inhibitora P-gp werapamilu na farmakokinetykę pasyreotydu podanego podskórnie. Nie obserwowano zmiany w farmakokinetyce (wskaźnik i stopień ekspozycji) pasyreotydu.

Spodziewane interakcje farmakokinetyczne skutkujące wpływem na inne produkty lecznicze

Pasyreotyd może zmniejszać względną biodostępność cyklosporyn. Jednoczesne podawanie pasyreotydu i cyklosporyny może wymagać dostosowania dawki cyklosporyny celem utrzymania stężenia terapeutycznego.

Spodziewane interakcje farmakodynamiczne

Produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT

Pasyreotyd należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują produkty lecznicze wydłużające odstęp QT, takie jak leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, prokainamid, dizopyramid), leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), niektóre leki przeciwbakteryjne (erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna podawana w zastrzykach, klarytromycyna, moksyflokscyna), niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. chlorpromazyna, tiorydazyna, flufenazyna, pimozyd, haloperydol, tiapryd, amisulpryd, sertyndol, metadon), niektóre leki przeciwhistaminowe (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna), leki przeciwmalaryczne (np. chlorochina, halofantryna, lumefantryna), pewne leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, z wyjątkiem szamponów) (patrz także punkt 4.4).

Produkty lecznicze mogące powodować bradykardię

Kliniczne monitorowanie pracy serca, szczególnie na początku leczenia, jest zalecane u pacjentów przyjmujących równocześnie pasyreotyd i produkty lecznicze, które mogą powodować bradykardię, takie jak beta-adrenolityki (np. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), inhibitory acetylocholinesterazy (np. rywastygmina, fizostygmina), niektóre blokery kanałów wapniowych (np. werapamil, diltiazem, beprydil), niektóre leki przeciwaritmiczne (patrz punkt 4.4).

Insulina i leki przeciwcukrzycowe

Może zajść konieczność dostosowania (zmniejszenia lub zwiększenia) dawki insuliny i leków przeciwcukrzycowych (np. metforminy, liraglutytu, wildagliptyny, nateglinidu) podczas jednoczesnego podawania tych leków z pasyreotydem (patrz także punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania pasyreotydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Pasyreotyd nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pasyreotyd przenika do mleka kobiecego. Dostępne dane z badań na szczurach wykazały przenikanie pasyreotydu do mleka (patrz punkt 5.3). Podczas leczenia produktem Signifor należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Badania na szczurach wykazały wpływ na parametry płodności samic (patrz punkt 5.3). Kliniczne znaczenie tych działań u ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Signifor może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy doradzić pacjentom ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Signifor wystąpi u nich uczucie zmęczenia lub ból głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łącznie 201 pacjentów z chorobą Cushinga przyjmowało Signifor w badaniach II i III fazy. Profil bezpieczeństwa produktu Signifor był zgodny z profilem klasy analogów somatostatyny, poza wystąpieniem hipokortyzolemii i stopniem hiperglikemii.

Dane przedstawione poniżej pokazują ekspozycję na Signifor 162 pacjentów z chorobą Cushinga uczestniczących w badaniu III fazy. Na początku badania pacjentów przydzielono losowo do grup przyjmujących 0,6 mg lub 0,9 mg produktu leczniczego Signifor dwa razy na dobę. Średni wiek pacjentów wyniósł około 40 lat, a większość pacjentów to kobiety (77,8%). U większości pacjentów (83,3%) choroba Cushinga miała charakter przetrwały lub nawrotowy. Niewielu pacjentów z każdej grupy ($\leq 5\%$) otrzymywało radioterapię przysadki. Mediana czasu ekspozycji na leczenie do określonej daty wykonania głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wyniosła 10,37 miesięcy (0,03-37,8); u 66,0% pacjentów ekspozycja trwała przynajmniej 6 miesięcy.

Działania niepożądane 1. i 2. stopnia zgłoszono u 57,4% pacjentów. Działania niepożądane 3. stopnia obserwowano u 35,8% pacjentów; działania niepożądane 4. stopnia obserwowano u 2,5% pacjentów. Działania niepożądane 3. i 4. stopnia były najczęściej związane z hiperglikemią. Do najczęściej występujących działań niepożądanych (częstość $\geq 10\%$) należały biegunka, nudności, bóle w jamie brzusznej, kamica żółciowa, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, hiperglikemia, cukrzyca, zmęczenie i zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane do czasu wykonania analizy przedstawiono w Tabeli 1. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej klasie narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością występowania. W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według zmniejszającej się ciężkości. Częstość określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 1 Działania niepożądane w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|--|--|---|-----------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | niedokrwistość |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | niedoczynność kory nadnerczy | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | hiperglikemia, cukrzyca | zmniejszony apetyt, cukrzyca typu 2 | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | bóle głowy | |
| Zaburzenia serca | | bradykardia zatokowa, wydłużenie odstępu QT | |
| Zaburzenia naczyniowe | | niedociśnienie tętnicze | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | biegunka, bóle w jamie brzusznej, nudności | wymioty, bóle w górnej części jamy brzusznej | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | kamica żółciowa | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | łysienie, świąd | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | ból mięśni, ból stawów | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | reakcje w miejscu podania, zmęczenie | | |
| Badania diagnostyczne | zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej | zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność lipazy, zwiększone stężenie glukozy we krwi, zwiększona aktywność amylazy we krwi, wydłużony czas protrombinowy | |

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia metabolizmu glukozy

Zwiększone stężenie glukozy było najczęściej zgłaszanym nieprawidłowym wynikiem badań laboratoryjnych 3. stopnia (23,2% pacjentów) w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga. Wzrost średniego stężenia HbA_{1c} był mniej wyraźny u pacjentów z prawidłową glikemią (n=62) w momencie rozpoczęcia badania (tj. 5,29% i 5,22% na początku oraz 6,50% i 6,75% w 6. miesiącu dla grup przyjmujących, odpowiednio, dawki 0,6 mg i 0,9 mg dwa razy na dobę) w porównaniu z pacjentami w stanie przedcukrzycowym (tj. n=38; 5,77% i 5,71% w momencie rozpoczęcia badań oraz 7,45% i 7,13% w 6. miesiącu) i pacjentami z cukrzycą (tj. n=54; 6,50% i 6,42% w momencie rozpoczęcia badań oraz 7,95% i 8,30% w 6. miesiącu). Średnie stężenie glukozy w osoczu na czczo zwykle wzrastało w czasie pierwszego miesiąca leczenia, a w kolejnych miesiącach obserwowano spadek i stabilizację stężenia glukozy. Stężenia glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} na ogół zmniejszały się po 28. dniach od zaprzestania podawania pasyreotydu, ale utrzymywały się na poziomie wyższym niż w chwili rozpoczęcia badania. Nie ma danych na ten temat z dłuższego okresu obserwacji. U pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia badań HbA_{1c} ≥ 7% lub u pacjentów, którzy przyjmowali leki przeciwcukrzycowe przed randomizacją obserwowano tendencję do występowania wyższych średnich zmian w stężeniu glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} w porównaniu z innymi pacjentami. Działania niepożądane: hiperglikemia i cukrzyca prowadziły do przerwania udziału w badaniu u, odpowiednio, 5 (3,1%) i 4 (2,5%) pacjentów. Podczas zastosowania leku na zasadach „compassionate use” odnotowano jeden przypadek ketozy i jeden przypadek kwasicy ketonowej.

Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Signifor (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit

W trakcie leczenia produktem Signifor często zgłaszano zdarzenia ze strony żołądka i jelit. Zdarzenia te miały zwykle mały stopień nasilenia, nie wymagały interwencji oraz ustępowały w miarę postępu leczenia.

Stany w miejscu podania

Stany w miejscu podania zgłaszano u 13,6% pacjentów zakwalifikowanych do badania III fazy z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga. W innych badaniach klinicznych z udziałem innych populacji pacjentów również zgłaszano występowanie stanów w miejscu podania. Stany w miejscu podania najczęściej występowały jako miejscowy ból, rumień, krwiak, krwawienie i świąd. Reakcje te ustępowały samoistnie i nie wymagały interwencji.

Enzymy wątrobowe

Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłaszano w czasie stosowania analogów somatostatyny. Obserwowano je również u pacjentów przyjmujących pasyreotyd w badaniach klinicznych. Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych przebiegała w większości przypadków bezobjawowo, była słabo nasilona oraz odwracalna w miarę kontynuowania leczenia. Obserwowano rzadkie przypadki jednoczesnego wzrostu aktywności ALAT powyżej 3 x GGN oraz wzrostu stężenia bilirubiny przekraczającego 2 x GGN. Wszystkie przypadki jednoczesnego wzrostu tych parametrów zostały wychwycone w ciągu dziesięciu dni od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Signifor. Zaburzenia te ustąpiły bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby powróciły do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia.

Zaleca się monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów przed i w czasie leczenia produktem Signifor (patrz punkt 4.4), zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Enzymy trzustki

U pacjentów przyjmujących pasyreotyd w badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy i amylazy. Zwiększenie aktywności było zazwyczaj słabo nasilone i odwracalne w miarę kontynuowania leczenia. Zapalenie trzustki może być potencjalnym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem analogów somatostatyny ze względu na związek z kamicią żółciową i ostrym zapaleniem trzustki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zdrowym ochotnikom podawano dwa razy na dobę dawki do 2,1 mg. Często obserwowanym działaniem niepożądanym była biegunka.

W przypadku przedawkowania zaleca się rozpoczęcie leczenia wspomagającego, zależnego od stanu klinicznego pacjenta i prowadzenie go aż do ustąpienia objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony przysadki i podwzgórza oraz ich analogi, somatostatyna i analogi, kod ATC: H01CB05

Mechanizm działania

Pasyreotyd jest nowym cykloheksapeptydem, czyli analogiem somatostatyny w postaci wstrzyknięć. Podobnie jak w przypadku naturalnych hormonów białkowych, somatostatyny-14 i somatostatyny-28 (nazywanej również czynnikiem hamującym uwalnianie somatotropiny, ang. SRIF) oraz innych analogów somatostatyny, działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z receptorami somatostatyny. Znanych jest pięć podtypów receptorów somatostatyny u ludzi: hsst1, 2, 3, 4 i 5. Podtypy receptorów występują w różnych tkankach w normalnych warunkach fizjologicznych. Analogi somatostatyny wiążą się z receptorami hsst z różnym nasileniem (patrz Tabela 2). Pasyreotyd wiąże się z dużym powinowactwem z czterema z pięciu receptorów hsst.

Tabela 2 Powinowactwo wiązania się somatostatyny (SRIF-14), pasyreotydu, oktreotydu i lanreotydu z podtypami pięciu receptorów somatostatynowych u ludzi (hsst1-5)

| Związek | hsst1 | hsst2 | hsst3 | hsst4 | hsst5 |
|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Somatostatyna (SRIF-14) | 0,93±0,12 | 0,15±0,02 | 0,56±0,17 | 1,5±0,4 | 0,29±0,04 |
| Pasyreotyd | 9,3±0,1 | 1,0±0,1 | 1,5±0,3 | >1 000 | 0,16±0,01 |
| Oktreotyd | 280±80 | 0,38±0,08 | 7,1±1,4 | >1 000 | 6,3±1,0 |
| Lanreotyd | 180±20 | 0,54±0,08 | 14±9 | 230±40 | 17±5 |

Wyniki to średnia±standardowy błąd pomiaru wartości IC₅₀ wyrażonych w nmol/l.

Działanie farmakodynamiczne

Receptory somatostatyny występują w wielu tkankach, zwłaszcza w guzach neuroendokrynnych, w których hormony wydzielane są w nadmiarze, m.in. ACTH w chorobie Cushinga.

Badania *in vitro* pokazały, że komórki guza wydzielające hormon kortykotropowy u pacjentów z chorobą Cushinga wykazują wysoką ekspresję receptora hsst5, podczas gdy inne receptory nie występują w ogóle lub występują w mniejszych ilościach. Pasyreotyd wiąże się i aktywuje cztery z pięciu receptorów hsst, zwłaszcza hsst5 w komórkach gruczołaków wytwarzających ACTH, co prowadzi do zahamowania wydzielania ACTH.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania różnych dawek produktu leczniczego Signifor podczas 12 miesięcy leczenia pacjentów z przetrwałą lub nawrotową chorobą Cushinga lub pacjentów z chorobą zdiagnozowaną *de novo*, u których operacja nie była wskazana lub którzy nie zgodzili się na operację.

W badaniu uczestniczyło 162 pacjentów z początkowym UFC $>1,5 \times$ GGN, których zrandomizowano w proporcji 1:1 do grup przyjmującej podskórnie dawkę produktu Signifor 0,6 mg lub 0,9 mg dwa razy na dobę. Po trzech miesiącach leczenia pacjenci ze średnim dobowym UFC $\leq 2 \times$ GGN i mniejszym lub o wartości sprzed rozpoczęcia badania kontynuowali udział w badaniu z zaślepieniem do 6 miesięcy, przyjmując dawkę przydzieloną w czasie randomizacji. Pacjenci, którzy nie spełniali wymienionych kryteriów, byli powiadomieni o dawce, która została zwiększona o 0,3 mg dwa razy na dobę. Po pierwszych sześciu miesiącach badania pacjenci przeszli do dodatkowej 6-miesięcznej fazy leczenia w ramach badania otwartego. Jeżeli w 6. miesiącu nie występowała odpowiedź na leczenie lub jeśli odpowiedź nie utrzymywała się w czasie leczenia w fazie otwartej badania, dawkę można było zwiększyć o 0,3 mg dwa razy na dobę. Dozwolone było stopniowe zmniejszanie dawki o 0,3 mg dwa razy na dobę w dowolnym momencie trwania badania ze względu na nietolerancję leku.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów w każdej grupie badanej, u których osiągnięto normalizację średniego dobowego stężenia UFC (UFC \leq GGN) po 6 miesiącach leczenia i u których nie zwiększono w tym czasie stosowanej dawki (w porównaniu z dawką grupy, do której pacjent został losowo przydzielony). Drugorzędowymi punktami końcowymi były m.in. zmiany od stężenia wyjściowego: dobowego stężenia UFC, ACTH w osoczu, stężenia kortyzolu w surowicy oraz objawy i oznaki kliniczne choroby Cushinga. Wszystkie analizy przeprowadzono w oparciu o dane z randomizowanych grup.

Wyjściowe dane demograficzne były zrównoważone w obu grupach randomizowanych oraz zgodne z epidemiologią choroby. Średni wiek pacjentów wyniósł około 40 lat. Większość pacjentów to kobiety (77,8%). U większości pacjentów (83,3%) rozpoznano przetrwałą lub nawrotową chorobę Cushinga, a u kilku pacjentów z każdej grupy badawczej ($\leq 5\%$) stosowano radioterapię przysadki mózgowej.

Wartości początkowe były równoważne dla dwóch grup, do których randomizowano pacjentów, poza znacznymi różnicami w średniej wartości początkowego dobowego UFC (1156 nmol/24 h dla grupy przyjmującej dawkę 0,6 mg dwa razy na dobę i 782 nmol/24 h dla grupy przyjmującej dawkę 0,9 mg dwa razy na dobę; norma 30-145 nmol/24 h).

Wyniki

W 6. miesiącu normalizację średniej wartości UFC obserwowano u 14,6% (95% przedział ufności 7,0-22,3) i 26,3% (95% przedział ufności 16,6-35,9) pacjentów losowo przydzielonych do, odpowiednio, grupy przyjmującej dawkę 0,6 mg i 0,9 mg pasyreotydu dwa razy na dobę. W badaniu spełniono pierwszorzędowy cel skuteczności dla grupy przyjmującej dawkę 0,9 mg dwa razy na dobę, ponieważ dolna granica 95% przedziału ufności jest wyższa niż wstępnie ustalona granica 15%. Odpowiedź na leczenie w grupie przyjmującej 0,9 mg wydawała się być wyższa u pacjentów z niższym średnim UFC na początku badania. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie w 12. miesiącu był porównywalny z liczbą odpowiedzi w 6. miesiącu i wyniósł 13,4% w grupie przyjmującej 0,6 mg dwa razy na dobę oraz 25% w grupie przyjmującej 0,9 mg dwa razy na dobę.

Przeprowadzono dodatkową analizę skuteczności u pacjentów, których sklasyfikowano według trzech kategorii odpowiedzi na leczenie bez względu na zwiększenie dawkowania w 3. miesiącu: w pełni kontrolowana ($UFC \leq 1,0 \times GGN$), częściowo kontrolowana ($UFC > 1,0 \times GGN$, ale UFC zmniejszone o $\geq 50\%$ w porównaniu z wartością początkową) lub niekontrolowana (UFC zmniejszone o $< 50\%$). Całkowity odsetek pacjentów wykazujących w pełni lub częściowo kontrolowane UFC w 6. miesiącu wyniósł 34% i 41% wśród pacjentów zrandomizowanych odpowiednio do grupy otrzymującej dawkę 0,6 mg i 0,9 mg. Pacjenci, którzy nie odpowiadają na leczenie w 1. i 2. miesiącu, prawdopodobnie nie odpowiedzą również na to leczenie w 6. i 12. miesiącu (90%).

W obu grupach stosowanie produktu Signifor prowadziło do zmniejszenia się średniej wartości UFC po 1. miesiącu leczenia, które utrzymywało się z upływem czasu.

Spadki stężenia przedstawiono również jako ogólne wartości procentowe zmiany średniej i mediany stężenia UFC w 6. i 12. miesiącu w porównaniu z wartościami początkowymi (patrz Tabela 3). W każdym momencie pomiaru w każdej grupie obserwowano zmniejszenie stężenia $ACTH$ w osoczu.

Tabela 3 Zmiana średniej i mediany stężenia UFC w grupach badanych w 6. i 12. miesiącu w porównaniu z wartościami początkowymi, wyrażona w procentach

| | | Pasyreotyd 0,6 mg dwa razy na dobę % zmiany (n) | Pasyreotyd 0,9 mg dwa razy na dobę % zmiany (n) |
|--|-------------|---|---|
| Średnia zmiana UFC (% od pomiaru początkowego) | 6. miesiąc | -27,5* (52) | -48,4 (51) |
| | 12. miesiąc | -41,3 (37) | -54,5 (35) |
| Mediana zmiany UFC (% od pomiaru początkowego) | 6. miesiąc | -47,9 (52) | -47,9 (51) |
| | 12. miesiąc | -67,6 (37) | -62,4 (35) |

* Łącznie z pacjentem ze znacząco odbiegającymi wynikami, u którego procentowa zmiana od wartości początkowej wyniosła +542,2%.

W obu grupach badanych w 6. miesiącu obserwowano zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji siedzącej, indeksu masy ciała (BMI) oraz stężenia całkowitego cholesterolu. Ogólne zmniejszenie wartości tych parametrów obserwowano u pacjentów z całkowicie i częściowo kontrolowanym średnim stężeniem UFC , jednak większe tendencje do zmniejszania się tych wartości obserwowano u pacjentów ze znormalizowanym UFC . Podobne tendencje obserwowano w 12. miesiącu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Signifor we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z chorobą Cushinga zależnym od przysadki, zwiększoną produkcją $ACTH$ przez przysadkę oraz nadczynnością kory nadnerczy zależnej od przysadki (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U zdrowych ochotników pasyreotyd jest wchłaniany szybko, a maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 0,25-0,5 godziny. C_{max} i pole pod krzywą zależności od czasu (AUC) są w przybliżeniu proporcjonalne do dawki po podaniu pojedynczym i wielokrotnym.

Nie przeprowadzono badań w celu oceny biodostępności pasyreotydu u ludzi.

Dystrybucja

U zdrowych ochotników pasyreotyd charakteryzuje się szeroką dystrybucją z dużą i wyraźną objętością dystrybucji ($V_z/F > 100$ litrów). Dystrybucja pomiędzy krwią a osoczem nie zależy od stężenia i pokazuje, że pasyreotyd występuje przede wszystkim w osoczu (91%). Wiązanie z białkami osocza jest umiarkowane (88%) oraz nie zależy od stężenia.

Na podstawie danych z badań *in vitro* pasyreotyd wydaje się być substratem pompy lekowej P-gp (glikoproteina P). Na podstawie danych z badań *in vitro* pasyreotyd nie jest substratem pompy lekowej BCRP (białko oporności raka piersi, ang. *breast cancer resistance protein*) ani transporterów napływu białka OCT1 (transporter kationów organicznych 1, ang. *organic cation transporter 1*), polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion-transporting polypeptide*) 1B1, 1B3 i 2B1. Podczas stosowania dawki terapeutycznej pasyreotyd nie jest również inhibitorem UGT1A1, OATP, 1B1 lub 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 i BSEP.

Metabolizm

Pasyreotyd jest wysoce stabilny metabolicznie, a dane z badań *in vitro* pokazują, że pasyreotyd nie jest substratem, inhibitorem ani induktorem głównych enzymów cytochromu P450. U zdrowych ochotników pasyreotyd występuje głównie w niezmienionej postaci w osoczu, moczu i kale.

Eliminacja

Pasyreotyd jest eliminowany głównie przez klirens wątrobowy (wydzielanie żółci) z niewielkim udziałem nerek. W badaniu wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania u ludzi 55,9±6,63% dawki radioaktywnej odzyskano po pierwszych 10 dniach od podania, w tym 48,3±8,16% dawki radioaktywnej w kale i 7,63±2,03% w moczu.

Pasyreotyd wykazuje niski klirens ($CL/F \sim 7,6$ litrów/h dla zdrowych ochotników i $\sim 3,8$ litrów/h dla pacjentów z chorobą Cushinga). Na podstawie wskaźników akumulacji AUC, wyliczono, że efektywny okres półtrwania ($t_{1/2 \text{ eff}}$) u zdrowych ochotników wynosi około 12 godzin.

Liniowość i zależność od czasu

U pacjentów z chorobą Cushinga pasyreotyd wykazuje liniowe i zależne od czasu właściwości farmakokinetyczne w zakresie dawek od 0,3 mg do 1,2 mg podawanych dwa razy na dobę. Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji sugeruje, w oparciu o C_{\max} i pole powierzchni pod krzywą AUC, że 90% stanu stacjonarnego u pacjentów z chorobą Cushinga uzyskuje się odpowiednio po upływie około 1,5 i 15 dni.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Klirens nerkowy ma niewielki wpływ na eliminację pasyreotydu u ludzi. W badaniu klinicznym z podaniem pojedynczej podskórnej dawki 900 µg pasyreotydu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek, zaburzenia nerek stopnia łagodnego, umiarkowanego lub ciężkiego bądź schyłkowa niewydolność nerek nie miały istotnego wpływu na całkowite stężenie pasyreotydu w osoczu. Stężenie niezwiązanej postaci pasyreotydu w osoczu ($AUC_{\text{inf,u}}$) uległo zwiększeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (stopnia łagodnego: 33%, umiarkowanego: 25%, ciężkiego: 99%, schyłkowa niewydolność nerek: 143%) w porównaniu z grupą kontrolną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (klasa A, B i C wg skali Child-Pugha) stwierdzono występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C wg skali Child-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby pole powierzchni pod krzywą zależności od czasu AUC zwiększyło się odpowiednio o 60% i 79%, C_{max} wzrosło o 67% i 69%, a CL/F zmniejszył się o 37% i 44%.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Okazało się, że wiek jest współzmienną w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z chorobą Cushinga. Wraz ze wzrostem wieku obserwowano zmniejszony klirens ogólny i zwiększoną ekspozycję farmakokinetyczną. Przewiduje się, że w badanym przedziale wiekowym od 18 do 73 lat, pole powierzchni pod krzywą zależności od czasu w stanie stacjonarnym dla jednej 12-godzinnej przerwy pomiędzy dawkami (AUC_{ss}) wyniesie od 86% do 111% pola powierzchni typowego pacjenta w wieku 41 lat. Zmiana ta jest umiarkowana i uważana za mało istotną ze względu na zakres wieku, w którym była obserwowana.

Dane dotyczące pacjentów z chorobą Cushinga, starszych niż 65 lat, są ograniczone, ale nie wykazują żadnych klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie i skuteczności w porównaniu do młodszych pacjentów.

Dane demograficzne

Analiza właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego Signifor w populacji sugeruje, że rasa i płeć nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne.

Stwierdzono, że masa ciała jest współzmienną w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z chorobą Cushinga. Przewiduje się, że dla zakresu 60-100 kg zmniejszenie AUC_{ss} wraz ze wzrostem masy ciała wynosi około 27% i uważane się je za umiarkowane i o małym znaczeniu klinicznym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Większość efektów obserwowanych w badaniach nad toksycznością po podaniu wielokrotnym była odwracalna i przypisywano je właściwościom farmakologicznym pasyreotydu. Efekty w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie przy ekspozycji na tyle przewyższającej maksymalną ekspozycję u ludzi, że wyniki te można uznać za nieistotne klinicznie.

Pasyreotyd nie wykazywał właściwości genotoksycznych w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym dla szczurów i myszy transgenicznym nie wykazały działania rakotwórczego.

Pasyreotyd nie wpływał na płodność samców szczurów. Zgodnie z oczekiwaniami opartymi na właściwościach farmakologicznych pasyreotydu, u samic występowały zaburzenia cyklu lub brak cyklu, zmniejszona ilość ciała żółtego i miejsc wszczepienia. Obserwowano działanie toksyczne na płód u szczurów i królików w dawkach, które były toksyczne dla samicy, ale nie obserwowano działania teratogennego. W badaniach prenatalnych i w badaniach po urodzeniu prowadzonych u szczurów pasyreotyd nie wpływał na poród, ale prowadził do niewielkiego opóźnienia oddzielania się łożyska i zmniejszonej masy ciała narodzonych szczurów.

Dostępne dane na temat działania toksykologicznego u zwierząt wykazały, że pasyreotyd przenika do mleka karmiących samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas winowy
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki OPC wykonane z bezbarwnego szkła typu I zawierające 1 ml roztworu.

Każda ampułka jest umieszczona na kartonowej tacce znajdującej się w pudełku.

Opakowania zawierają 6 ampulek, a opakowania zbiorcze zawierają 18 (3 x 6), 30 (5 x 6) lub 60 (10 x 6) ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Signifor roztwór do wstrzykiwań powinien być wolny od widocznych cząsteczek, przeźroczysty i bezbarwny. Nie stosować produktu leczniczego Signifor, jeśli roztwór nie jest przeźroczysty lub zawiera cząsteczki.

W celu uzyskania informacji dotyczących sposobu stosowania leku, należy zapoznać się z załączoną na końcu do ulotki instrukcją „Jak wstrzykiwać lek Signifor”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Signifor 0,3 mg roztwór do wstrzykiwań

EU/1/12/753/001-004

Signifor 0,6 mg roztwór do wstrzykiwań

EU/1/12/753/005-008

Signifor 0,9 mg roztwór do wstrzykiwań

EU/1/12/753/009-012

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 kwietnia 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Signifor 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 20 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań (proszek do wstrzykiwań).

Proszek: proszek w kolorze od lekko żółtawego do żółtawego.

Rozpuszczalnik: przezroczysty roztwór w kolorze od bezbarwnego do lekko żółtego lub lekko brązowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Signifor jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg pasyreotydu podawana co 4 tygodnie.

Dawkę można zwiększyć maksymalnie do 60 mg u pacjentów z brakiem pełnej kontroli stężenia hormonu wzrostu (GH) i (lub) insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) po 3 miesiącach leczenia produktem leczniczym Signifor w dawce 40 mg.

Postępowanie w przypadku możliwych działań niepożądanych lub nadmiernej odpowiedzi na leczenie (IGF-1 < dolna granica normy) może wymagać czasowego zmniejszenia dawki produktu leczniczego Signifor. Dawkę można zmniejszyć czasowo lub na stałe, obniżając ją o 20 mg.

Jeśli dawka produktu leczniczego Signifor zostanie pominięta, należy podać pominięte wstrzyknięcie tak szybko, jak to możliwe. Kolejną dawkę należy następnie zaplanować po upływie 4 tygodni od wstrzyknięcia, aby powrócić do zwykłego schematu dawkowania leku co 4 tygodnie.

Specjalne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dane na temat stosowania produktu leczniczego Signifor u pacjentów starszych niż 65 lat są ograniczone, ale brak jest dowodów sugerujących konieczność dostosowania dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2)..

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugha). Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugha) wynosi 20 mg co 4 tygodnie (patrz punkt 5.2). Maksymalna dawka zalecana u tych pacjentów wynosi 40 mg co 4 tygodnie. Nie należy stosować produktu Signifor u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Signifor u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Signifor jest podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym wykonywanym przez odpowiednio przeszkolony fachowy personel medyczny. Zawieszinę z produktem leczniczym Signifor należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

W przypadku wielokrotnego podawania należy zmieniać miejsca podania leku z lewego mięśnia pośladkowego na prawy.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Metabolizm glukozy

U zdrowych ochotników i pacjentów leczonych pasyreotydem, często zgłaszano zmiany stężenia glukozy we krwi. Hiperglikemię i, rzadziej, hipoglikemię obserwowano w badaniach klinicznych z pasyreotydem (patrz punkt 4.8).

Nasilenie i częstość występowania hiperglikemii obserwowane w dwóch badaniach osiowych z udziałem pacjentów z akromegalią były większe u pacjentów stosujących produkt leczniczy Signifor podawany domięśniowo niż w grupie kontrolnej stosującej substancję czynną (oktreotyde podawany domięśniowo lub lanreotyde podawany w głębokim wstrzyknięciu podskórnym). Zbiorcza analiza dwóch badań osiowych wykazała, że całkowita częstość występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią wyniosła 58,6% (działania wszystkich stopni) oraz 9,9% (działania 3. i 4. stopnia wg klasyfikacji CTC (ang. Common Toxicity Criteria) w przypadku produktu leczniczego Signifor podawanego domięśniowo oraz 18,0% (działania wszystkich stopni) i 1,1% (działania 3. i 4. stopnia wg CTC) w grupie kontrolowanej substancją czynną. W badaniu osiowym z udziałem pacjentów bez odpowiedniej kontroli podczas leczenia innym analogiem somatostatyny odsetek pacjentów nieotrzymujących wcześniej leczenia środkami przeciwcukrzycowymi, którzy wymagali rozpoczęcia leczenia przeciwcukrzycowego podczas badania wyniósł 17,5% i 16,1% w grupach otrzymujących produkt leczniczy Signifor w dawce 40 mg i 60 mg w porównaniu z 1,5% w grupie kontrolnej otrzymującej substancję czynną; w badaniu osiowym z udziałem pacjentów bez wcześniejszego leczenia odsetek osób wymagających wdrożenia leczenia przeciwcukrzycowego podczas badania wyniósł 36% w grupie leczonej produktem leczniczym Signifor w porównaniu z 4,4% w grupie kontrolowanej substancją czynną.

U pacjentów z akromegalią, u których wystąpiła hiperglikemia, na ogół odpowiadała ona na leczenie przeciwcukrzycowe. Zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia pasyreotydem z powodu hiperglikemii występowało rzadko podczas badań klinicznych z pasyreotydem.

Występowanie hiperglikemii wydaje się być związane ze zmniejszonym wydzielaniem insuliny, inkretyn (tj. glukagonopodobny peptyd 1 [GLP-1, ang. *glucagon-like peptide-1*] oraz polipeptydu insulintropowego zależnego od glukozy [GIP, ang. *Glucose-dependent insulintropic polypeptide*]).

Ocena glikemii (stężenie glukozy w osoczu na czczo/hemoglobina A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) powinna być przeprowadzona przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem. Monitorowanie FPG/HbA_{1c} w trakcie leczenia powinno przebiegać ściśle według ustalonych wytycznych. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi i (lub) ocena stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG - fasting plasma glucose) powinny być wykonywane co tydzień przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie okresowo, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a także w ciągu pierwszych czterech do sześciu tygodni po każdym zwiększeniu dawki. Ponadto, należy monitorować wartość FPG po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, a stężenie HbA_{1c} – po 3 tygodniach od zakończenia leczenia.

Jeżeli u pacjenta leczonego produktem Signifor wystąpi hiperglikemia, zaleca się rozpoczęcie lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego, według ściśle ustalonych wytycznych dotyczących postępowania w hiperglikemii. Jeżeli niekontrolowana hiperglikemia utrzymuje się pomimo odpowiedniego leczenia, dawkę produktu Signifor należy zmniejszyć lub należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.5).

Pacjenci ze słabo kontrolowaną glikemią (określaną przez wartości HbA_{1c} >8% w trakcie leczenia przeciwcukrzycowego) mogą być bardziej narażeni na wystąpienie ciężkiej hiperglikemii i związanych z nią komplikacji (np. kwasica mleczanowa). U pacjentów ze słabo kontrolowaną glikemią, przed i podczas leczenia pasyreotydem należy zintensyfikować leczenie i kontrolę cukrzycy.

Próby wątrobowe

U pacjentów leczonych pasyreotydem często obserwuje się łagodny, przemijający wzrost aktywności aminotransferaz. Obserwowano również rzadkie przypadki jednoczesnego wzrostu aktywności AlAT (aminotransferazy alaninowej) przekraczającego 3 x GGN i wzrostu bilirubiny przekraczającego 2 x GGN (patrz punkt 4.8). Zaleca się monitorowanie czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem podawanym domięśniowo oraz po jednym, dwóch do trzech tygodniach, a następnie co miesiąc przez trzy miesiące leczenia. Następnie monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych powinno odbywać się zgodnie z potrzebami klinicznymi.

Pacjenci, u których wystąpi wzrost aktywności transaminaz powinni być często monitorowani do chwili, gdy wynik powróci do wartości sprzed leczenia. Leczenie pasyreotydem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi żółtaczka lub inne objawy sugerujące klinicznie istotną dysfunkcję wątroby, w przypadku utrzymywania się zwiększonej aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) lub AlAT na poziomie co najmniej 5 x GGN lub jeśli wzrost aktywności AlAT lub AspAT przekraczający 3-krotność GGN wystąpi jednocześnie ze wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN. Po przerwaniu leczenia pasyreotydem pacjentów należy monitorować, aż do ustąpienia nieprawidłowości. Leczenia nie należy wznowiać, jeśli istnieje podejrzenie, że nieprawidłowa czynność wątroby ma związek z pasyreotydem.

Zdarzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego

W czasie stosowania pasyreotydu zgłaszano przypadki bradykardii (patrz punkt 4.8). Zaleca się szczegółowe monitorowanie pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia i (lub) czynnikami ryzyka bradykardii, takimi jak istotna klinicznie bradykardia, ostry zawał mięśnia sercowego, blok serca wysokiego stopnia, zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA), niestabilna dusznica bolesna, utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór w wywiadzie. Konieczne może być dostosowanie dawki takich produktów leczniczych jak: leki beta-adrenolityczne, blokery kanałów wapniowych lub produkty lecznicze stosowane w kontrolowaniu równowagi elektrolitowej (patrz także punkt 4.5).

Wykazano, że pasyreotyd wydłużał odstęp QT obserwowany w badaniu EKG w dwóch badaniach poświęconych temu zagadnieniu, z udziałem zdrowych ochotników i postacią leku przeznaczoną do podskórnego podawania. Istotność kliniczna wydłużenia odstępu QT nie jest znana. Badania kliniczne III fazy z udziałem pacjentów z akromegalią nie wskazywały na klinicznie istotne różnice w występowaniu zdarzeń wydłużenia odstępu QT pomiędzy pacjentami otrzymującymi pasyreotyd podawany domięśniowo a pacjentami otrzymującymi analogi somatostatyny podawane jako czynna substancja porównawcza. Wszystkie zdarzenia związane z odstępem QT były przemijające i ustąpiły bez interwencji terapeutycznej.

W żadnym z badań klinicznych z pasyreotydem nie obserwowano przypadków częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes”.

Należy zachować ostrożność oraz dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosując pasyreotyd u pacjentów narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT, takich jak pacjenci z:

- wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.
- niekontrolowanymi lub istotnymi chorobami serca, w tym niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą bolesną lub istotną klinicznie bradykardią.
- pacjenci przyjmujący antyarytmiczne produkty lecznicze lub inne substancje, o których wiadomo, że prowadzą do wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.5).
- hipokaliemią i (lub) hipomagnezemią.

Należy wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia produktem Signifor. Zaleca się sprawdzenie wpływu produktu leczniczego Signifor na odstęp QTc po 21 dniach od rozpoczęcia leczenia, a później według wskazań klinicznych. Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia muszą zostać skorygowane przed podaniem produktu Signifor. Należy je okresowo monitorować w trakcie leczenia.

Hipokortyzolemia

Leczenie produktem Signifor może prowadzić do szybkiego zmniejszenia wydzielania hormonu ACTH (hormon adrenokortykotropowy). W badaniach klinicznych z pasyreotydem u pacjentów z akromegalią zgłaszano rzadkie przypadki hipokortyzolemii.

Tym samym, konieczne jest monitorowanie i poinformowanie pacjentów o oznakach i objawach hipokortyzolemii (np. osłabienie, zmęczenie, brak łaknienia, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia, hiponatremia, hipoglikemia). W przypadku potwierdzonego wystąpienia hipokortyzolemii, konieczne może być zastosowanie tymczasowego leczenia zastępczego egzogennymi steroidami (glukokortykoidy) i (lub) zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym Signifor.

Pęcherzyk żółciowy i zdarzenia związane

Kamicę żółciową uznaje się za działanie niepożądane związane z przewlekłym stosowaniem analogów somatostatyny. Była ona często zgłaszana podczas badań klinicznych z zastosowaniem pasyreotydu (patrz punkt 4.8). Wskazane jest wykonanie badania ultrasonograficznego pęcherzyka żółciowego przed oraz w 6- i 12-miesięcznych odstępach w czasie leczenia produktem Signifor. Obecność kamieni żółciowych u pacjentów leczonych produktem Signifor jest najczęściej bezobjawowa; kamienie żółciowe dające objawy należy leczyć zgodnie z praktyką kliniczną.

Hormony wydzielane przez przysadkę mózgową

Ponieważ działanie farmakologiczne pasyreotydu naśladuje działanie somatostatyny, nie można wykluczyć zahamowania wydzielania hormonów przysadki mózgowej innych niż GH i (lub) IGF-1. Zaleca się monitorowanie czynności przysadki mózgowej (np. TSH/wolne T4, ACTH/kortyzol) przed i w trakcie leczenia produktem Signifor.

Wpływ na płodność kobiet

Korzyści terapeutyczne związane ze zmniejszeniem stężenia hormonu wzrostu (GH) i normalizacją stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) u pacjentek z akromegalią mogą spowodować przywrócenie płodności. Należy pouczyć kobiety w wieku rozrodczym, by w razie konieczności stosowały odpowiednie środki zapobiegania ciąży podczas leczenia produktem leczniczym Signifor (patrz punkt 4.6).

Zaburzenia krzepnięcia

Pacjenci z istotnym wydłużeniem czasu protrombinowego (PT) i czasu częściowej tromboplastyny (PTT) lub pacjenci otrzymujący leki przeciwkrzepliwe będące pochodnymi kumaryny lub pochodnymi heparyny zostali wykluczeni z badań nad pasyreotydem, ponieważ bezpieczeństwo leczenia skojarzonego z tymi lekami przeciwkrzepliwymi nie zostało ustalone. Jeśli jednocześnie stosowanie leków przeciwkrzepliwych będących pochodnymi kumaryny lub heparyny i produktu leczniczego Signifor podawanego domięśniowo jest nieuniknione, należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem zmian w parametrach krzepnięcia (PT i PTT) oraz odpowiednio dostosować dawkę leków przeciwkrzepliwych.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na wzrost stężenia niezwiązanej postaci leku w krwiobiegu, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Signifor u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stopnia ciężkiego bądź ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Spodziewane interakcje farmakokinetyczne skutkujące wpływem na pasyreotydy

U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie dotyczące interakcji typu lek-lek nad wpływem inhibitora P-gp werapamilu na farmakokinetykę pasyreotydu podanego podskórnie. Nie obserwowano zmiany w farmakokinetyce (wskaźnik i stopień ekspozycji) pasyreotydu.

Spodziewane interakcje farmakokinetyczne skutkujące wpływem na inne produkty lecznicze

Pasyreotyd może zmniejszać względną biodostępność cyklosporyn. Jednoczesne podawanie pasyreotydu i cyklosporyny może wymagać dostosowania dawki cyklosporyny celem utrzymania stężenia terapeutycznego.

Spodziewane interakcje farmakodynamiczne

Produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT

Pasyreotyd należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują produkty lecznicze wydłużające odstęp QT, takie jak leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, prokainamid, dizopyramid), leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), niektóre leki przeciwbakteryjne (erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna podawana w zastrzykach, klarytromycyna, moksyflokscyna), niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. chlorpromazyna, tiorydazyna, flufenazyna, pimozyd, haloperydol, tiapryd, amisulpryd, sertyndol, metadon), niektóre leki przeciwhistaminowe (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna), leki przeciwmalaryczne (np. chlorochina, halofantryna, lumefantryna), pewne leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, z wyjątkiem szamponów) (patrz także punkt 4.4).

Produkty lecznicze mogące powodować bradykardię

Kliniczne monitorowanie pracy serca, szczególnie na początku leczenia, jest zalecane u pacjentów przyjmujących równocześnie pasyreotyd i produkty lecznicze, które mogą powodować bradykardię, takie jak beta-adrenolityki (np. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), inhibitory acetylocholinesterazy (np. rywastygmina, fizostygmina), niektóre blokery kanałów wapniowych (np. werapamil, diltiazem, beprydil), niektóre leki przeciwaritmiczne (patrz punkt 4.4).

Insulina i leki przeciwcukrzycowe

Może zajść konieczność dostosowania (zmniejszenia lub zwiększenia) dawki insuliny i leków przeciwcukrzycowych (np. metforminy, liraglutytu, wildagliptyny, nateglinidu) podczas jednoczesnego podawania tych leków z pasyreotydem (patrz także punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania pasyreotydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach, w których pasyreotyd był podawany drogą podskórną wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Pasyreotyd nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pasyreotyd przenika do mleka kobiecego. Dostępne dane z badań na szczurach, którym pasyreotyd podawano drogą podskórną wykazały przenikanie pasyreotydu do mleka (patrz punkt 5.3). Podczas leczenia produktem Signifor należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Badania na szczurach, którym pasyreotyd podawano drogą podskórną wykazały wpływ na parametry płodności samic (patrz punkt 5.3). Kliniczne znaczenie tych działań u ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Signifor może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy doradzić pacjentom ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Signifor wystąpi u nich uczucie zmęczenia, zawroty głowy lub ból głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa dokonano na podstawie badań I, II i III fazy z udziałem 491 pacjentów z akromegalią, którzy otrzymywali pasyreotyd (419 pacjentów otrzymywało pasyreotyd podawany domięśniowo, a 72 pacjentów otrzymywało pasyreotyd podawany podskórnie). Profil bezpieczeństwa pasyreotydu podawanego domięśniowo był zgodny z profilem klasy analogów somatostatyny, poza większym nasileniem i częstością występowania hiperglikemii obserwowaną po domięśniowym podaniu pasyreotydu.

Do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 1/10$) w puli danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z badań C2305 i C2402 należały (malejąco): biegunka (najczęściej występująca w badaniu C2305), kamica żółciowa, hiperglikemia (najczęściej występująca w badaniu C2402) i cukrzyca. Działania niepożądane 3. i 4. stopnia według klasyfikacji CTC (Common Toxicity Criteria) były głównie związane z hiperglikemią.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane z analizy zbiorczej zgłaszane do czasu wykonania analizy badań C2305 i C2402 przedstawiono w Tabeli 1. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej klasie narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością występowania. W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według zmniejszającej się ciężkości. Częstość określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 1 Działania niepożądane według zalecanych terminów występujące po domięśniowym podaniu pasyreotydu w dwóch badaniach III fazy z udziałem pacjentów z akromegalią

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|---|-------------------------|---|---------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | niedokrwistość | |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | niewydolność nadnerczy* | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | hiperglikemia, cukrzyca | cukrzyca typu 2, zaburzenia tolerancji glukozy | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | ból głowy, zawroty głowy | |
| Zaburzenia serca | | bradykardia zatokowa **, wydłużenie odstępu QT | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | biegunka | nudności, wzdęcia, ból brzucha | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | kamica żółciowa | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | łysienie | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | reakcje w miejscu wstrzyknięcia*** | |
| Badania diagnostyczne | | wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, wzrost stężenia glukozy we krwi, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi | wzrost aktywności amylazy |
| <p>* Niewydolność nadnerczy obejmuje następujące zalecane terminy: niewydolność nadnerczy i zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi.</p> <p>** Bradykardia zatokowa obejmuje następujące zalecane terminy: bradykardię i bradykardię zatokową.</p> <p>*** Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują następujące zalecane terminy: ból w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, siniaki w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, reakcję w miejscu wstrzyknięcia oraz obrzęk w miejscu wstrzyknięcia.</p> | | | |

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia metabolizmu glukozy

Zwiększone stężenie glukozy na czczo było najczęściej zgłaszanym nieprawidłowym wynikiem badań laboratoryjnych 3/4. stopnia w dwóch badaniach III fazy. W badaniu C2305 zwiększone stężenie glukozy na czczo 3. stopnia zgłaszano u 9,7% i 0,6%, a 4. stopnia - u 0,6% i 0% pacjentów z akromegalią leczonych odpowiednio pasyreotydem podawanym domięśniowo i oktreotydem podawanym domięśniowo. W badaniu C2402 zwiększone stężenie glukozy na czczo 3. stopnia zgłaszano u 14,3% i 17,7% pacjentów z akromegalią leczonych odpowiednio pasyreotydem podawanym domięśniowo w dawce 40 mg i 60 mg oraz u żadnego pacjenta z grupy kontrolnej otrzymującej substancję czynną. Po zwiększeniu dawki pasyreotydu do 60 mg u nieleczonych

pacjentów zgłoszono dwa nagłe przypadki związane z hiperglikemią (cukrzycową kwasicę ketonową i śpiączkę hiperglikemiczną): jeden u pacjenta z nieleczoną hiperglikemią i $HbA_{1c} > 8\%$ przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem, a drugi u pacjenta z nieleczoną hiperglikemią i stężeniem glukozy na czczo wynoszącym 359 mg/dl. W obu badaniach średnie stężenia glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} osiągnęły największe wartości w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia pasyreotydem podawanym domięśniowo. U pacjentów wcześniej nieleczonych (badanie 2305) średni bezwzględny wzrost stężenia glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} był podobny w większości punktów czasowych u wszystkich pacjentów leczonych pasyreotydem podawanym domięśniowo, niezależnie od wartości wyjściowych.

Wzrost stężenia glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} obserwowany podczas leczenia pasyreotydem podawanym domięśniowo jest odwracalny po przerwaniu leczenia.

Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Signifor (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit

W trakcie leczenia produktem Signifor często zgłaszano zdarzenia ze strony żołądka i jelit. Zdarzenia te miały zwykle mały stopień nasilenia, nie wymagały interwencji oraz ustępowały w miarę postępu leczenia. Zaburzenia żołądka i jelit były rzadsze u pacjentów bez wystarczającej kontroli nad chorobą niż u pacjentów wcześniej nieleczonych.

Stany w miejscu podania

W badaniach III fazy wszystkie stany w miejscu podania (np. ból w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia) miały nasilenie 1. lub 2. stopnia i były one porównywalne pomiędzy pacjentami leczonymi pasyreotydem podawanym domięśniowo a oktreotydem podawanym domięśniowo. Zdarzenia niepożądane związane ze stanami w miejscu podania były rzadsze u pacjentów bez wystarczającej kontroli nad chorobą niż u pacjentów wcześniej nieleczonych.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniu C2305 odsetek pacjentów z nowo występującymi, znacznymi odstępami QT/QTc był porównywalny pomiędzy grupami leczonymi pasyreotydem podawanym domięśniowo a oktreotydem podawanym domięśniowo aż do chwili krzyżowej zmiany leczenia, z nielicznymi wartościami znacznie odbiegającymi od pozostałych. U żadnego z pacjentów nie odnotowano wartości QTcF > 500 ms. QTcF > 480 ms zgłaszano u 3 i 2 pacjentów odpowiednio w grupie leczonej pasyreotydem podawanym domięśniowo i oktreotydem podawanym domięśniowo, a wydłużenie wartości QTcF > 60 ms względem wartości początkowych zgłaszano odpowiednio u 2 i 1 pacjenta we wspomnianych grupach. W badaniu C2402 jedynym zauważalnym odchyleniem była wartość QTcF > 480 ms u 1 pacjenta z grupy otrzymującej domięśniowo pasyreotyd w dawce 40 mg.

Enzymy wątrobowe

Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłaszano w czasie stosowania analogów somatostatyny. Obserwowano je również u osób zdrowych oraz u pacjentów przyjmujących pasyreotyd w badaniach klinicznych. Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych przebiegała w większości przypadków bezobjawowo, była słabo nasiloną oraz odwracalną w miarę kontynuowania leczenia. Obserwowano kilka przypadków jednoczesnego wzrostu aktywności ALAT powyżej 3 x GGN oraz wzrostu stężenia bilirubiny przekraczającego 2 x GGN po zastosowaniu postaci do podawania podskórnego, jednak nie u pacjentów z akromegalią leczonych pasyreotydem podawanym domięśniowo. Wszystkie obserwowane przypadki jednoczesnego wzrostu tych parametrów zostały wychwycone w ciągu dziesięciu dni od rozpoczęcia leczenia. Zaburzenia te ustąpiły bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby powróciły do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia.

Zaleca się monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów przed i w czasie leczenia produktem Signifor (patrz punkt 4.4), zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Enzymy trzustki

U pacjentów przyjmujących pasyreotyd w badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy i amylazy. Zwiększenie aktywności było zazwyczaj słabo nasilone i odwracalne w miarę kontynuowania leczenia. Zapalenie trzustki może być potencjalnym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem analogów somatostatyny ze względu na związek z kamicą żółciową i ostrym zapaleniem trzustki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się rozpoczęcie leczenia wspomagającego, zależnego od stanu klinicznego pacjenta i prowadzenie go aż do ustąpienia objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony przysadki i podwzgórza oraz ich analogi, somatostatyna i analogi, kod ATC: H01CB05

Mechanizm działania

Pasyreotyd jest cykloheksapeptydem, czyli analogiem somatostatyny w postaci wstrzyknięć. Podobnie jak w przypadku naturalnych hormonów białkowych, somatostatyny-14 i somatostatyny-28 (nazywanej również czynnikiem hamującym uwalnianie somatotropiny, ang. SRIF) oraz innych analogów somatostatyny, działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z receptorami somatostatyny. Znanych jest pięć podtypów receptorów somatostatyny u ludzi: *hsst1*, 2, 3, 4 i 5. Podtypy receptorów występują w różnych tkankach w normalnych warunkach fizjologicznych. Analogi somatostatyny wiążą się z receptorami *hsst* z różnym nasileniem (patrz Tabela 2). Pasyreotyd wiąże się z dużym powinowactwem z czterema z pięciu receptorów *hsst*.

Tabela 2 Powinowactwo wiązania się somatostatyny (SRIF-14), pasyreotydu, oktreotydu i lanreotydu z podtypami pięciu receptorów somatostatynowych u ludzi (*hsst1-5*)

| Związek | <i>hsst1</i> | <i>hsst2</i> | <i>hsst3</i> | <i>hsst4</i> | <i>hsst5</i> |
|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Somatostatyna (SRIF-14) | 0,93±0,12 | 0,15±0,02 | 0,56±0,17 | 1,5±0,4 | 0,29±0,04 |
| Pasyreotyd | 9,3±0,1 | 1,0±0,1 | 1,5±0,3 | >100 | 0,16±0,01 |
| Oktreotyd | 280±80 | 0,38±0,08 | 7,1±1,4 | >1 000 | 6,3±1,0 |
| Lanreotyd | 180±20 | 0,54±0,08 | 14±9 | 230±40 | 17±5 |

Wyniki to średnia±standardowy błąd pomiaru wartości IC₅₀ wyrażonych w nmol/l.

Działanie farmakodynamiczne

Receptory somatostatyny występują w wielu tkankach, zwłaszcza w guzach neuroendokrynnych, w których hormony wydzielane są w nadmiarze, m.in. GH w akromegalii.

Ze względu na szeroki profil wiązania z receptorami somatostatyny pasyreotyd może stymulować zarówno podtyp *hsst2*, jak i *hsst5* receptorów, mających istotne znaczenie dla zahamowania wydzielania GH i IGF-1 i dlatego może być skuteczny w leczeniu akromegalii.

Metabolizm glukozy

W randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu mechanizmu działania leku, przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach wystąpienie hiperglikemii po podaniu pasyreotydu w postaci podskórnej w dawkach 0,6 i 0,9 mg dwa razy na dobę było związane z istotnym zmniejszeniem wydzielania insuliny i hormonów inkretynowych (np. glukagonopodobnego peptydu 1 [GLP-1] i polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy [GIP]). Pasyreotyd nie miał wpływu na insulinowrażliwość.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność pasyreotydu podawanego domięśniowo wykazano w dwóch wieloośrodkowych badaniach III fazy.

Badanie C2402, pacjenci bez wystarczającej kontroli nad chorobą

Badanie C2402 było wieloośrodkowym, randomizowanym, trójramiennym badaniem III fazy, prowadzonym w grupach równoległych, w którym metodą podwójnie ślepej próby podawano pasyreotyd do stosowania domięśniowego w dawce 40 mg i 60 mg w porównaniu z otwartym leczeniem oktreotydem do podawania domięśniowego w dawce 30 mg lub lanreotydem w głębokim wstrzyknięciu podskórnym w dawce 120 mg u pacjentów bez wystarczającej kontroli akromegalii. Łącznie 198 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pasyreotyd podawany domięśniowo w dawce 40 mg (n=65), pasyreotyd podawany domięśniowo w dawce 60 mg (n=65) lub do grupy kontrolnej otrzymującej aktywne leczenie (n=68). Leczenie podano 192 pacjentom. Łącznie 181 pacjentów ukończyło główną fazę (24 tygodnie) badania.

W badaniu C2402 pacjentów z niewystarczającą kontrolą nad chorobą definiowano jako pacjentów ze średnim stężeniem GH w 5-krotnych oznaczeniach w okresie 2 godzin $>2,5 \mu\text{g/l}$ oraz stężeniem IGF-1 po dostosowaniu względem płci i wieku wynoszącym $>1,3 \times \text{GGN}$. Pacjenci musieli być leczeni maksymalnymi zalecanymi dawkami oktreotydu do podawania domięśniowego (30 mg) lub lanreotydu w głębokim wstrzyknięciu podskórnym (120 mg) przez co najmniej 6 miesięcy poprzedzających randomizację. Trzy czwarte pacjentów było wcześniej leczonych oktreotydem do podawania domięśniowego, a jedna czwarta – lanreotydem podawanym w głębokim wstrzyknięciu podskórnym. Niemal połowa pacjentów otrzymywała wcześniej dodatkowe leczenie przeciwko akromegalii środkami niebędącymi analogami somatostatyny. Dwie trzecie wszystkich pacjentów było wcześniej leczonych operacyjnie. Wyjściowa średnia wartość GH wyniosła $17,6 \mu\text{g/l}$, $12,1 \mu\text{g/l}$ oraz $9,5 \mu\text{g/l}$ odpowiednio w grupie dawki 40 mg, 60 mg i grupie kontrolowanej aktywnym leczeniem. Średnie wyjściowe wartości IGF-1 wyniosły odpowiednio 2,6; 2,8 oraz $2,9 \times \text{GGN}$.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności było porównanie odsetka pacjentów z kontrolą biochemiczną (definiowaną jako średnie wartości GH <2,5 µg/l i normalizacja IGF-1 dostosowanego względem płci i wieku pacjentów) po 24 tygodniach stosowania pasyreotydu podawanego domięśniowo w dawce 40 mg lub 60 mg w porównaniu z ciągłym, aktywnym leczeniem kontrolnym (oktreotydu do podawania domięśniowego w dawce 30 mg lub lanreotydu w głębokim wstrzyknięciu podskórnym w dawce 120 mg), oddzielnie. Badanie osiągnęło pierwszorzędowny punkt końcowy skuteczności dla obu dawek pasyreotydu podawanego domięśniowo. Odsetek pacjentów z kontrolą biochemiczną wyniósł 15,4% (wartość $p = 0,0006$) i 20,0% (wartość <0,0001) odpowiednio dla pasyreotydu podawanego domięśniowo w dawce 40 mg i 60 mg po 24 tygodniach w porównaniu z wartością zero w ramieniu kontrolowanym aktywnym leczeniem (Tabela 3).

Tabela 3 Najważniejsze wyniki po 24 tygodniach (badanie C2402)

| | Signifor podanie domięśniowe 40 mg n=65 n (%), wartość p | Signifor podanie domięśniowe 60 mg n=65 n (%), wartość p | Grupa kontrolna z aktywnym leczeniem n=68 n (%) |
|--------------------------------------|---|---|--|
| GH<2,5 µg/l i znormalizowanym IGF-1* | 10 (15,4%), $p=0,0006$ | 13 (20,0%), $p<0,0001$ | 0 (0%) |
| Normalizacja 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%) |

* Pierwszorzędowny punkt końcowy (pacjenci z IGF-1 < dolnej granicy normy (DGN) nie byli uznawani za „osoby z odpowiedzią”).

U pacjentów leczonych pasyreotydem podawanym domięśniowo, u których obserwowano zmniejszenie stężenia GH i IGF-1 zmiany te wystąpiły w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia i utrzymywały się do 24. tygodnia.

Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem lub brakiem zmiany objętości guza przysadki w 24. tygodniu. wyniósł 81,0% i 70,3% w grupach pasyreotydu podawanego domięśniowo w dawce 40 i 60 mg oraz 50,0% w grupie kontrolnej z aktywnym leczeniem. Ponadto, większy odsetek pacjentów otrzymujących pasyreotydu do podawania domięśniowego (18,5% i 10,8% odpowiednio dla dawki 40 mg i 60 mg) niż aktywne leczenie porównawcze (1,5%) uzyskał zmniejszenie objętości guza o co najmniej 25%.

Jakość życia związana ze stanem zdrowia mierzona za pomocą AcroQol wskazywała na statystycznie znamienne poprawę od wartości początkowych do wartości po 24 tygodniach w wynikach dotyczących stanu fizycznego, stanu psychicznego i wyglądu oraz w wyniku całkowitym w grupie dawki 60 mg oraz w wyniku dotyczącym stanu fizycznego w grupie dawki 40 mg. Zmiany obserwowane w grupie oktreotydu podawanego domięśniowo i lanreotydu podawanego w głębokim wstrzyknięciu podskórnym nie były statystycznie znamienne. Poprawa obserwowana do 24. tygodnia pomiędzy grupami leczenia również nie była statystycznie znamienne.

Badanie C2305, pacjenci bez wcześniejszego leczenia

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, zaślepienie badanie kliniczne III fazy w celu porównania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pasyreotydu podawanego domięśniowo z oktreotydem podawanym domięśniowo u wcześniej nieleczonych pacjentów z czynną akromegalią. Łącznie zrandomizowano i leczono 358 pacjentów. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup leczenia w każdej z następujących dwóch warstw: 1) pacjenci, którzy przebyli w przeszłości co najmniej jedną operację chirurgiczną przysadki, jednak nie otrzymywali leczenia farmakologicznego lub 2) pacjenci *de novo* zgłaszający się z gruczolakiem przysadki widocznym w badaniu MRI, którzy odmówili zgody na leczenie chirurgiczne lub u których leczenie chirurgiczne przysadki było przeciwwskazane.

Te dwie grupy leczenia były dobrze wyważone pod względem wyjściowych parametrów demograficznych i danych dotyczących choroby. Pacjenci bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego przysadki (*de novo*) stanowili odpowiednio 59,7% i 56% pacjentów z grupy pasyreotydu podawanego domięśniowo i oktreotydu podawanego domięśniowo.

Dawka początkowa wynosiła 40 mg pasyreotydu podawanego domięśniowo i 20 mg oktreotydu podawanego domięśniowo. Zwiększenie dawki podyktowane skutecznością było możliwe na podstawie oceny badacza po trzech i sześciu miesiącach leczenia, jeśli parametry biochemiczne wykazywały średnie stężenie GH $\geq 2,5$ $\mu\text{g/l}$ i (lub) IGF-1 $>\text{GGN}$ (związane z wiekiem i płcią pacjentów). Maksymalna dozwolona dawka wynosiła 60 mg pasyreotydu podawanego domięśniowo i 30 mg oktreotydu podawanego domięśniowo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów ze zmniejszeniem średniego stężenia GH do wartości $<2,5$ $\mu\text{g/l}$ oraz normalizacja stężenia IGF-1 w granicach normy (odpowiedniej dla wieku i płci pacjenta) po 12. miesiącu. Pierwszorzędowny punkt końcowy został osiągnięty; odsetek pacjentów z kontrolą biochemiczną wyniósł 31,3% oraz 19,2% odpowiednio w grupie pasyreotydu podawanego domięśniowo i oktreotydu podawanego domięśniowo, wykazując statystycznie znamienne lepsze wyniki na korzyść pasyreotydu podawanego domięśniowo (wartość $p = 0,007$) (Tabela 4).

Tabela 4 **Najważniejsze wyniki po 12 miesiącach – badanie III fazy z udziałem pacjentów z akromegalią**

| | Pasyreotyd podanie domięśniowe n (%) n=176 | Oktreotyd podanie domięśniowe n (%) n=182 | Wartość p |
|--|---|--|------------------|
| GH $<2,5$ $\mu\text{g/l}$ i znormalizowany IGF-1* | 31,3% | 19,2% | $p=0,007$ |
| GH $<2,5$ $\mu\text{g/l}$ i IGF-1 $\leq\text{GGN}$ | 35,8% | 20,9% | - |
| Znormalizowany IGF-1 | 38,6% | 23,6% | $p=0,002$ |
| GH $<2,5$ $\mu\text{g/l}$ | 48,3% | 51,6% | $p=0,536$ |

*** Pierwszorzędowny punkt końcowy (pacjenci z IGF-1 $<\text{dolnej granicy normy (DGN)}$ nie byli uznawani za „osoby z odpowiedzią”).**

GGN = górna granica normy

Na wczesnym etapie badania (tj. w 3. miesiącu) kontrolę biochemiczną uzyskano u większego odsetka pacjentów z grupy otrzymującej pasyreotyd podawany domięśniowo niż oktreotyd podawany domięśniowo (30,1% i 21,4%) i kontrola ta utrzymywała się we wszystkich kolejnych oznaczeniach w głównej fazie badania.

Po 12 miesiącach zmniejszenie objętości guza było porównywalne pomiędzy grupami leczenia oraz u pacjentów z wcześniejszym leczeniem operacyjnym przysadki i bez. Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem objętości guza przekraczającym 20% w 12. miesiącu, wyniósł 80,8% w grupie pasyreotydu podawanego domięśniowo oraz 77,4% w grupie oktreotydu podawanego domięśniowo.

Jakość życia związana ze stanem zdrowia mierzona za pomocą AcroQol wskazywała na statystycznie znaczącą poprawę wyników dotyczących stanu fizycznego, stanu psychicznego i wyglądu oraz w wyniku całkowitym w obu grupach leczenia po 12 miesiącach. Średnia poprawa względem stanu początkowego była większa w grupie pasyreotydu podawanego domięśniowo niż w grupie oktreotydu podawanego domięśniowo, przy braku istotności statystycznej.

Faza przedłużona

Pod koniec głównej fazy badania pacjenci z kontrolą biochemiczną lub pacjenci odnoszący korzyść z leczenia w opinii badacza mogli kontynuować leczenie w przedłużonej fazie badania otrzymując lek badany zgodnie z początkowym losowym przydziałem do grup leczenia.

W przedłużonej fazie badania 74 pacjentów kontynuowało leczenie pasyreotydem do podawania domięśniowego, a 46 pacjentów kontynuowało leczenie oktreotydem do podawania domięśniowego. W 25. miesiącu 48,6% pacjentów (36/74) z grupy pasyreotydu podawanego domięśniowo oraz 45,7% (21/46) z grupy oktreotydu podawanego domięśniowo uzyskało kontrolę biochemiczną. Odsetek pacjentów ze średnimi wartościami GH $<2,5 \mu\text{g/l}$ i normalizacją IGF-1 w tym samym punkcie czasowym był również porównywalny w obu grupach leczenia.

Podczas przedłużonej fazy badania obserwowano dalsze zmniejszanie się objętości guza.

Faza leczenia krzyżowego

Pod koniec fazy głównej pacjenci bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie początkowe mieli możliwość zmiany leczenia. 81 pacjentów zmieniło leczenie z oktreotydu podawanego domięśniowo na pasyreotyd podawany domięśniowo, a 38 pacjentów zmieniło leczenie z pasyreotydu podawanego domięśniowo na oktreotyd podawany domięśniowo.

Po 12 miesiącach od zmiany leczenia odsetek pacjentów, którzy uzyskali kontrolę biochemiczną wyniósł 17,3% (14/81) w grupie pasyreotydu podawanego domięśniowo oraz 0% (0/38) w grupie oktreotydu podawanego domięśniowo. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali kontrolę biochemiczną, w tym pacjentów z IGF-1 $<\text{DGN}$ wyniósł 25,9% w grupie pasyreotydu podawanego domięśniowo oraz 0% w grupie oktreotydu podawanego domięśniowo.

Dalsze zmniejszenie objętości guza obserwowano po 12 miesiącach od zmiany leczenia w obu grupach i było ono większe u pacjentów, którzy przeszli na leczenie pasyreotydem podawanym domięśniowo (-24,7%) niż u pacjentów, którzy przeszli na leczenie oktreotydem podawanym domięśniowo (-17,9%).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Signifor we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z akromegalią i gigantyzmem przysadkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Względna biodostępność pasyreotydu po podaniu domięśniowym w porównaniu z pasyreotydem podawanym podskórnym jest całkowita. Nie przeprowadzono badań w celu oceny biodostępności pasyreotydu u ludzi.

Dystrybucja

U zdrowych ochotników pasyreotyd podawany domięśniowo charakteryzuje się szeroką dystrybucją z dużą i wyraźną objętością dystrybucji ($V_z/F > 100$ litrów). Dystrybucja pomiędzy krwią a osoczem nie zależy od stężenia i pokazuje, że pasyreotyd występuje przede wszystkim w osoczu (91%). Wiązanie z białkami osocza jest umiarkowane (88%) oraz nie zależy od stężenia.

Na podstawie danych z badań *in vitro* pasyreotyd wydaje się być substratem pompy lekowej P-gp (glikoproteina P). Na podstawie danych z badań *in vitro* pasyreotyd nie jest substratem pompy lekowej BCRP (białko oporności raka piersi, ang. *breast cancer resistance protein*) ani transporterów napływu białka OCT1 (transporter kationów organicznych 1, ang. *organic cation transporter 1*), polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion-transporting polypeptide*) 1B1, 1B3 i 2B1. Podczas stosowania dawki terapeutycznej pasyreotyd nie jest również inhibitorem UGT1A1, OATP, 1B1 lub 1B3, OAT1 lub OAT3, OCT1 lub OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 i BSEP.

Metabolizm

Pasyreotyd jest wysoce stabilny metabolicznie, a dane z badań *in vitro* pokazują, że pasyreotyd nie jest substratem, inhibitorem ani induktorem cytochromu P450. U zdrowych ochotników pasyreotyd występuje głównie w niezmienionej postaci w osoczu, moczu i kale.

Eliminacja

Pasyreotyd jest eliminowany głównie przez klirens wątrobowy (wydzielanie żółci) z niewielkim udziałem nerek. W badaniu wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania u ludzi $55,9 \pm 6,63\%$ dawki radioaktywnej pasyreotydu podawanej podskórnie odzyskano po pierwszych 10 dniach od podania, w tym $48,3 \pm 8,16\%$ dawki radioaktywnej w kale i $7,63 \pm 2,03\%$ w moczu.

Pozorny klirens pasyreotydu (CL/F) po podaniu domięśniowym u zdrowych ochotników wynosi przeciętnie 4,5-8,5 litrów/h.

Liniowość i zależność od czasu

Pasyreotyd podawany domięśniowo osiąga farmakokinetyczny stan stacjonarny po trzech miesiącach. Po wielokrotnym podaniu comiesięcznych dawek leku ekspozycja farmakokinetyczna na pasyreotyd podawany domięśniowo jest w przybliżeniu proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 20 mg do 60 mg podawanych co 4 tygodnie pacjentom z akromegalią.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Klirens nerkowy ma niewielki wpływ na eliminację pasyreotydu u ludzi. W badaniu klinicznym z podaniem pojedynczej podskórnej dawki 900 µg pasyreotydu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek, zaburzenia nerek stopnia łagodnego, umiarkowanego lub ciężkiego bądź schyłkowa niewydolność nerek nie miały istotnego wpływu na całkowite stężenie pasyreotydu w osoczu. Stężenie niezwiązanej postaci pasyreotydu w osoczu (AUC_{inf,u}) uległo zwiększeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (stopnia łagodnego: 33%, umiarkowanego: 25%, ciężkiego: 99%, schyłkowa niewydolność nerek: 143%) w porównaniu z grupą kontrolną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań klinicznych z pasyreotydem podawanym domięśniowo pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby. W badaniu klinicznym z podaniem pojedynczej dawki podskórnej pasyreotydu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C wg skali Child-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby pole powierzchni pod krzywą zależności od czasu AUC zwiększyło się odpowiednio o 60% i 79%, C_{max} wzrosło o 67% i 69%, a CL/F zmniejszył się o 37% i 44%.

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Wiek nie jest istotną współzmienną w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z akromegalią.

Dane demograficzne

Analiza właściwości farmakokinetycznych pasyreotydu podawanego domięśniowo (PK) w populacji (PK) sugeruje, że rasa nie ma wpływu na parametry PK. Ekspozycja PK w nieznacznym stopniu korelowała z masą ciała w badaniu z udziałem pacjentów nieotrzymujących wcześniej leczenia, jednak nie w badaniu z udziałem pacjentów bez wystarczającej kontroli nad chorobą. U kobiet z akromegalią ekspozycja była o 32% i 51% większa niż u mężczyzn odpowiednio w badaniach z pacjentami bez wcześniejszego leczenia i z pacjentami bez wystarczającej kontroli nad chorobą; te różnice w ekspozycji nie były klinicznie istotne w świetle danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań nad pasyreotydem podawanym drogą podskórną, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Ponadto, przeprowadzono badania tolerancji i toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek pasyreotydu w postaci domięśniowej. Większość efektów obserwowanych w badaniach nad toksycznością po podaniu wielokrotnym była odwracalna i przypisywano je właściwościom farmakologicznym pasyreotydu. Efekty w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie przy ekspozycji na tyle przewyższającej maksymalną ekspozycję u ludzi, że wyniki te można uznać za nieistotne klinicznie.

Pasyreotyd podawany drogą podskórną nie wpływał na płodność samców szczurów. Zgodnie z oczekiwaniami opartymi na właściwościach farmakologicznych pasyreotydu, u samic występowały zaburzenia cyklu lub brak cyklu, zmniejszona ilość ciała żółtego i miejsc wszczepienia. Obserwowano działanie toksyczne na płód u szczurów i królików w dawkach, które były toksyczne dla samicy, ale nie obserwowano działania teratogenne. W badaniach prenatalnych i w badaniach po urodzeniu prowadzonych u szczurów pasyreotyd nie wpływał na poród, ale prowadził do niewielkiego opóźnienia oddzielania się łożowiny usznej i zmniejszonej masy ciała narodzonych szczurów.

Dostępne dane na temat działania toksykologicznego u zwierząt wykazały, że pasyreotyd przenika do mleka karmiących samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50-60:40-50)

Poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50:50)

Rozpuszczalnik

Karmeloza sodowa

Mannitol

Poloksamer 188

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek: brązowawa fiolka (szkło) z gumową zatyczką (kautucz chlorobutyłowy), zawierająca 20 mg pasyreotydu.

Rozpuszczalnik: bezbarwna ampułko-strzykawka (szkło) z zatyczką na czubku strzykawki i na tłoku (kautucz chlorobutyłowy), zawierająca 2 ml rozpuszczalnika.

Każde opakowanie jednostkowe zawiera tackę z jednym zestawem do wstrzykiwań (jedna fiolka oraz, w odrębnym szczelnie zamkniętym przedziale, jedna ampułko-strzykawka, jeden łącznik fiolki i jedna bezpieczna igła do wstrzykiwań).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W rekonstytucji produktu leczniczego Signifor dwa etapy mają kluczowe znaczenie. **Niewykonanie ich może spowodować, że lek nie zostanie wstrzyknięty we właściwy sposób.**

- **Zestaw do wstrzykiwań musi osiągnąć temperaturę pokojową.** Należy wyjąć zestaw do wstrzykiwań z lodówki i pozostawić go w temperaturze pokojowej na minimum 30 minut przed rekonstytucją, jednak nie na dłużej niż 24 godziny.
- Po dodaniu rozpuszczalnika **należy potrząsać fiolką z umiarkowaną siłą** przez minimum 30 sekund **aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny.**

Zestaw do wstrzykiwań zawiera:

- a Jedną fiolkę z proszkiem
- b Jedną ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem
- c Jeden łącznik fiolki do rekonstytucji produktu leczniczego
- d Jedną bezpieczną igłę do wstrzykiwań (20G x 1,5")

Należy ściśle przestrzegać podanej niżej instrukcji, aby dokonać prawidłowej rekonstytucji produktu leczniczego Signifor proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań przed wykonaniem głębokiego wstrzyknięcia domięśniowego.

Zawiesinę z produktem leczniczym Signifor należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

Produkt leczniczy Signifor powinien być podawany wyłącznie przez przeszkoloną osobę z fachowego personelu medycznego.

Aby przygotować produkt leczniczy Signifor do głębokiego wstrzyknięcia domięśniowego należy zastosować się do poniższej instrukcji:

1. Wyjąć zestaw do wstrzykiwań z produktem leczniczym Signifor z lodówki. **UWAGA: Bardzo ważne jest rozpoczęcie rekonstytucji dopiero wtedy, gdy zestaw do wstrzykiwań osiągnie temperaturę pokojową. Należy pozostawić zestaw do wstrzykiwań w temperaturze pokojowej na minimum 30 minut przed rekonstytucją, jednak nie dłużej niż 24 godziny.** Jeśli zestaw nie zostanie zużyty w ciągu 24 godzin można go z powrotem włożyć do lodówki.
2. Zdjąć z fiolki plastikową nakładkę i przemyć gumową zatyczkę wacikiem nasączonym alkoholem.
3. Zdjąć powłokę z opakowania łącznika fiolki, ale NIE wyjmować łącznika fiolki z opakowania.
4. Trzymając za opakowanie łącznika fiolki umieścić łącznik fiolki na fiolce i mocno nacisnąć w dół aż łącznik połączy się z fiolką i będzie wówczas słyszalne „kliknięcie”.
5. Zdjąć opakowanie z łącznika fiolki unosząc je do góry.
6. Zdjąć nakładkę z ampulko-strzykawki wypełnionej rozpuszczalnikiem i **nakręcić** strzykawkę na łącznik fiolki.
7. Powoli opuszczać tłok strzykawki do samego dołu, wstrzykując do fiolki cały rozpuszczalnik.
8. **UWAGA:** Naciskając na tłok należy potrząsać fiolką **z umiarkowaną siłą przez minimum 30 sekund**, tak by cały proszek utworzył zawiesinę. **Powtarzać umiarkowane wstrząsanie fiolką przez kolejne 30 sekund, jeśli niecały proszek utworzył zawiesinę.**
9. Obrócić fiolkę i strzykawkę dnem do góry, **powoli** odciągać tłok i pobrać całą zawartość fiolki do strzykawki.
10. Odkręcić strzykawkę od łącznika fiolki.
11. Nakręcić bezpieczną igłę na strzykawkę.
12. Zdjąć z igły nakładkę ochronną. Aby nie doszło do wytrącenia osadu można delikatnie potrząsać strzykawką dla utrzymania jednorodności zawiesiny. Delikatnie opukać strzykawkę, aby usunąć widoczne pęcherzyki, a następnie wypchnąć je ze strzykawki. Po tak wykonanej rekonstytucji produkt leczniczy Signifor jest gotowy do **natychmiastowego** podania.
13. Produkt leczniczy Signifor należy podawać wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Przygotować miejsce wstrzyknięcia przecierając je wacikiem nasączonym alkoholem. Wprowadzić całą igłę w lewy lub prawy pośladek pod kątem 90° do skóry. Powoli odciągnąć tłok, aby sprawdzić, czy nie doszło do przebicia żadnego naczynia krwionośnego (należy zmienić miejsce wkłucia, jeśli naczynie krwionośne zostało przekłute). Powoli opuszczać tłok, aż do opróżnienia strzykawki. Wyjąć igłę z miejsca wstrzyknięcia i uruchomić osłonę zabezpieczającą.
14. Uruchomić osłonę zabezpieczającą igłę za pomocą jednej z dwóch przedstawionych metod:
 - docisnąć składaną część osłony do twardej powierzchni
 - lub popchnąć palcem składaną część osłony do przodu.Po prawidłowym uruchomieniu osłony będzie słyszalne „kliknięcie”. Strzykawkę należy natychmiast wyrzucić do pojemnika na ostre odpady.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/753/013

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 kwietnia 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Signifor 40 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 40 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań (proszek do wstrzykiwań).

Proszek: proszek w kolorze od lekko żółtawego do żółtawego.

Rozpuszczalnik: przezroczysty roztwór w kolorze od bezbarwnego do lekko żółtego lub lekko brązowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Signifor jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg pasyreotydu podawana co 4 tygodnie.

Dawkę można zwiększyć maksymalnie do 60 mg u pacjentów z brakiem pełnej kontroli stężenia hormonu wzrostu (GH) i (lub) insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) po 3 miesiącach leczenia produktem leczniczym Signifor w dawce 40 mg.

Postępowanie w przypadku możliwych działań niepożądanych lub nadmiernej odpowiedzi na leczenie (IGF-1 < dolna granica normy) może wymagać czasowego zmniejszenia dawki produktu leczniczego Signifor. Dawkę można zmniejszyć czasowo lub na stałe, obniżając ją o 20 mg.

Jeśli dawka produktu leczniczego Signifor zostanie pominięta, należy podać pominięte wstrzyknięcie tak szybko, jak to możliwe. Kolejną dawkę należy następnie zaplanować po upływie 4 tygodni od wstrzyknięcia, aby powrócić do zwykłego schematu dawkowania leku co 4 tygodnie.

Specjalne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dane na temat stosowania produktu leczniczego Signifor u pacjentów starszych niż 65 lat są ograniczone, ale brak jest dowodów sugerujących konieczność dostosowania dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugha). Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugha) wynosi 20 mg co 4 tygodnie (patrz punkt 5.2). Maksymalna dawka zalecana u tych pacjentów wynosi 40 mg co 4 tygodnie. Nie należy stosować produktu Signifor u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Signifor u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Signifor jest podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym wykonywanym przez odpowiednio przeszkolony fachowy personel medyczny. Zawieszinę z produktem leczniczym Signifor należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

W przypadku wielokrotnego podawania należy zmieniać miejsca podania leku z lewego mięśnia pośladkowego na prawy.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Metabolizm glukozy

U zdrowych ochotników i pacjentów leczonych pasyreotydem, często zgłaszano zmiany stężenia glukozy we krwi. Hiperglikemię i, rzadziej, hipoglikemię obserwowano w badaniach klinicznych z pasyreotydem (patrz punkt 4.8).

Nasilenie i częstość występowania hiperglikemii obserwowane w dwóch badaniach osiowych z udziałem pacjentów z akromegalią były większe u pacjentów stosujących produkt leczniczy Signifor podawany domięśniowo niż w grupie kontrolnej stosującej substancję czynną (oktreotyde podawany domięśniowo lub lanreotyde podawany w głębokim wstrzyknięciu podskórnym). Zbiorcza analiza dwóch badań osiowych wykazała, że całkowita częstość występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią wyniosła 58,6% (działania wszystkich stopni) oraz 9,9% (działania 3. i 4. stopnia wg klasyfikacji CTC (ang. Common Toxicity Criteria) w przypadku produktu leczniczego Signifor podawanego domięśniowo oraz 18,0% (działania wszystkich stopni) i 1,1% (działania 3. i 4. stopnia wg CTC) w grupie kontrolowanej substancją czynną. W badaniu osiowym z udziałem pacjentów bez odpowiedniej kontroli podczas leczenia innym analogiem somatostatyny odsetek pacjentów nieotrzymujących wcześniej leczenia środkami przeciwcukrzycowymi, którzy wymagali rozpoczęcia leczenia przeciwcukrzycowego podczas badania wyniósł 17,5% i 16,1% w grupach otrzymujących produkt leczniczy Signifor w dawce 40 mg i 60 mg w porównaniu z 1,5% w grupie kontrolnej otrzymującej substancję czynną; w badaniu osiowym z udziałem pacjentów bez wcześniejszego leczenia odsetek osób wymagających wdrożenia leczenia przeciwcukrzycowego

podczas badania wyniósł 36% w grupie leczonej produktem leczniczym Signifor w porównaniu z 4,4% w grupie kontrolowanej substancją czynną.

U pacjentów z akromegalią, u których wystąpiła hiperglikemia, na ogół odpowiadała ona na leczenie przeciwcukrzycowe. Zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia pasyreotydem z powodu hiperglikemii występowało rzadko podczas badań klinicznych z pasyreotydem.

Występowanie hiperglikemii wydaje się być związane ze zmniejszonym wydzielaniem insuliny, inkretyn (tj. glukagonopodobny peptyd 1 [GLP-1, ang. *glucagon-like peptide-1*] oraz poilepeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy [GIP, ang. *Glucose-dependent insulinotropic polypeptide*]).

Ocena glikemii (stężenie glukozy w osoczu na czczo/hemoglobina A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) powinna być przeprowadzona przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem. Monitorowanie FPG/HbA_{1c} w trakcie leczenia powinno przebiegać ściśle według ustalonych wytycznych. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi i (lub) ocena stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG - fasting plasma glucose) powinny być wykonywane co tydzień przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie okresowo, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a także w ciągu pierwszych czterech do sześciu tygodni po każdym zwiększeniu dawki. Ponadto, należy monitorować wartość FPG po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, a stężenie HbA_{1c} – po 3 tygodniach od zakończenia leczenia.

Jeżeli u pacjenta leczonego produktem Signifor wystąpi hiperglikemia, zaleca się rozpoczęcie lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego, według ściśle ustalonych wytycznych dotyczących postępowania w hiperglikemii. Jeżeli niekontrolowana hiperglikemia utrzymuje się pomimo odpowiedniego leczenia, dawkę produktu Signifor należy zmniejszyć lub należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.5).

Pacjenci ze słabo kontrolowaną glikemią (określaną przez wartości HbA_{1c} > 8% w trakcie leczenia przeciwcukrzycowego) mogą być bardziej narażeni na wystąpienie ciężkiej hiperglikemii i związanych z nią komplikacji (np. kwasica mleczanowa). U pacjentów ze słabo kontrolowaną glikemią, przed i podczas leczenia pasyreotydem należy zintensyfikować leczenie i kontrolę cukrzycy.

Próby wątrobowe

U pacjentów leczonych pasyreotydem często obserwuje się łagodny, przemijający wzrost aktywności aminotransferaz. Obserwowano również rzadkie przypadki jednoczesnego wzrostu aktywności AlAT (aminotransferazy alaninowej) przekraczającego 3 x GGN i wzrostu bilirubiny przekraczającego 2 x GGN (patrz punkt 4.8). Zaleca się monitorowanie czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem podawanym domięśniowo oraz po jednym, dwóch do trzech tygodniach, a następnie co miesiąc przez trzy miesiące leczenia. Następnie monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych powinno odbywać się zgodnie z potrzebami klinicznymi.

Pacjenci, u których wystąpi wzrost aktywności transaminaz powinni być często monitorowani do chwili, gdy wynik powróci do wartości sprzed leczenia. Leczenie pasyreotydem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi żółtaczka lub inne objawy sugerujące klinicznie istotną dysfunkcję wątroby, w przypadku utrzymywania się zwiększonej aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) lub AlAT na poziomie co najmniej 5 x GGN lub jeśli wzrost aktywności AlAT lub AspAT przekraczający 3-krotność GGN wystąpi jednocześnie ze wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN. Po przerwaniu leczenia pasyreotydem pacjentów należy monitorować, aż do ustąpienia nieprawidłowości. Leczenia nie należy wznawiać, jeśli istnieje podejrzenie, że nieprawidłowa czynność wątroby ma związek z pasyreotydem.

Zdarzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego

W czasie stosowania pasyreotydu zgłaszano przypadki bradykardii (patrz punkt 4.8). Zaleca się szczegółowe monitorowanie pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia i (lub) czynnikami ryzyka bradykardii, takimi jak istotna klinicznie bradykardia, ostry zawał mięśnia sercowego, blok serca wysokiego stopnia, zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg

NYHA), niestabilna dusznica bolesna, utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór w wywiadzie. Konieczne może być dostosowanie dawki takich produktów leczniczych jak: leki beta-adrenolityczne, blokery kanałów wapniowych lub produkty lecznicze stosowane w kontrolowaniu równowagi elektrolitowej (patrz także punkt 4.5).

Wykazano, że pasyreotyd wydłużał odstęp QT obserwowany w badaniu EKG w dwóch badaniach poświęconych temu zagadnieniu, z udziałem zdrowych ochotników i postacią leku przeznaczoną do podskórnego podawania. Istotność kliniczna wydłużenia odstępu QT nie jest znana. Badania kliniczne III fazy z udziałem pacjentów z akromegalią nie wskazywały na klinicznie istotne różnice w występowaniu zdarzeń wydłużenia odstępu QT pomiędzy pacjentami otrzymującymi pasyreotyd podawany domięśniowo a pacjentami otrzymującymi analogi somatostatyny podawane jako czynna substancja porównawcza. Wszystkie zdarzenia związane z odstępem QT były przemijające i ustąpiły bez interwencji terapeutycznej.

W żadnym z badań klinicznych z pasyreotydem nie obserwowano przypadków częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes”.

Należy zachować ostrożność oraz dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosując pasyreotyd u pacjentów narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT, takich jak pacjenci z:

- wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.
- niekontrolowanymi lub istotnymi chorobami serca, w tym niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą bolesną lub istotną klinicznie bradykardią.
- pacjenci przyjmujący antyarytmiczne produkty lecznicze lub inne substancje, o których wiadomo, że prowadzą do wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.5).
- hipokaliemią i (lub) hipomagnezemią.

Należy wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia produktem Signifor. Zaleca się sprawdzenie wpływu produktu leczniczego Signifor na odstęp QTc po 21 dniach od rozpoczęcia leczenia, a później według wskazań klinicznych. Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia muszą zostać skorygowane przed podaniem produktu Signifor. Należy je okresowo monitorować w trakcie leczenia.

Hipokortyzolemia

Leczenie produktem Signifor może prowadzić do szybkiego zmniejszenia wydzielania hormonu ACTH (hormon adrenokortykotropowy). W badaniach klinicznych z pasyreotydem u pacjentów z akromegalią zgłaszano rzadkie przypadki hipokortyzolemii.

Tym samym, konieczne jest monitorowanie i poinformowanie pacjentów o oznakach i objawach hipokortyzolemii (np. osłabienie, zmęczenie, brak łaknienia, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia, hiponatremia, hipoglikemia). W przypadku potwierdzonego wystąpienia hipokortyzolemii, konieczne może być zastosowanie tymczasowego leczenia zastępczego egzogennymi steroidami (glukokortykoidy) i (lub) zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym Signifor.

Pęcherzyk żółciowy i zdarzenia związane

Kamicę żółciową uznaje się za działanie niepożądane związane z przewlekłym stosowaniem analogów somatostatyny. Była ona często zgłaszana podczas badań klinicznych z zastosowaniem pasyreotydu (patrz punkt 4.8). Wskazane jest wykonanie badania ultrasonograficznego pęcherzyka żółciowego przed oraz w 6- i 12-miesięcznych odstępach w czasie leczenia produktem Signifor. Obecność kamieni żółciowych u pacjentów leczonych produktem Signifor jest najczęściej bezobjawowa; kamienie żółciowe dające objawy należy leczyć zgodnie z praktyką kliniczną.

Hormony wydzielane przez przysadkę mózgową

Ponieważ działanie farmakologiczne pasyreotydu naśladuje działanie somatostatyny, nie można wykluczyć zahamowania wydzielania hormonów przysadki mózgowej innych niż GH i (lub) IGF-1. Zaleca się monitorowanie czynności przysadki mózgowej (np. TSH/wolne T4, ACTH/kortyzol) przed i w trakcie leczenia produktem Signifor.

Wpływ na płodność kobiet

Korzyści terapeutyczne związane ze zmniejszeniem stężenia hormonu wzrostu (GH) i normalizacją stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) u pacjentek z akromegalią mogą spowodować przywrócenie płodności. Należy pouczyć kobiety w wieku rozrodczym, by w razie konieczności stosowały odpowiednie środki zapobiegania ciąży podczas leczenia produktem leczniczym Signifor (patrz punkt 4.6).

Zaburzenia krzepnięcia

Pacjenci z istotnym wydłużeniem czasu protrombinowego (PT) i czasu częściowej tromboplastyny (PTT) lub pacjenci otrzymujący leki przeciwkrzepliwe będące pochodnymi kumaryny lub pochodnymi heparyny zostali wykluczeni z badań nad pasyreotydem, ponieważ bezpieczeństwo leczenia skojarzonego z tymi lekami przeciwkrzepliwymi nie zostało ustalone. Jeśli jednocześnie stosowanie leków przeciwkrzepliwych będących pochodnymi kumaryny lub heparyny i produktu leczniczego Signifor podawanego domięśniowo jest nieuniknione, należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem zmian w parametrach krzepnięcia (PT i PTT) oraz odpowiednio dostosować dawkę leków przeciwkrzepliwych.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na wzrost stężenia niezwiązanej postaci leku w krwiobiegu, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Signifor u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stopnia ciężkiego bądź ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Spodziewane interakcje farmakokinetyczne skutkujące wpływem na pasyreotyd

U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie dotyczące interakcji typu lek-lek nad wpływem inhibitora P-gp werapamilu na farmakokinetykę pasyreotydu podanego podskórną. Nie obserwowano zmiany w farmakokinetyce (wskaźnik i stopień ekspozycji) pasyreotydu.

Spodziewane interakcje farmakokinetyczne skutkujące wpływem na inne produkty lecznicze

Pasyreotyd może zmniejszać względną biodostępność cyklosporyn. Jednoczesne podawanie pasyreotydu i cyklosporyny może wymagać dostosowania dawki cyklosporyny celem utrzymania stężenia terapeutycznego.

Spodziewane interakcje farmakodynamiczne

Produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT

Pasyreotyd należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują produkty lecznicze wydłużające odstęp QT, takie jak leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, prokainamid, dizopyramid), leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), niektóre leki przeciwbakteryjne (erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna podawana w zastrzykach, klarytromycyna, moksyflokscyna), niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. chlorpromazyna, tiorydazyna, flufenazyna, pimozyd, haloperydol, tiapryd, amisulprzyd, sertyndol, metadon), niektóre leki przeciwhistaminowe (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna), leki przeciwmalaryczne (np. chlorochina, halofantryna, lumefantryna), pewne leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, z wyjątkiem szamponów) (patrz także punkt 4.4).

Produkty lecznicze mogące powodować bradykardię

Kliniczne monitorowanie pracy serca, szczególnie na początku leczenia, jest zalecane u pacjentów przyjmujących równocześnie pasyreotyd i produkty lecznicze, które mogą powodować bradykardię, takie jak beta-adrenolityki (np. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), inhibitory acetylocholinesterazy (np. rywastygmina, fizostygmina), niektóre blokery kanałów wapniowych (np. werapamil, diltiazem, beprydil), niektóre leki przeciwaritmiczne (patrz punkt 4.4).

Insulina i leki przeciwcukrzycowe

Może zająć konieczność dostosowania (zmniejszenia lub zwiększenia) dawki insuliny i leków przeciwcukrzycowych (np. metforminy, liraglutytu, wildagliptyny, nateglinidu) podczas jednoczesnego podawania tych leków z pasyreotydem (patrz także punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania pasyreotydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach, w których pasyreotyd był podawany drogą podskórną wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Pasyreotyd nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pasyreotyd przenika do mleka kobiecego. Dostępne dane z badań na szczurach, którym pasyreotyd podawano drogą podskórną wykazały przenikanie pasyreotydu do mleka (patrz punkt 5.3). Podczas leczenia produktem Signifor należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Badania na szczurach, którym pasyreotyd podawano drogą podskórną wykazały wpływ na parametry płodności samic (patrz punkt 5.3). Kliniczne znaczenie tych działań u ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Signifor może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy doradzić pacjentom ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Signifor wystąpi u nich uczucie zmęczenia, zawroty głowy lub ból głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa dokonano na podstawie badań I, II i III fazy z udziałem 491 pacjentów z akromegalią, którzy otrzymywali pasyreotyd (419 pacjentów otrzymywało pasyreotyd podawany domięśniowo, a 72 pacjentów otrzymywało pasyreotyd podawany podskórnie). Profil bezpieczeństwa pasyreotydu podawanego domięśniowo był zgodny z profilem klasy analogów somatostatyny, poza większym nasileniem i częstością występowania hiperglikemii obserwowaną po domięśniowym podaniu pasyreotydu.

Do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 1/10$) w puli danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z badań C2305 i C2402 należały (malejąco): biegunka (najczęściej występująca w badaniu C2305), kamica żółciowa, hiperglikemia (najczęściej występująca w badaniu C2402) i cukrzyca. Działania niepożądane 3. i 4. stopnia według klasyfikacji CTC (Common Toxicity Criteria) były głównie związane z hiperglikemią.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane z analizy zbiorczej zgłaszane do czasu wykonania analizy badań C2305 i C2402 przedstawiono w Tabeli 1. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej klasie narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością występowania. W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według zmniejszającej się ciężkości. Częstość określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 1 Działania niepożądane według zalecanych terminów występujące po domięśniowym podaniu pasyreotydu w dwóch badaniach III fazy z udziałem pacjentów z akromegalią

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|---|-------------------------|---|---------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | niedokrwistość | |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | niewydolność nadnerczy* | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | hiperglikemia, cukrzyca | cukrzyca typu 2, zaburzenia tolerancji glukozy | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | ból głowy, zawroty głowy | |
| Zaburzenia serca | | bradykardia zatokowa **, wydłużenie odstępu QT | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | biegunka | nudności, wzdęcia, ból brzucha | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | kamica żółciowa | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | łysienie | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | reakcje w miejscu wstrzyknięcia*** | |
| Badania diagnostyczne | | wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, wzrost stężenia glukozy we krwi, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi | wzrost aktywności amylazy |
| <p>* Niewydolność nadnerczy obejmuje następujące zalecane terminy: niewydolność nadnerczy i zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi.</p> <p>** Bradykardia zatokowa obejmuje następujące zalecane terminy: bradykardię i bradykardię zatokową.</p> <p>*** Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują następujące zalecane terminy: ból w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, siniaki w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, reakcję w miejscu wstrzyknięcia oraz obrzęk w miejscu wstrzyknięcia.</p> | | | |

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia metabolizmu glukozy

Zwiększone stężenie glukozy na czczo było najczęściej zgłaszanym nieprawidłowym wynikiem badań laboratoryjnych 3/4. stopnia w dwóch badaniach III fazy. W badaniu C2305 zwiększone stężenie glukozy na czczo 3. stopnia zgłaszano u 9,7% i 0,6%, a 4. stopnia - u 0,6% i 0% pacjentów z akromegalią leczonych odpowiednio pasyreotydem podawanym domięśniowo i oktreotydem podawanym domięśniowo. W badaniu C2402 zwiększone stężenie glukozy na czczo 3. stopnia zgłaszano u 14,3% i 17,7% pacjentów z akromegalią leczonych odpowiednio pasyreotydem podawanym domięśniowo w dawce 40 mg i 60 mg oraz u żadnego pacjenta z grupy kontrolnej otrzymującej substancję czynną. Po zwiększeniu dawki pasyreotydu do 60 mg u nieleczonych

pacjentów zgłoszono dwa nagłe przypadki związane z hiperglikemią (cukrzycową kwasicę ketonową i śpiączkę hiperglikemiczną): jeden u pacjenta z nieleczoną hiperglikemią i $HbA_{1c} > 8\%$ przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem, a drugi u pacjenta z nieleczoną hiperglikemią i stężeniem glukozy na czczo wynoszącym 359 mg/dl. W obu badaniach średnie stężenia glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} osiągnęły największe wartości w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia pasyreotydem podawanym domięśniowo. U pacjentów wcześniej nieleczonych (badanie 2305) średni bezwzględny wzrost stężenia glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} był podobny w większości punktów czasowych u wszystkich pacjentów leczonych pasyreotydem podawanym domięśniowo, niezależnie od wartości wyjściowych.

Wzrost stężenia glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} obserwowany podczas leczenia pasyreotydem podawanym domięśniowo jest odwracalny po przerwaniu leczenia.

Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Signifor (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit

W trakcie leczenia produktem Signifor często zgłaszano zdarzenia ze strony żołądka i jelit. Zdarzenia te miały zwykle mały stopień nasilenia, nie wymagały interwencji oraz ustępowały w miarę postępu leczenia. Zaburzenia żołądka i jelit były rzadsze u pacjentów bez wystarczającej kontroli nad chorobą niż u pacjentów wcześniej nieleczonych.

Stany w miejscu podania

W badaniach III fazy wszystkie stany w miejscu podania (np. ból w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia) miały nasilenie 1. lub 2. stopnia i były one porównywalne pomiędzy pacjentami leczonymi pasyreotydem podawanym domięśniowo a oktreotydem podawanym domięśniowo. Zdarzenia niepożądane związane ze stanami w miejscu podania były rzadsze u pacjentów bez wystarczającej kontroli nad chorobą niż u pacjentów wcześniej nieleczonych.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniu C2305 odsetek pacjentów z nowo występującymi, znacznymi odstępami QT/QTc był porównywalny pomiędzy grupami leczonymi pasyreotydem podawanym domięśniowo a oktreotydem podawanym domięśniowo aż do chwili krzyżowej zmiany leczenia, z nielicznymi wartościami znacznie odbiegającymi od pozostałych. U żadnego z pacjentów nie odnotowano wartości QTcF > 500 ms. QTcF > 480 ms zgłaszano u 3 i 2 pacjentów odpowiednio w grupie leczonej pasyreotydem podawanym domięśniowo i oktreotydem podawanym domięśniowo, a wydłużenie wartości QTcF > 60 ms względem wartości początkowych zgłaszano odpowiednio u 2 i 1 pacjenta we wspomnianych grupach. W badaniu C2402 jedynym zauważalnym odchyleniem była wartość QTcF > 480 ms u 1 pacjenta z grupy otrzymującej domięśniowo pasyreotyd w dawce 40 mg.

Enzymy wątrobowe

Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłaszano w czasie stosowania analogów somatostatyny. Obserwowano je również u osób zdrowych oraz u pacjentów przyjmujących pasyreotyd w badaniach klinicznych. Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych przebiegała w większości przypadków bezobjawowo, była słabo nasiloną oraz odwracalną w miarę kontynuowania leczenia. Obserwowano kilka przypadków jednoczesnego wzrostu aktywności ALAT powyżej 3 x GGN oraz wzrostu stężenia bilirubiny przekraczającego 2 x GGN po zastosowaniu postaci do podawania podskórnego, jednak nie u pacjentów z akromegalią leczonych pasyreotydem podawanym domięśniowo. Wszystkie obserwowane przypadki jednoczesnego wzrostu tych parametrów zostały wychwycone w ciągu dziesięciu dni od rozpoczęcia leczenia. Zaburzenia te ustąpiły bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby powróciły do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia.

Zaleca się monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów przed i w czasie leczenia produktem Signifor (patrz punkt 4.4), zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Enzymy trzustki

U pacjentów przyjmujących pasyreotyd w badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy i amylazy. Zwiększenie aktywności było zazwyczaj słabo nasilone i odwracalne w miarę kontynuowania leczenia. Zapalenie trzustki może być potencjalnym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem analogów somatostatyny ze względu na związek z kamicą żółciową i ostrym zapaleniem trzustki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się rozpoczęcie leczenia wspomagającego, zależnego od stanu klinicznego pacjenta i prowadzenie go aż do ustąpienia objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony przysadki i podwzgórza oraz ich analogi, somatostatyna i analogi, kod ATC: H01CB05

Mechanizm działania

Pasyreotyd jest cykloheksapeptydem, czyli analogiem somatostatyny w postaci wstrzyknięć. Podobnie jak w przypadku naturalnych hormonów białkowych, somatostatyny-14 i somatostatyny-28 (nazywanej również czynnikiem hamującym uwalnianie somatotropiny, ang. SRIF) oraz innych analogów somatostatyny, działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z receptorami somatostatyny. Znanych jest pięć podtypów receptorów somatostatyny u ludzi: *hsst1*, 2, 3, 4 i 5. Podtypy receptorów występują w różnych tkankach w normalnych warunkach fizjologicznych. Analogi somatostatyny wiążą się z receptorami *hsst* z różnym nasileniem (patrz Tabela 2). Pasyreotyd wiąże się z dużym powinowactwem z czterema z pięciu receptorów *hsst*.

Tabela 2 Powinowactwo wiązania się somatostatyny (SRIF-14), pasyreotydu, oktreotydu i lanreotydu z podtypami pięciu receptorów somatostatynowych u ludzi (*hsst1-5*)

| Związek | <i>hsst1</i> | <i>hsst2</i> | <i>hsst3</i> | <i>hsst4</i> | <i>hsst5</i> |
|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Somatostatyna (SRIF-14) | 0,93±0,12 | 0,15±0,02 | 0,56±0,17 | 1,5±0,4 | 0,29±0,04 |
| Pasyreotyd | 9,3±0,1 | 1,0±0,1 | 1,5±0,3 | >100 | 0,16±0,01 |
| Oktreotyd | 280±80 | 0,38±0,08 | 7,1±1,4 | >1 000 | 6,3±1,0 |
| Lanreotyd | 180±20 | 0,54±0,08 | 14±9 | 230±40 | 17±5 |

Wyniki to średnia±standardowy błąd pomiaru wartości IC₅₀ wyrażonych w nmol/l.

Działanie farmakodynamiczne

Receptory somatostatyny występują w wielu tkankach, zwłaszcza w guzach neuroendokrynnych, w których hormony wydzielane są w nadmiarze, m.in. GH w akromegalii.

Ze względu na szeroki profil wiązania z receptorami somatostatyny pasyreotyd może stymulować zarówno podtyp $hsst_2$, jak i $hsst_5$ receptorów, mających istotne znaczenie dla zahamowania wydzielania GH i IGF-1 i dlatego może być skuteczny w leczeniu akromegalii.

Metabolizm glukozy

W randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu mechanizmu działania leku, przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach wystąpienie hiperglikemii po podaniu pasyreotydu w postaci podskórnej w dawkach 0,6 i 0,9 mg dwa razy na dobę było związane z istotnym zmniejszeniem wydzielania insuliny i hormonów inkretynowych (np. glukagonopodobnego peptydu 1 [GLP-1] i polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy [GIP]). Pasyreotyd nie miał wpływu na insulinowrażliwość.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność pasyreotydu podawanego domięśniowo wykazano w dwóch wieloośrodkowych badaniach III fazy.

Badanie C2402, pacjenci bez wystarczającej kontroli nad chorobą

Badanie C2402 było wieloośrodkowym, randomizowanym, trójramiennym badaniem III fazy, prowadzonym w grupach równoległych, w którym metodą podwójnie ślepej próby podawano pasyreotyd do stosowania domięśniowego w dawce 40 mg i 60 mg w porównaniu z otwartym leczeniem oktreotydem do podawania domięśniowego w dawce 30 mg lub lanreotydem w głębokim wstrzyknięciu podskórnym w dawce 120 mg u pacjentów bez wystarczającej kontroli akromegalii. Łącznie 198 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pasyreotyd podawany domięśniowo w dawce 40 mg ($n=65$), pasyreotyd podawany domięśniowo w dawce 60 mg ($n=65$) lub do grupy kontrolnej otrzymującej aktywne leczenie ($n=68$). Leczenie podano 192 pacjentom. Łącznie 181 pacjentów ukończyło główną fazę (24 tygodnie) badania.

W badaniu C2402 pacjentów z niewystarczającą kontrolą nad chorobą definiowano jako pacjentów ze średnim stężeniem GH w 5-krotnych oznaczeniach w okresie 2 godzin $>2,5 \mu\text{g/l}$ oraz stężeniem IGF-1 po dostosowaniu względem płci i wieku wynoszącym $>1,3 \times \text{GGN}$. Pacjenci musieli być leczeni maksymalnymi zalecanymi dawkami oktreotydu do podawania domięśniowego (30 mg) lub lanreotydu w głębokim wstrzyknięciu podskórnym (120 mg) przez co najmniej 6 miesięcy poprzedzających randomizację. Trzy czwarte pacjentów było wcześniej leczonych oktreotydem do podawania domięśniowego, a jedna czwarta – lanreotydem podawanym w głębokim wstrzyknięciu podskórnym. Niemal połowa pacjentów otrzymywała wcześniej dodatkowe leczenie przeciwko akromegalii środkami niebędącymi analogami somatostatyny. Dwie trzecie wszystkich pacjentów było wcześniej leczonych operacyjnie. Wyjściowa średnia wartość GH wyniosła $17,6 \mu\text{g/l}$, $12,1 \mu\text{g/l}$ oraz $9,5 \mu\text{g/l}$ odpowiednio w grupie dawki 40 mg, 60 mg i grupie kontrolowanej aktywnym leczeniem. Średnie wyjściowe wartości IGF-1 wyniosły odpowiednio 2,6; 2,8 oraz $2,9 \times \text{GGN}$.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności było porównanie odsetka pacjentów z kontrolą biochemiczną (definiowaną jako średnie wartości GH <2,5 µg/l i normalizacja IGF-1 dostosowanego względem płci i wieku pacjentów) po 24 tygodniach stosowania pasyreotydu podawanego domięśniowo w dawce 40 mg lub 60 mg w porównaniu z ciągłym, aktywnym leczeniem kontrolnym (oktreotydu do podawania domięśniowego w dawce 30 mg lub lanreotydu w głębokim wstrzyknięciu podskórnym w dawce 120 mg), oddzielnie. Badanie osiągnęło pierwszorzędowny punkt końcowy skuteczności dla obu dawek pasyreotydu podawanego domięśniowo. Odsetek pacjentów z kontrolą biochemiczną wyniósł 15,4% (wartość p = 0,0006) i 20,0% (wartość <0,0001) odpowiednio dla pasyreotydu podawanego domięśniowo w dawce 40 mg i 60 mg po 24 tygodniach w porównaniu z wartością zero w ramieniu kontrolowanym aktywnym leczeniem (Tabela 3).

Tabela 3 Najważniejsze wyniki po 24 tygodniach (badanie C2402)

| | Signifor podanie domięśniowe 40 mg n=65 n (%), wartość p | Signifor podanie domięśniowe 60 mg n=65 n (%), wartość p | Grupa kontrolna z aktywnym leczeniem n=68 n (%) |
|--------------------------------------|---|---|--|
| GH<2,5 µg/l i znormalizowanym IGF-1* | 10 (15,4%), p=0,0006 | 13 (20,0%), p<0,0001 | 0 (0%) |
| Normalizacja 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%) |

* Pierwszorzędowny punkt końcowy (pacjenci z IGF-1 < dolnej granicy normy (DGN) nie byli uznawani za „osoby z odpowiedzią”).

U pacjentów leczonych pasyreotydem podawanym domięśniowo, u których obserwowano zmniejszenie stężenia GH i IGF-1 zmiany te wystąpiły w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia i utrzymywały się do 24. tygodnia.

Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem lub brakiem zmiany objętości guza przysadki w 24. tygodniu. wyniósł 81,0% i 70,3% w grupach pasyreotydu podawanego domięśniowo w dawce 40 i 60 mg oraz 50,0% w grupie kontrolnej z aktywnym leczeniem. Ponadto, większy odsetek pacjentów otrzymujących pasyreotydu do podawania domięśniowego (18,5% i 10,8% odpowiednio dla dawki 40 mg i 60 mg) niż aktywne leczenie porównawcze (1,5%) uzyskał zmniejszenie objętości guza o co najmniej 25%.

Jakość życia związana ze stanem zdrowia mierzona za pomocą AcroQol wskazywała na statystycznie znamienne poprawę od wartości początkowych do wartości po 24 tygodniach w wynikach dotyczących stanu fizycznego, stanu psychicznego i wyglądu oraz w wyniku całkowitym w grupie dawki 60 mg oraz w wyniku dotyczącym stanu fizycznego w grupie dawki 40 mg. Zmiany obserwowane w grupie oktreotydu podawanego domięśniowo i lanreotydu podawanego w głębokim wstrzyknięciu podskórnym nie były statystycznie znaczne. Poprawa obserwowana do 24. tygodnia pomiędzy grupami leczenia również nie była statystycznie znaczna.

Badanie C2305, pacjenci bez wcześniejszego leczenia

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, zaślepienie badanie kliniczne III fazy w celu porównania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pasyreotydu podawanego domięśniowo z oktreotydem podawanym domięśniowo u wcześniej nieleczonych pacjentów z czynną akromegalią. Łącznie zrandomizowano i leczono 358 pacjentów. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup leczenia w każdej z następujących dwóch warstw: 1) pacjenci, którzy przebyli w przeszłości co najmniej jedną operację chirurgiczną przysadki, jednak nie otrzymywali leczenia farmakologicznego lub 2) pacjenci *de novo* zgłaszający się z gruczolakiem przysadki widocznym w badaniu MRI, którzy odmówili zgody na leczenie chirurgiczne lub u których leczenie chirurgiczne przysadki było przeciwwskazane.

Te dwie grupy leczenia były dobrze wyważone pod względem wyjściowych parametrów demograficznych i danych dotyczących choroby. Pacjenci bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego przysadki (*de novo*) stanowili odpowiednio 59,7% i 56% pacjentów z grupy pasyreotydu podawanego domięśniowo i oktreotydu podawanego domięśniowo.

Dawka początkowa wynosiła 40 mg pasyreotydu podawanego domięśniowo i 20 mg oktreotydu podawanego domięśniowo. Zwiększenie dawki podyktowane skutecznością było możliwe na podstawie oceny badacza po trzech i sześciu miesiącach leczenia, jeśli parametry biochemiczne wykazywały średnie stężenie GH $\geq 2,5 \mu\text{g/l}$ i (lub) IGF-1 $>\text{GGN}$ (związane z wiekiem i płcią pacjentów). Maksymalna dozwolona dawka wynosiła 60 mg pasyreotydu podawanego domięśniowo i 30 mg oktreotydu podawanego domięśniowo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów ze zmniejszeniem średniego stężenia GH do wartości $<2,5 \mu\text{g/l}$ oraz normalizacja stężenia IGF-1 w granicach normy (odpowiedniej dla wieku i płci pacjenta) po 12. miesiącu. Pierwszorzędowny punkt końcowy został osiągnięty; odsetek pacjentów z kontrolą biochemiczną wyniósł 31,3% oraz 19,2% odpowiednio w grupie pasyreotydu podawanego domięśniowo i oktreotydu podawanego domięśniowo, wykazując statystycznie znamienne lepsze wyniki na korzyść pasyreotydu podawanego domięśniowo (wartość $p = 0,007$) (Tabela 4).

Tabela 4 Najważniejsze wyniki po 12 miesiącach – badanie III fazy z udziałem pacjentów z akromegalią

| | Pasyreotyd podanie domięśniowe n (%) n=176 | Oktreotyd podanie domięśniowe n (%) n=182 | Wartość p |
|--|---|---|-----------|
| GH $<2,5 \mu\text{g/l}$ i znormalizowany IGF-1* | 31,3% | 19,2% | $p=0,007$ |
| GH $<2,5 \mu\text{g/l}$ i IGF-1 $\leq\text{GGN}$ | 35,8% | 20,9% | - |
| Znormalizowany IGF-1 | 38,6% | 23,6% | $p=0,002$ |
| GH $<2,5 \mu\text{g/l}$ | 48,3% | 51,6% | $p=0,536$ |

* Pierwszorzędowny punkt końcowy (pacjenci z IGF-1 $<\text{dolnej granicy normy (DGN)}$ nie byli uznawani za „osoby z odpowiedzią”).

GGN = górna granica normy

Na wczesnym etapie badania (tj. w 3. miesiącu) kontrolę biochemiczną uzyskano u większego odsetka pacjentów z grupy otrzymującej pasyreotyd podawany domięśniowo niż oktreotyd podawany domięśniowo (30,1% i 21,4%) i kontrola ta utrzymywała się we wszystkich kolejnych oznaczeniach w głównej fazie badania.

Po 12 miesiącach zmniejszenie objętości guza było porównywalne pomiędzy grupami leczenia oraz u pacjentów z wcześniejszym leczeniem operacyjnym przysadki i bez. Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem objętości guza przekraczającym 20% w 12. miesiącu, wyniósł 80,8% w grupie pasyreotydu podawanego domięśniowo oraz 77,4% w grupie oktreotydu podawanego domięśniowo.

Jakość życia związana ze stanem zdrowia mierzona za pomocą AcroQol wskazywała na statystycznie znaczącą poprawę wyników dotyczących stanu fizycznego, stanu psychicznego i wyglądu oraz w wyniku całkowitym w obu grupach leczenia po 12 miesiącach. Średnia poprawa względem stanu początkowego była większa w grupie pasyreotydu podawanego domięśniowo niż w grupie oktreotydu podawanego domięśniowo, przy braku istotności statystycznej.

Faza przedłużona

Pod koniec głównej fazy badania pacjenci z kontrolą biochemiczną lub pacjenci odnoszący korzyść z leczenia w opinii badacza mogli kontynuować leczenie w przedłużonej fazie badania otrzymując lek badany zgodnie z początkowym losowym przydziałem do grup leczenia.

W przedłużonej fazie badania 74 pacjentów kontynuowało leczenie pasyreotydem do podawania domięśniowego, a 46 pacjentów kontynuowało leczenie oktreotydem do podawania domięśniowego. W 25. miesiącu 48,6% pacjentów (36/74) z grupy pasyreotydu podawanego domięśniowo oraz 45,7% (21/46) z grupy oktreotydu podawanego domięśniowo uzyskało kontrolę biochemiczną. Odsetek pacjentów ze średnimi wartościami GH $<2,5$ $\mu\text{g/l}$ i normalizacją IGF-1 w tym samym punkcie czasowym był również porównywalny w obu grupach leczenia.

Podczas przedłużonej fazy badania obserwowano dalsze zmniejszanie się objętości guza.

Faza leczenia krzyżowego

Pod koniec fazy głównej pacjenci bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie początkowe mieli możliwość zmiany leczenia. 81 pacjentów zmieniło leczenie z oktreotydu podawanego domięśniowo na pasyreotydu podawanego domięśniowo, a 38 pacjentów zmieniło leczenie z pasyreotydu podawanego domięśniowo na oktreotydu podawanego domięśniowo.

Po 12 miesiącach od zmiany leczenia odsetek pacjentów, którzy uzyskali kontrolę biochemiczną wyniósł 17,3% (14/81) w grupie pasyreotydu podawanego domięśniowo oraz 0% (0/38) w grupie oktreotydu podawanego domięśniowo. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali kontrolę biochemiczną, w tym pacjentów z IGF-1 $<\text{DGN}$ wyniósł 25,9% w grupie pasyreotydu podawanego domięśniowo oraz 0% w grupie oktreotydu podawanego domięśniowo.

Dalsze zmniejszenie objętości guza obserwowano po 12 miesiącach od zmiany leczenia w obu grupach i było ono większe u pacjentów, którzy przeszli na leczenie pasyreotydem podawanym domięśniowo (-24,7%) niż u pacjentów, którzy przeszli na leczenie oktreotydem podawanym domięśniowo (-17,9%).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Signifor we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z akromegalią i gigantyzmem przysadkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Względna biodostępność pasyreotydu po podaniu domięśniowym w porównaniu z pasyreotydem podawanym podskórnym jest całkowita. Nie przeprowadzono badań w celu oceny biodostępności pasyreotydu u ludzi.

Dystrybucja

U zdrowych ochotników pasyreotyd podawany domięśniowo charakteryzuje się szeroką dystrybucją z dużą i wyraźną objętością dystrybucji ($V_z/F > 100$ litrów). Dystrybucja pomiędzy krwią a osoczem nie zależy od stężenia i pokazuje, że pasyreotyd występuje przede wszystkim w osoczu (91%). Wiązanie z białkami osocza jest umiarkowane (88%) oraz nie zależy od stężenia.

Na podstawie danych z badań *in vitro* pasyreotyd wydaje się być substratem pompy lekowej P-gp (glikoproteina P). Na podstawie danych z badań *in vitro* pasyreotyd nie jest substratem pompy lekowej BCRP (białko oporności raka piersi, ang. *breast cancer resistance protein*) ani transporterów napływu białka OCT1 (transporter kationów organicznych 1, ang. *organic cation transporter 1*), polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion-transporting polypeptide*) 1B1, 1B3 i 2B1. Podczas stosowania dawki terapeutycznej pasyreotyd nie jest również inhibitorem UGT1A1, OATP, 1B1 lub 1B3, OAT1 lub OAT3, OCT1 lub OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 i BSEP.

Metabolizm

Pasyreotyd jest wysoce stabilny metabolicznie, a dane z badań *in vitro* pokazują, że pasyreotyd nie jest substratem, inhibitorem ani induktorem cytochromu P450. U zdrowych ochotników pasyreotyd występuje głównie w niezmienionej postaci w osoczu, moczu i kale.

Eliminacja

Pasyreotyd jest eliminowany głównie przez klirens wątrobowy (wydzielanie żółci) z niewielkim udziałem nerek. W badaniu wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania u ludzi $55,9 \pm 6,63\%$ dawki radioaktywnej pasyreotydu podawanej podskórnie odzyskano po pierwszych 10 dniach od podania, w tym $48,3 \pm 8,16\%$ dawki radioaktywnej w kale i $7,63 \pm 2,03\%$ w moczu.

Pozorny klirens pasyreotydu (CL/F) po podaniu domięśniowym u zdrowych ochotników wynosi przeciętnie $4,5\text{--}8,5$ litrów/h.

Liniiowość i zależność od czasu

Pasyreotyd podawany domięśniowo osiąga farmakokinetyczny stan stacjonarny po trzech miesiącach. Po wielokrotnym podaniu comiesięcznych dawek leku ekspozycja farmakokinetyczna na pasyreotyd podawany domięśniowo jest w przybliżeniu proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 20 mg do 60 mg podawanych co 4 tygodnie pacjentom z akromegalią.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Klirens nerkowy ma niewielki wpływ na eliminację pasyreotydu u ludzi. W badaniu klinicznym z podaniem pojedynczej podskórnej dawki 900 µg pasyreotydu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek, zaburzenia nerek stopnia łagodnego, umiarkowanego lub ciężkiego bądź schyłkowa niewydolność nerek nie miały istotnego wpływu na całkowite stężenie pasyreotydu w osoczu. Stężenie niezwiązanej postaci pasyreotydu w osoczu ($AUC_{inf,u}$) uległo zwiększeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (stopnia łagodnego: 33%, umiarkowanego: 25%, ciężkiego: 99%, schyłkowa niewydolność nerek: 143%) w porównaniu z grupą kontrolną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań klinicznych z pasyreotydem podawanym domięśniowo pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby. W badaniu klinicznym z podaniem pojedynczej dawki podskórnej pasyreotydu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C wg skali Child-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby pole powierzchni pod krzywą zależności od czasu AUC zwiększyło się odpowiednio o 60% i 79%, C_{max} wzrosło o 67% i 69%, a CL/F zmniejszył się o 37% i 44%.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Wiek nie jest istotną współzmienną w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z akromegalią.

Dane demograficzne

Analiza właściwości farmakokinetycznych pasyreotydu podawanego domięśniowo (PK) w populacji (PK) sugeruje, że rasa nie ma wpływu na parametry PK. Ekspozycja PK w nieznacznym stopniu korelowała z masą ciała w badaniu z udziałem pacjentów nieotrzymujących wcześniej leczenia, jednak nie w badaniu z udziałem pacjentów bez wystarczającej kontroli nad chorobą. U kobiet z akromegalią ekspozycja była o 32% i 51% większa niż u mężczyzn odpowiednio w badaniach z pacjentami bez wcześniejszego leczenia i z pacjentami bez wystarczającej kontroli nad chorobą; te różnice w ekspozycji nie były klinicznie istotne w świetle danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań nad pasyreotydem podawanym drogą podskórną, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Ponadto, przeprowadzono badania tolerancji i toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek pasyreotydu w postaci domięśniowej. Większość efektów obserwowanych w badaniach nad toksycznością po podaniu wielokrotnym była odwracalna i przypisywano je właściwościom farmakologicznym pasyreotydu. Efekty w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie przy ekspozycji na tyle przewyższającej maksymalną ekspozycję u ludzi, że wyniki te można uznać za nieistotne klinicznie.

Pasyreotyd podawany drogą podskórną nie wpływał na płodność samców szczurów. Zgodnie z oczekiwaniami opartymi na właściwościach farmakologicznych pasyreotydu, u samic występowały zaburzenia cyklu lub brak cyklu, zmniejszona ilość ciała żółtego i miejsc wszczepienia. Obserwowano działanie toksyczne na płód u szczurów i królików w dawkach, które były toksyczne dla samicy, ale nie obserwowano działania teratogennego. W badaniach prenatalnych i w badaniach po urodzeniu prowadzonych u szczurów pasyreotyd nie wpływał na poród, ale prowadził do niewielkiego opóźnienia oddzielania się łożowiny usznej i zmniejszonej masy ciała narodzonych szczurów.

Dostępne dane na temat działania toksykologicznego u zwierząt wykazały, że pasyreotyd przenika do mleka karmiących samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50-60:40-50)

Poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50:50)

Rozpuszczalnik

Karmeloza sodowa

Mannitol

Poloksamer 188

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek: brązowawa fiolka (szkło) z gumową zatyczką (kautczuk chlorobutyłowy), zawierająca 40 mg pasyreotydu.

Rozpuszczalnik: bezbarwna ampułko-strzykawka (szkło) z zatyczką na czubku strzykawki i na tłoku (kautczuk chlorobutyłowy), zawierająca 2 ml rozpuszczalnika.

Każde opakowanie jednostkowe zawiera tackę z jednym zestawem do wstrzykiwań (jedna fiolka oraz, w odrębnym szczelnie zamkniętym przedziale, jeden łącznik fiolki i jedna bezpieczna igła do wstrzykiwań).

Każde opakowanie zbiorcze zawiera 3 pudełka bezpośrednie, z których każde zawiera tackę z jednym zestawem do wstrzykiwań (jedna fiolka oraz, w odrębnym szczelnie zamkniętym przedziale, jedna ampułko-strzykawka, jeden łącznik fiolki i jedna bezpieczna igła do wstrzykiwań).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W rekonstytucji produktu leczniczego Signifor dwa etapy mają kluczowe znaczenie. **Niewykonanie ich może spowodować, że lek nie zostanie wstrzyknięty we właściwy sposób.**

- **Zestaw do wstrzykiwań musi osiągnąć temperaturę pokojową.** Należy wyjąć zestaw do wstrzykiwań z lodówki i pozostawić go w temperaturze pokojowej na minimum 30 minut przed rekonstytucją, jednak nie na dłużej niż 24 godziny.
- Po dodaniu rozpuszczalnika **należy potrząsać fiolką z umiarkowaną siłą** przez minimum 30 sekund **aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny.**

Zestaw do wstrzykiwań zawiera:

- a Jedną fiolkę z proszkiem
- b Jedną ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem
- c Jeden łącznik fiolki do rekonstytucji produktu leczniczego
- d Jedną bezpieczną igłę do wstrzykiwań (20G x 1,5")

Należy ściśle przestrzegać podanej niżej instrukcji, aby dokonać prawidłowej rekonstytucji produktu leczniczego Signifor proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań przed wykonaniem głębokiego wstrzyknięcia domięśniowego.

Zawiesinę z produktem leczniczym Signifor należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

Produkt leczniczy Signifor powinien być podawany wyłącznie przez przeszkoloną osobę z fachowego personelu medycznego.

Aby przygotować produkt leczniczy Signifor do głębokiego wstrzyknięcia domięśniowego należy zastosować się do poniższej instrukcji:

1. Wyjąć zestaw do wstrzykiwań z produktem leczniczym Signifor z lodówki. **UWAGA: Bardzo ważne jest rozpoczęcie rekonstytucji dopiero wtedy, gdy zestaw do wstrzykiwań osiągnie temperaturę pokojową. Należy pozostawić zestaw do wstrzykiwań w temperaturze pokojowej na minimum 30 minut przed rekonstytucją, jednak nie dłużej niż 24 godziny.** Jeśli zestaw nie zostanie zużyty w ciągu 24 godzin można go z powrotem włożyć do lodówki.
2. Zdjąć z fiolki plastikową nakładkę i przemyć gumową zatyczkę wacikiem nasączonym alkoholem.
3. Zdjąć powłokę z opakowania łącznika fiolki, ale NIE wyjmować łącznika fiolki z opakowania.
4. Trzymając za opakowanie łącznika fiolki umieścić łącznik fiolki na fiolce i mocno nacisnąć w dół aż łącznik połączy się z fiolką i będzie wówczas słyszalne „kliknięcie”.
5. Zdjąć opakowanie z łącznika fiolki unosząc je do góry.
6. Zdjąć nakładkę z ampułko-strzykawki wypełnionej rozpuszczalnikiem i **nakręcić** strzykawkę na łącznik fiolki.
7. Powoli opuszczać tłok strzykawki do samego dołu, wstrzykując do fiolki cały rozpuszczalnik.
8. **UWAGA:** Naciskając na tłok należy potrząsać fiolką **z umiarkowaną siłą przez minimum 30 sekund**, tak by cały proszek utworzył zawiesinę. **Powtarzać umiarkowane wstrząsanie fiolką przez kolejne 30 sekund, jeśli niecały proszek utworzył zawiesinę.**
9. Obrócić fiolkę i strzykawkę dnem do góry, **powoli** odciągać tłok i pobrać całą zawartość fiolki do strzykawki.
10. Odkręcić strzykawkę od łącznika fiolki.
11. Nakręcić bezpieczną igłę na strzykawkę.

12. Zdjąć z igły nakładkę ochronną. Aby nie doszło do wytrącenia osadu można delikatnie potrząsać strzykawką dla utrzymania jednorodności zawiesiny. Delikatnie opukać strzykawkę, aby usunąć widoczne pęcherzyki, a następnie wypchnąć je ze strzykawki. Po tak wykonanej rekonstytucji produkt leczniczy Signifor jest gotowy do **natychmiastowego** podania.
13. Produkt leczniczy Signifor należy podawać wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Przygotować miejsce wstrzyknięcia przecierając je wacikiem nasączonym alkoholem. Wprowadzić całą igłę w lewy lub prawy pośladek pod kątem 90° do skóry. Powoli odciągnąć tłok, aby sprawdzić, czy nie doszło do przebicia żadnego naczynia krwionośnego (należy zmienić miejsce wkłucia, jeśli naczynie krwionośne zostało przekłute). Powoli opuszczać tłok, aż do opróżnienia strzykawki. Wyjąć igłę z miejsca wstrzyknięcia i uruchomić osłonę zabezpieczającą.
14. Uruchomić osłonę zabezpieczającą igłę za pomocą jednej z dwóch przedstawionych metod:
 - docisnąć składaną część osłony do twardej powierzchni
 - lub popchnąć palcem składaną część osłony do przodu.Po prawidłowym uruchomieniu osłony będzie słyszalne „kliknięcie”. Strzykawkę należy natychmiast wyrzucić do pojemnika na ostre odpady.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/753/014
EU/1/12/753/015

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 kwietnia 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Signifor 60 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 60 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań (proszek do wstrzykiwań).

Proszek: proszek w kolorze od lekko żółtawego do żółtawego.

Rozpuszczalnik: przezroczysty roztwór w kolorze od bezbarwnego do lekko żółtego lub lekko brązowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Signifor jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg pasyreotydu podawana co 4 tygodnie.

Dawkę można zwiększyć maksymalnie do 60 mg u pacjentów z brakiem pełnej kontroli stężenia hormonu wzrostu (GH) i (lub) insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) po 3 miesiącach leczenia produktem leczniczym Signifor w dawce 40 mg.

Postępowanie w przypadku możliwych działań niepożądanych lub nadmiernej odpowiedzi na leczenie (IGF-1 < dolna granica normy) może wymagać czasowego zmniejszenia dawki produktu leczniczego Signifor. Dawkę można zmniejszyć czasowo lub na stałe, obniżając ją o 20 mg.

Jeśli dawka produktu leczniczego Signifor zostanie pominięta, należy podać pominięte wstrzyknięcie tak szybko, jak to możliwe. Kolejną dawkę należy następnie zaplanować po upływie 4 tygodni od wstrzyknięcia, aby powrócić do zwykłego schematu dawkowania leku co 4 tygodnie.

Specjalne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Dane na temat stosowania produktu leczniczego Signifor u pacjentów starszych niż 65 lat są ograniczone, ale brak jest dowodów sugerujących konieczność dostosowania dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugha). Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugha) wynosi 20 mg co 4 tygodnie (patrz punkt 5.2). Maksymalna dawka zalecana u tych pacjentów wynosi 40 mg co 4 tygodnie. Nie należy stosować produktu Signifor u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Signifor u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Signifor jest podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym wykonywanym przez odpowiednio przeszkolony fachowy personel medyczny. Zawieszinę z produktem leczniczym Signifor należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

W przypadku wielokrotnego podawania należy zmieniać miejsca podania leku z lewego mięśnia pośladkowego na prawy.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Metabolizm glukozy

U zdrowych ochotników i pacjentów leczonych pasyreotydem, często zgłaszano zmiany stężenia glukozy we krwi. Hiperglikemię i, rzadziej, hipoglikemię obserwowano w badaniach klinicznych z pasyreotydem (patrz punkt 4.8).

Nasilenie i częstość występowania hiperglikemii obserwowane w dwóch badaniach osiowych z udziałem pacjentów z akromegalią były większe u pacjentów stosujących produkt leczniczy Signifor podawany domięśniowo niż w grupie kontrolnej stosującej substancję czynną (oktreotyd podawany domięśniowo lub lanreotyd podawany w głębokim wstrzyknięciu podskórnym). Zbiorcza analiza dwóch badań osiowych wykazała, że całkowita częstość występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią wyniosła 58,6% (działania wszystkich stopni) oraz 9,9% (działania 3. i 4. stopnia wg klasyfikacji CTC (ang. Common Toxicity Criteria) w przypadku produktu leczniczego Signifor podawanego domięśniowo oraz 18,0% (działania wszystkich stopni) i 1,1% (działania 3. i 4. stopnia wg CTC) w grupie kontrolowanej substancją czynną. W badaniu osiowym z udziałem pacjentów bez odpowiedniej kontroli podczas leczenia innym analogiem somatostatyny odsetek pacjentów nieotrzymujących wcześniej leczenia środkami przeciwcukrzycowymi, którzy wymagali rozpoczęcia leczenia przeciwcukrzycowego podczas badania wyniósł 17,5% i 16,1% w grupach otrzymujących produkt leczniczy Signifor w dawce 40 mg i 60 mg w porównaniu z 1,5% w grupie kontrolnej otrzymującej substancję czynną; w badaniu osiowym z udziałem pacjentów bez wcześniejszego leczenia odsetek osób wymagających wdrożenia leczenia przeciwcukrzycowego podczas badania wyniósł 36% w grupie leczonej produktem leczniczym Signifor w porównaniu z 4,4% w grupie kontrolowanej substancją czynną.

U pacjentów z akromegalią, u których wystąpiła hiperglikemia, na ogół odpowiadała ona na leczenie przeciwcukrzycowe. Zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia pasyreotydem z powodu hiperglikemii występowało rzadko podczas badań klinicznych z pasyreotydem.

Występowanie hiperglikemii wydaje się być związane ze zmniejszonym wydzielaniem insuliny, inkretyn (tj. glukagonopodobny peptyd 1 [GLP-1, ang. *glucagon-like peptide-1*] oraz polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy [GIP, ang. *Glucose-dependent insulinotropic polypeptide*]).

Ocena glikemii (stężenie glukozy w osoczu na czczo/hemoglobina A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) powinna być przeprowadzona przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem. Monitorowanie FPG/HbA_{1c} w trakcie leczenia powinno przebiegać ściśle według ustalonych wytycznych. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi i (lub) ocena stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG - fasting plasma glucose) powinny być wykonywane co tydzień przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie okresowo, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a także w ciągu pierwszych czterech do sześciu tygodni po każdym zwiększeniu dawki. Ponadto, należy monitorować wartość FPG po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, a stężenie HbA_{1c} – po 3 tygodniach od zakończenia leczenia.

Jeżeli u pacjenta leczonego produktem Signifor wystąpi hiperglikemia, zaleca się rozpoczęcie lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego, według ściśle ustalonych wytycznych dotyczących postępowania w hiperglikemii. Jeżeli niekontrolowana hiperglikemia utrzymuje się pomimo odpowiedniego leczenia, dawkę produktu Signifor należy zmniejszyć lub należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.5).

Pacjenci ze słabo kontrolowaną glikemią (określaną przez wartości HbA_{1c}>8% w trakcie leczenia przeciwcukrzycowego) mogą być bardziej narażeni na wystąpienie ciężkiej hiperglikemii i związanych z nią komplikacji (np. kwasica mleczanowa). U pacjentów ze słabo kontrolowaną glikemią, przed i podczas leczenia pasyreotydem należy zintensyfikować leczenie i kontrolę cukrzycy.

Próby wątrobowe

U pacjentów leczonych pasyreotydem często obserwuje się łagodny, przemijający wzrost aktywności aminotransferaz. Obserwowano również rzadkie przypadki jednoczesnego wzrostu aktywności AlAT (aminotransferazy alaninowej) przekraczającego 3 x GGN i wzrostu bilirubiny przekraczającego 2 x GGN (patrz punkt 4.8). Zaleca się monitorowanie czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem podawanym domięśniowo oraz po jednym, dwóch do trzech tygodniach, a następnie co miesiąc przez trzy miesiące leczenia. Następnie monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych powinno odbywać się zgodnie z potrzebami klinicznymi.

Pacjenci, u których wystąpi wzrost aktywności transaminaz powinni być często monitorowani do chwili, gdy wynik powróci do wartości sprzed leczenia. Leczenie pasyreotydem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi żółtaczka lub inne objawy sugerujące klinicznie istotną dysfunkcję wątroby, w przypadku utrzymywania się zwiększonej aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) lub AlAT na poziomie co najmniej 5 x GGN lub jeśli wzrost aktywności AlAT lub AspAT przekraczający 3-krotność GGN wystąpi jednocześnie ze wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN. Po przerwaniu leczenia pasyreotydem pacjentów należy monitorować, aż do ustąpienia nieprawidłowości. Leczenia nie należy wznowiać, jeśli istnieje podejrzenie, że nieprawidłowa czynność wątroby ma związek z pasyreotydem.

Zdarzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego

W czasie stosowania pasyreotydu zgłaszano przypadki bradykardii (patrz punkt 4.8). Zaleca się szczegółowe monitorowanie pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia i (lub) czynnikami ryzyka bradykardii, takimi jak istotna klinicznie bradykardia, ostry zawał mięśnia sercowego, blok serca wysokiego stopnia, zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA), niestabilna dusznica bolesna, utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór w wywiadzie. Konieczne może być dostosowanie dawki takich produktów leczniczych jak: leki beta-adrenolityczne, blokery kanałów wapniowych lub produkty lecznicze stosowane w kontrolowaniu równowagi elektrolitowej (patrz także punkt 4.5).

Wykazano, że pasyreotyd wydłużał odstęp QT obserwowany w badaniu EKG w dwóch badaniach poświęconych temu zagadnieniu, z udziałem zdrowych ochotników i postacią leku przeznaczoną do podskórnego podawania. Istotność kliniczna wydłużenia odstępu QT nie jest znana. Badania kliniczne III fazy z udziałem pacjentów z akromegalią nie wskazywały na klinicznie istotne różnice w występowaniu zdarzeń wydłużenia odstępu QT pomiędzy pacjentami otrzymującymi pasyreotyd podawany domięśniowo a pacjentami otrzymującymi analogi somatostatyny podawane jako czynna substancja porównawcza. Wszystkie zdarzenia związane z odstępem QT były przemijające i ustąpiły bez interwencji terapeutycznej.

W żadnym z badań klinicznych z pasyreotydem nie obserwowano przypadków częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes”.

Należy zachować ostrożność oraz dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosując pasyreotyd u pacjentów narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT, takich jak pacjenci z:

- wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.
- niekontrolowanymi lub istotnymi chorobami serca, w tym niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą bolesną lub istotną klinicznie bradykardią.
- pacjenci przyjmujący antyarytmiczne produkty lecznicze lub inne substancje, o których wiadomo, że prowadzą do wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.5).
- hipokaliemią i (lub) hipomagnezemią.

Należy wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia produktem Signifor. Zaleca się sprawdzenie wpływu produktu leczniczego Signifor na odstęp QTc po 21 dniach od rozpoczęcia leczenia, a później według wskazań klinicznych. Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia muszą zostać skorygowane przed podaniem produktu Signifor. Należy je okresowo monitorować w trakcie leczenia.

Hipokortyzolemia

Leczenie produktem Signifor może prowadzić do szybkiego zmniejszenia wydzielania hormonu ACTH (hormon adrenokortykotropowy). W badaniach klinicznych z pasyreotydem u pacjentów z akromegalią zgłaszano rzadkie przypadki hipokortyzolemii.

Tym samym, konieczne jest monitorowanie i poinformowanie pacjentów o oznakach i objawach hipokortyzolemii (np. osłabienie, zmęczenie, brak łaknienia, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia, hiponatremia, hipoglikemia). W przypadku potwierdzonego wystąpienia hipokortyzolemii, konieczne może być zastosowanie tymczasowego leczenia zastępczego egzogennymi steroidami (glukokortykoidy) i (lub) zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym Signifor.

Pęcherzyk żółciowy i zdarzenia związane

Kamicę żółciową uznaje się za działanie niepożądane związane z przewlekłym stosowaniem analogów somatostatyny. Była ona często zgłaszana podczas badań klinicznych z zastosowaniem pasyreotydu (patrz punkt 4.8). Wskazane jest wykonanie badania ultrasonograficznego pęcherzyka żółciowego przed oraz w 6- i 12-miesięcznych odstępach w czasie leczenia produktem Signifor. Obecność kamieni żółciowych u pacjentów leczonych produktem Signifor jest najczęściej bezobjawowa; kamienie żółciowe dające objawy należy leczyć zgodnie z praktyką kliniczną.

Hormony wydzielane przez przysadkę mózgową

Ponieważ działanie farmakologiczne pasyreotydu naśladuje działanie somatostatyny, nie można wykluczyć zahamowania wydzielania hormonów przysadki mózgowej innych niż GH i (lub) IGF-1. Zaleca się monitorowanie czynności przysadki mózgowej (np. TSH/wolne T4, ACTH/kortyzol) przed i w trakcie leczenia produktem Signifor.

Wpływ na płodność kobiet

Korzyści terapeutyczne związane ze zmniejszeniem stężenia hormonu wzrostu (GH) i normalizacją stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) u pacjentek z akromegalią mogą spowodować przywrócenie płodności. Należy pouczyć kobiety w wieku rozrodczym, by w razie konieczności stosowały odpowiednie środki zapobiegania ciąży podczas leczenia produktem leczniczym Signifor (patrz punkt 4.6).

Zaburzenia krzepnięcia

Pacjenci z istotnym wydłużeniem czasu protrombinowego (PT) i czasu częściowej tromboplastyny (PTT) lub pacjenci otrzymujący leki przeciwkrzepliwe będące pochodnymi kumaryny lub pochodnymi heparyny zostali wykluczeni z badań nad pasyreotydem, ponieważ bezpieczeństwo leczenia skojarzonego z tymi lekami przeciwkrzepliwymi nie zostało ustalone. Jeśli jednocześnie stosowanie leków przeciwkrzepliwych będących pochodnymi kumaryny lub heparyny i produktu leczniczego Signifor podawanego domięśniowo jest nieuniknione, należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem zmian w parametrach krzepnięcia (PT i PTT) oraz odpowiednio dostosować dawkę leków przeciwkrzepliwych.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na wzrost stężenia niezwiązanej postaci leku w krwiobiegu, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Signifor u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stopnia ciężkiego bądź ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Spodziewane interakcje farmakokinetyczne skutkujące wpływem na pasyreotydy

U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie dotyczące interakcji typu lek-lek nad wpływem inhibitora P-gp werapamilu na farmakokinetykę pasyreotydu podanego podskórnym. Nie obserwowano zmiany w farmakokinetyce (wskaźnik i stopień ekspozycji) pasyreotydu.

Spodziewane interakcje farmakokinetyczne skutkujące wpływem na inne produkty lecznicze

Pasyreotyd może zmniejszać względną biodostępność cyklosporyn. Jednoczesne podawanie pasyreotydu i cyklosporyny może wymagać dostosowania dawki cyklosporyny celem utrzymania stężenia terapeutycznego.

Spodziewane interakcje farmakodynamiczne

Produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT

Pasyreotyd należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują produkty lecznicze wydłużające odstęp QT, takie jak leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, prokainamid, dizopyramid), leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), niektóre leki przeciwbakteryjne (erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna podawana w zastrzykach, klarytromycyna, moksyflokscyna), niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. chlorpromazyna, tiorydazyna, flufenazyna, pimozyd, haloperydol, tiapryd, amisulpryd, sertyndol, metadon), niektóre leki przeciwhistaminowe (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna), leki przeciwmalaryczne (np. chlorochina, halofantryna, lumefantryna), pewne leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, z wyjątkiem szamponów) (patrz także punkt 4.4).

Produkty lecznicze mogące powodować bradykardię

Kliniczne monitorowanie pracy serca, szczególnie na początku leczenia, jest zalecane u pacjentów przyjmujących równocześnie pasyreotyd i produkty lecznicze, które mogą powodować bradykardię, takie jak beta-adrenolityki (np. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), inhibitory acetylocholinesterazy (np. rywastygmina, fizostygmina), niektóre blokery kanałów wapniowych (np. werapamil, diltiazem, beprydil), niektóre leki przeciwaritmiczne (patrz punkt 4.4).

Insulina i leki przeciwcukrzycowe

Może zajść konieczność dostosowania (zmniejszenia lub zwiększenia) dawki insuliny i leków przeciwcukrzycowych (np. metforminy, liraglutytu, wildagliptyny, nateglinidu) podczas jednoczesnego podawania tych leków z pasyreotydem (patrz także punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania pasyreotydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach, w których pasyreotyd był podawany drogą podskórną wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Pasyreotyd nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pasyreotyd przenika do mleka kobiecego. Dostępne dane z badań na szczurach, którym pasyreotyd podawano drogą podskórną wykazały przenikanie pasyreotydu do mleka (patrz punkt 5.3). Podczas leczenia produktem Signifor należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Badania na szczurach, którym pasyreotyd podawano drogą podskórną wykazały wpływ na parametry płodności samic (patrz punkt 5.3). Kliniczne znaczenie tych działań u ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Signifor może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy doradzić pacjentom ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Signifor wystąpi u nich uczucie zmęczenia, zawroty głowy lub ból głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa dokonano na podstawie badań I, II i III fazy z udziałem 491 pacjentów z akromegalią, którzy otrzymywali pasyreotyd (419 pacjentów otrzymywało pasyreotyd podawany domięśniowo, a 72 pacjentów otrzymywało pasyreotyd podawany podskórnie). Profil bezpieczeństwa pasyreotydu podawanego domięśniowo był zgodny z profilem klasy analogów somatostatyny, poza większym nasileniem i częstością występowania hiperglikemii obserwowaną po domięśniowym podaniu pasyreotydu.

Do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 1/10$) w puli danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z badań C2305 i C2402 należały (malejąco): biegunka (najczęściej występująca w badaniu C2305), kamica żółciowa, hiperglikemia (najczęściej występująca w badaniu C2402) i cukrzyca. Działania niepożądane 3. i 4. stopnia według klasyfikacji CTC (Common Toxicity Criteria) były głównie związane z hiperglikemią.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane z analizy zbiorczej zgłaszane do czasu wykonania analizy badań C2305 i C2402 przedstawiono w Tabeli 1. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej klasie narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością występowania. W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według zmniejszającej się ciężkości. Częstość określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 1 Działania niepożądane według zalecanych terminów występujące po domięśniowym podaniu pasyreotydu w dwóch badaniach III fazy z udziałem pacjentów z akromegalią

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|---|-------------------------|---|---------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | niedokrwistość | |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | niewydolność nadnerczy* | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | hiperglikemia, cukrzyca | cukrzyca typu 2, zaburzenia tolerancji glukozy | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | ból głowy, zawroty głowy | |
| Zaburzenia serca | | bradykardia zatokowa **, wydłużenie odstępu QT | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | biegunka | nudności, wzdęcia, ból brzucha | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | kamica żółciowa | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | łysienie | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | reakcje w miejscu wstrzyknięcia*** | |
| Badania diagnostyczne | | wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, wzrost stężenia glukozy we krwi, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi | wzrost aktywności amylazy |
| <p>* Niewydolność nadnerczy obejmuje następujące zalecane terminy: niewydolność nadnerczy i zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi.</p> <p>** Bradykardia zatokowa obejmuje następujące zalecane terminy: bradykardię i bradykardię zatokową.</p> <p>*** Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują następujące zalecane terminy: ból w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, siniaki w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, reakcję w miejscu wstrzyknięcia oraz obrzęk w miejscu wstrzyknięcia.</p> | | | |

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia metabolizmu glukozy

Zwiększone stężenie glukozy na czczo było najczęściej zgłaszanym nieprawidłowym wynikiem badań laboratoryjnych 3/4. stopnia w dwóch badaniach III fazy. W badaniu C2305 zwiększone stężenie glukozy na czczo 3. stopnia zgłaszano u 9,7% i 0,6%, a 4. stopnia - u 0,6% i 0% pacjentów z akromegalią leczonych odpowiednio pasyreotydem podawanym domięśniowo i oktreotydem podawanym domięśniowo. W badaniu C2402 zwiększone stężenie glukozy na czczo 3. stopnia zgłaszano u 14,3% i 17,7% pacjentów z akromegalią leczonych odpowiednio pasyreotydem podawanym domięśniowo w dawce 40 mg i 60 mg oraz u żadnego pacjenta z grupy kontrolnej otrzymującej substancję czynną. Po zwiększeniu dawki pasyreotydu do 60 mg u nieleczonych

pacjentów zgłoszono dwa nagłe przypadki związane z hiperglikemią (cukrzycową kwasicę ketonową i śpiączkę hiperglikemiczną): jeden u pacjenta z nieleczoną hiperglikemią i $HbA_{1c} > 8\%$ przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem, a drugi u pacjenta z nieleczoną hiperglikemią i stężeniem glukozy na czczo wynoszącym 359 mg/dl. W obu badaniach średnie stężenia glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} osiągnęły największe wartości w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia pasyreotydem podawanym domięśniowo. U pacjentów wcześniej nieleczonych (badanie 2305) średni bezwzględny wzrost stężenia glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} był podobny w większości punktów czasowych u wszystkich pacjentów leczonych pasyreotydem podawanym domięśniowo, niezależnie od wartości wyjściowych.

Wzrost stężenia glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} obserwowany podczas leczenia pasyreotydem podawanym domięśniowo jest odwracalny po przerwaniu leczenia.

Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Signifor (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit

W trakcie leczenia produktem Signifor często zgłaszano zdarzenia ze strony żołądka i jelit. Zdarzenia te miały zwykle mały stopień nasilenia, nie wymagały interwencji oraz ustępowały w miarę postępu leczenia. Zaburzenia żołądka i jelit były rzadsze u pacjentów bez wystarczającej kontroli nad chorobą niż u pacjentów wcześniej nieleczonych.

Stany w miejscu podania

W badaniach III fazy wszystkie stany w miejscu podania (np. ból w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia) miały nasilenie 1. lub 2. stopnia i były one porównywalne pomiędzy pacjentami leczonymi pasyreotydem podawanym domięśniowo a oktreotydem podawanym domięśniowo. Zdarzenia niepożądane związane ze stanami w miejscu podania były rzadsze u pacjentów bez wystarczającej kontroli nad chorobą niż u pacjentów wcześniej nieleczonych.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniu C2305 odsetek pacjentów z nowo występującymi, znacznymi odstępami QT/QTc był porównywalny pomiędzy grupami leczonymi pasyreotydem podawanym domięśniowo a oktreotydem podawanym domięśniowo aż do chwili krzyżowej zmiany leczenia, z nielicznymi wartościami znacznie odbiegającymi od pozostałych. U żadnego z pacjentów nie odnotowano wartości QTcF > 500 ms. QTcF > 480 ms zgłaszano u 3 i 2 pacjentów odpowiednio w grupie leczonej pasyreotydem podawanym domięśniowo i oktreotydem podawanym domięśniowo, a wydłużenie wartości QTcF > 60 ms względem wartości początkowych zgłaszano odpowiednio u 2 i 1 pacjenta we wspomnianych grupach. W badaniu C2402 jedynym zauważalnym odchyleniem była wartość QTcF > 480 ms u 1 pacjenta z grupy otrzymującej domięśniowo pasyreotyd w dawce 40 mg.

Enzymy wątrobowe

Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłaszano w czasie stosowania analogów somatostatyny. Obserwowano je również u osób zdrowych oraz u pacjentów przyjmujących pasyreotyd w badaniach klinicznych. Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych przebiegała w większości przypadków bezobjawowo, była słabo nasiloną oraz odwracalną w miarę kontynuowania leczenia. Obserwowano kilka przypadków jednoczesnego wzrostu aktywności ALAT powyżej 3 x GGN oraz wzrostu stężenia bilirubiny przekraczającego 2 x GGN po zastosowaniu postaci do podawania podskórnego, jednak nie u pacjentów z akromegalią leczonych pasyreotydem podawanym domięśniowo. Wszystkie obserwowane przypadki jednoczesnego wzrostu tych parametrów zostały wychwycone w ciągu dziesięciu dni od rozpoczęcia leczenia. Zaburzenia te ustąpiły bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby powróciły do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia.

Zaleca się monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów przed i w czasie leczenia produktem Signifor (patrz punkt 4.4), zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Enzymy trzustki

U pacjentów przyjmujących pasyreotyd w badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy i amylazy. Zwiększenie aktywności było zazwyczaj słabo nasilone i odwracalne w miarę kontynuowania leczenia. Zapalenie trzustki może być potencjalnym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem analogów somatostatyny ze względu na związek z kamicą żółciową i ostrym zapaleniem trzustki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się rozpoczęcie leczenia wspomagającego, zależnego od stanu klinicznego pacjenta i prowadzenie go aż do ustąpienia objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony przysadki i podwzgórza oraz ich analogi, somatostatyna i analogi, kod ATC: H01CB05

Mechanizm działania

Pasyreotyd jest cykloheksapeptydem, czyli analogiem somatostatyny w postaci wstrzyknięć. Podobnie jak w przypadku naturalnych hormonów białkowych, somatostatyny-14 i somatostatyny-28 (nazywanej również czynnikiem hamującym uwalnianie somatotropiny, ang. SRIF) oraz innych analogów somatostatyny, działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z receptorami somatostatyny. Znanych jest pięć podtypów receptorów somatostatyny u ludzi: *hsst1*, 2, 3, 4 i 5. Podtypy receptorów występują w różnych tkankach w normalnych warunkach fizjologicznych. Analogi somatostatyny wiążą się z receptorami *hsst* z różnym nasileniem (patrz Tabela 2). Pasyreotyd wiąże się z dużym powinowactwem z czterema z pięciu receptorów *hsst*.

Tabela 2 Powinowactwo wiązania się somatostatyny (SRIF-14), pasyreotydu, oktreotydu i lanreotydu z podtypami pięciu receptorów somatostatynowych u ludzi (*hsst1-5*)

| Związek | <i>hsst1</i> | <i>hsst2</i> | <i>hsst3</i> | <i>hsst4</i> | <i>hsst5</i> |
|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Somatostatyna (SRIF-14) | 0,93±0,12 | 0,15±0,02 | 0,56±0,17 | 1,5±0,4 | 0,29±0,04 |
| Pasyreotyd | 9,3±0,1 | 1,0±0,1 | 1,5±0,3 | >100 | 0,16±0,01 |
| Oktreotyd | 280±80 | 0,38±0,08 | 7,1±1,4 | >1 000 | 6,3±1,0 |
| Lanreotyd | 180±20 | 0,54±0,08 | 14±9 | 230±40 | 17±5 |

Wyniki to średnia±standardowy błąd pomiaru wartości IC₅₀ wyrażonych w nmol/l.

Działanie farmakodynamiczne

Receptory somatostatyny występują w wielu tkankach, zwłaszcza w guzach neuroendokrynnych, w których hormony wydzielane są w nadmiarze, m.in. GH w akromegalii.

Ze względu na szeroki profil wiązania z receptorami somatostatyny pasyreotyd może stymulować zarówno podtyp *hst2*, jak i *hst5* receptorów, mających istotne znaczenie dla zahamowania wydzielania GH i IGF-1 i dlatego może być skuteczny w leczeniu akromegalii.

Metabolizm glukozy

W randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu mechanizmu działania leku, przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach wystąpienie hiperglikemii po podaniu pasyreotydu w postaci podskórnej w dawkach 0,6 i 0,9 mg dwa razy na dobę było związane z istotnym zmniejszeniem wydzielania insuliny i hormonów inkretynowych (np. glukagonopodobnego peptydu 1 [GLP-1] i polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy [GIP]). Pasyreotyd nie miał wpływu na insulinowrażliwość.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność pasyreotydu podawanego domięśniowo wykazano w dwóch wieloośrodkowych badaniach III fazy.

Badanie C2402, pacjenci bez wystarczającej kontroli nad chorobą

Badanie C2402 było wieloośrodkowym, randomizowanym, trójramiennym badaniem III fazy, prowadzonym w grupach równoległych, w którym metodą podwójnie ślepej próby podawano pasyreotyd do stosowania domięśniowego w dawce 40 mg i 60 mg w porównaniu z otwartym leczeniem oktreotydem do podawania domięśniowego w dawce 30 mg lub lanreotydem w głębokim wstrzyknięciu podskórnym w dawce 120 mg u pacjentów bez wystarczającej kontroli akromegalii. Łącznie 198 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pasyreotyd podawany domięśniowo w dawce 40 mg (n=65), pasyreotyd podawany domięśniowo w dawce 60 mg (n=65) lub do grupy kontrolnej otrzymującej aktywne leczenie (n=68). Leczenie podano 192 pacjentom. Łącznie 181 pacjentów ukończyło główną fazę (24 tygodnie) badania.

W badaniu C2402 pacjentów z niewystarczającą kontrolą nad chorobą definiowano jako pacjentów ze średnim stężeniem GH w 5-krotnych oznaczeniach w okresie 2 godzin $>2,5 \mu\text{g/l}$ oraz stężeniem IGF-1 po dostosowaniu względem płci i wieku wynoszącym $>1,3 \times \text{GGN}$. Pacjenci musieli być leczeni maksymalnymi zalecanymi dawkami oktreotydu do podawania domięśniowego (30 mg) lub lanreotydu w głębokim wstrzyknięciu podskórnym (120 mg) przez co najmniej 6 miesięcy poprzedzających randomizację. Trzy czwarte pacjentów było wcześniej leczonych oktreotydem do podawania domięśniowego, a jedna czwarta – lanreotydem podawanym w głębokim wstrzyknięciu podskórnym. Niemal połowa pacjentów otrzymywała wcześniej dodatkowe leczenie przeciwko akromegalii środkami niebędącymi analogami somatostatyny. Dwie trzecie wszystkich pacjentów było wcześniej leczonych operacyjnie. Wyjściowa średnia wartość GH wyniosła $17,6 \mu\text{g/l}$, $12,1 \mu\text{g/l}$ oraz $9,5 \mu\text{g/l}$ odpowiednio w grupie dawki 40 mg, 60 mg i grupie kontrolowanej aktywnym leczeniem. Średnie wyjściowe wartości IGF-1 wyniosły odpowiednio 2,6; 2,8 oraz $2,9 \times \text{GGN}$.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności było porównanie odsetka pacjentów z kontrolą biochemiczną (definiowaną jako średnie wartości GH $<2,5 \mu\text{g/l}$ i normalizacja IGF-1 dostosowanego względem płci i wieku pacjentów) po 24 tygodniach stosowania pasyreotydu podawanego domięśniowo w dawce 40 mg lub 60 mg w porównaniu z ciągłym, aktywnym leczeniem kontrolnym (oktreotyd do podawania domięśniowego w dawce 30 mg lub lanreotyd w głębokim wstrzyknięciu podskórnym w dawce 120 mg), oddzielnie. Badanie osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności dla obu dawek pasyreotydu podawanego domięśniowo. Odsetek pacjentów z kontrolą biochemiczną wyniósł 15,4% (wartość $p = 0,0006$) i 20,0% (wartość $<0,0001$) odpowiednio dla pasyreotydu podawanego domięśniowo w dawce 40 mg i 60 mg po 24 tygodniach w porównaniu z wartością zero w ramieniu kontrolowanym aktywnym leczeniem (Tabela 3).

Tabela 3 Najważniejsze wyniki po 24 tygodniach (badanie C2402)

| | Signifor podanie domięśniowe 40 mg n=65 n (%), wartość p | Signifor podanie domięśniowe 60 mg n=65 n (%), wartość p | Grupa kontrolna z aktywnym leczeniem n=68 n (%) |
|--------------------------------------|---|---|--|
| GH<2,5 µg/l i znormalizowanym IGF-1* | 10 (15,4%), p=0,0006 | 13 (20,0%), p<0,0001 | 0 (0%) |
| Normalizacja 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%) |

* Pierwszorzędowy punkt końcowy (pacjenci z IGF-1 < dolnej granicy normy (DGN) nie byli uznawani za „osoby z odpowiedzią”).

U pacjentów leczonych pasyreotydem podawanym domięśniowo, u których obserwowano zmniejszenie stężenia GH i IGF-1 zmiany te wystąpiły w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia i utrzymywały się do 24. tygodnia.

Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem lub brakiem zmiany objętości guza przysadki w 24. tygodniu. wyniósł 81,0% i 70,3% w grupach pasyreotydu podawanego domięśniowo w dawce 40 i 60 mg oraz 50,0% w grupie kontrolnej z aktywnym leczeniem. Ponadto, większy odsetek pacjentów otrzymujących pasyreotydy do podawania domięśniowego (18,5% i 10,8% odpowiednio dla dawki 40 mg i 60 mg) niż aktywne leczenie porównawcze (1,5%) uzyskał zmniejszenie objętości guza o co najmniej 25%.

Jakość życia związana ze stanem zdrowia mierzona za pomocą AcroQol wskazywała na statystycznie znaczącą poprawę od wartości początkowych do wartości po 24 tygodniach w wynikach dotyczących stanu fizycznego, stanu psychicznego i wyglądu oraz w wyniku całkowitym w grupie dawki 60 mg oraz w wyniku dotyczącym stanu fizycznego w grupie dawki 40 mg. Zmiany obserwowane w grupie oktreotydu podawanego domięśniowo i lanreotydu podawanego w głębokim wstrzyknięciu podskórnym nie były statystycznie znaczące. Poprawa obserwowana do 24. tygodnia pomiędzy grupami leczenia również nie była statystycznie znacząca.

Badanie C2305, pacjenci bez wcześniejszego leczenia

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, zaślepienie badanie kliniczne III fazy w celu porównania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pasyreotydu podawanego domięśniowo z oktreotydem podawanym domięśniowo u wcześniej nieleczonych pacjentów z czynną akromegalią. Łącznie zrandomizowano i leczono 358 pacjentów. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup leczenia w każdej z następujących dwóch warstw: 1) pacjenci, którzy przebyli w przeszłości co najmniej jedną operację chirurgiczną przysadki, jednak nie otrzymywali leczenia farmakologicznego lub 2) pacjenci *de novo* zgłaszający się z gruczolakiem przysadki widocznym w badaniu MRI, którzy odmówili zgody na leczenie chirurgiczne lub u których leczenie chirurgiczne przysadki było przeciwwskazane.

Te dwie grupy leczenia były dobrze wyważone pod względem wyjściowych parametrów demograficznych i danych dotyczących choroby. Pacjenci bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego przysadki (*de novo*) stanowili odpowiednio 59,7% i 56% pacjentów z grupy pasyreotydu podawanego domięśniowo i oktreotydu podawanego domięśniowo.

Dawka początkowa wynosiła 40 mg pasyreotydu podawanego domięśniowo i 20 mg oktreotydu podawanego domięśniowo. Zwiększenie dawki podyktowane skutecznością było możliwe na podstawie oceny badacza po trzech i sześciu miesiącach leczenia, jeśli parametry biochemiczne wykazywały średnie stężenie GH $\geq 2,5$ $\mu\text{g/l}$ i (lub) IGF-1 $>\text{GGN}$ (związane z wiekiem i płcią pacjentów). Maksymalna dozwolona dawka wynosiła 60 mg pasyreotydu podawanego domięśniowo i 30 mg oktreotydu podawanego domięśniowo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów ze zmniejszeniem średniego stężenia GH do wartości $<2,5$ $\mu\text{g/l}$ oraz normalizacja stężenia IGF-1 w granicach normy (odpowiedniej dla wieku i płci pacjenta) po 12. miesiącu. Pierwszorzędowny punkt końcowy został osiągnięty; odsetek pacjentów z kontrolą biochemiczną wyniósł 31,3% oraz 19,2% odpowiednio w grupie pasyreotydu podawanego domięśniowo i oktreotydu podawanego domięśniowo, wykazując statystycznie lepsze wyniki na korzyść pasyreotydu podawanego domięśniowo (wartość $p = 0,007$) (Tabela 4).

Tabela 4 Najważniejsze wyniki po 12 miesiącach – badanie III fazy z udziałem pacjentów z akromegalią

| | Pasyreotyd podanie domięśniowe n (%) n=176 | Oktreotyd podanie domięśniowe n (%) n=182 | Wartość p |
|--|---|--|------------------|
| GH $<2,5$ $\mu\text{g/l}$ i znormalizowany IGF-1 * | 31,3% | 19,2% | $p=0,007$ |
| GH $<2,5$ $\mu\text{g/l}$ i IGF-1 $\leq\text{GGN}$ | 35,8% | 20,9% | - |
| Znormalizowany IGF-1 | 38,6% | 23,6% | $p=0,002$ |
| GH $<2,5$ $\mu\text{g/l}$ | 48,3% | 51,6% | $p=0,536$ |

* Pierwszorzędowny punkt końcowy (pacjenci z IGF-1 $<\text{dolnej granicy normy (DGN)}$ nie byli uznawani za „osoby z odpowiedzią”).

GGN = górna granica normy

Na wczesnym etapie badania (tj. w 3. miesiącu) kontrolę biochemiczną uzyskano u większego odsetka pacjentów z grupy otrzymującej pasyreotyd podawany domięśniowo niż oktreotyd podawany domięśniowo (30,1% i 21,4%) i kontrola ta utrzymywała się we wszystkich kolejnych oznaczeniach w głównej fazie badania.

Po 12 miesiącach zmniejszenie objętości guza było porównywalne pomiędzy grupami leczenia oraz u pacjentów z wcześniejszym leczeniem operacyjnym przysadki i bez. Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem objętości guza przekraczającym 20% w 12. miesiącu. wyniósł 80,8% w grupie pasyreotydu podawanego domięśniowo oraz 77,4% w grupie oktreotydu podawanego domięśniowo.

Jakość życia związana ze stanem zdrowia mierzona za pomocą AcroQol wskazywała na statystycznie znaczącą poprawę wyników dotyczących stanu fizycznego, stanu psychicznego i wyglądu oraz w wyniku całkowitym w obu grupach leczenia po 12 miesiącach. Średnia poprawa względem stanu początkowego była większa w grupie pasyreotydu podawanego domięśniowo niż w grupie oktreotydu podawanego domięśniowo, przy braku istotności statystycznej.

Faza przedłużona

Pod koniec głównej fazy badania pacjenci z kontrolą biochemiczną lub pacjenci odnoszący korzyść z leczenia w opinii badacza mogli kontynuować leczenie w przedłużonej fazie badania otrzymując lek badany zgodnie z początkowym losowym przydziałem do grup leczenia.

W przedłużonej fazie badania 74 pacjentów kontynuowało leczenie pasyreotydem do podawania domięśniowego, a 46 pacjentów kontynuowało leczenie oktreotydem do podawania domięśniowego. W 25. miesiącu 48,6% pacjentów (36/74) z grupy pasyreotydu podawanego domięśniowo oraz 45,7% (21/46) z grupy oktreotydu podawanego domięśniowo uzyskało kontrolę biochemiczną. Odsetek pacjentów ze średnimi wartościami GH $<2,5$ $\mu\text{g/l}$ i normalizacją IGF-1 w tym samym punkcie czasowym był również porównywalny w obu grupach leczenia.

Podczas przedłużonej fazy badania obserwowano dalsze zmniejszanie się objętości guza.

Faza leczenia krzyżowego

Pod koniec fazy głównej pacjenci bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie początkowe mieli możliwość zmiany leczenia. 81 pacjentów zmieniło leczenie z oktreotydu podawanego domięśniowo na pasyreotyd podawany domięśniowo, a 38 pacjentów zmieniło leczenie z pasyreotydu podawanego domięśniowo na oktreotyd podawany domięśniowo.

Po 12 miesiącach od zmiany leczenia odsetek pacjentów, którzy uzyskali kontrolę biochemiczną wyniósł 17,3% (14/81) w grupie pasyreotydu podawanego domięśniowo oraz 0% (0/38) w grupie oktreotydu podawanego domięśniowo. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali kontrolę biochemiczną, w tym pacjentów z IGF-1 $<\text{DGN}$ wyniósł 25,9% w grupie pasyreotydu podawanego domięśniowo oraz 0% w grupie oktreotydu podawanego domięśniowo.

Dalsze zmniejszenie objętości guza obserwowano po 12 miesiącach od zmiany leczenia w obu grupach i było ono większe u pacjentów, którzy przeszli na leczenie pasyreotydem podawanym domięśniowo (-24,7%) niż u pacjentów, którzy przeszli na leczenie oktreotydem podawanym domięśniowo (-17,9%).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Signifor we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z akromegalią i gigantyzmem przysadkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Względna biodostępność pasyreotydu po podaniu domięśniowym w porównaniu z pasyreotydem podawanym podskórnym jest całkowita. Nie przeprowadzono badań w celu oceny biodostępności pasyreotydu u ludzi.

Dystrybucja

U zdrowych ochotników pasyreotyd podawany domięśniowo charakteryzuje się szeroką dystrybucją z dużą i wyraźną objętością dystrybucji ($V_z/F > 100$ litrów). Dystrybucja pomiędzy krwią a osoczem nie zależy od stężenia i pokazuje, że pasyreotyd występuje przede wszystkim w osoczu (91%). Wiązanie z białkami osocza jest umiarkowane (88%) oraz nie zależy od stężenia.

Na podstawie danych z badań *in vitro* pasyreotyd wydaje się być substratem pompy lekowej P-gp (glikoproteina P). Na podstawie danych z badań *in vitro* pasyreotyd nie jest substratem pompy lekowej BCRP (białko oporności raka piersi, ang. *breast cancer resistance protein*) ani transporterów napływu białka OCT1 (transporter kationów organicznych 1, ang. *organic cation transporter 1*), polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion-transporting polypeptide*) 1B1, 1B3 i 2B1. Podczas stosowania dawki terapeutycznej pasyreotyd nie jest również inhibitorem UGT1A1, OATP, 1B1 lub 1B3, OAT1 lub OAT3, OCT1 lub OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 i BSEP.

Metabolizm

Pasyreotyd jest wysoce stabilny metabolicznie, a dane z badań *in vitro* pokazują, że pasyreotyd nie jest substratem, inhibitorem ani induktorem cytochromu P450. U zdrowych ochotników pasyreotyd występuje głównie w niezmienionej postaci w osoczu, moczu i kale.

Eliminacja

Pasyreotyd jest eliminowany głównie przez klirens wątrobowy (wydzielanie żółci) z niewielkim udziałem nerek. W badaniu wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania u ludzi $55,9 \pm 6,63\%$ dawki radioaktywnej pasyreotydu podawanej podskórnie odzyskano po pierwszych 10 dniach od podania, w tym $48,3 \pm 8,16\%$ dawki radioaktywnej w kale i $7,63 \pm 2,03\%$ w moczu.

Pozorny klirens pasyreotydu (CL/F) po podaniu domięśniowym u zdrowych ochotników wynosi przeciętnie 4,5-8,5 litrów/h.

Liniiowość i zależność od czasu

Pasyreotyd podawany domięśniowo osiąga farmakokinetyczny stan stacjonarny po trzech miesiącach. Po wielokrotnym podaniu comiesięcznych dawek leku ekspozycja farmakokinetyczna na pasyreotyd podawany domięśniowo jest w przybliżeniu proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 20 mg do 60 mg podawanych co 4 tygodnie pacjentom z akromegalią.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Klirens nerkowy ma niewielki wpływ na eliminację pasyreotydu u ludzi. W badaniu klinicznym z podaniem pojedynczej podskórnej dawki 900 µg pasyreotydu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek, zaburzenia nerek stopnia łagodnego, umiarkowanego lub ciężkiego bądź schyłkowa niewydolność nerek nie miały istotnego wpływu na całkowite stężenie pasyreotydu w osoczu. Stężenie niezwiązanej postaci pasyreotydu w osoczu (AUC_{inf,u}) uległo zwiększeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (stopnia łagodnego: 33%, umiarkowanego: 25%, ciężkiego: 99%, schyłkowa niewydolność nerek: 143%) w porównaniu z grupą kontrolną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań klinicznych z pasyreotydem podawanym domięśniowo pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby. W badaniu klinicznym z podaniem pojedynczej dawki podskórnej pasyreotydu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C wg skali Child-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby pole powierzchni pod krzywą zależności od czasu AUC zwiększyło się odpowiednio o 60% i 79%, C_{max} wzrosło o 67% i 69%, a CL/F zmniejszył się o 37% i 44%.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Wiek nie jest istotną współzmienną w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z akromegalią.

Dane demograficzne

Analiza właściwości farmakokinetycznych pasyreotydu podawanego domięśniowo (PK) w populacji (PK) sugeruje, że rasa nie ma wpływu na parametry PK. Ekspozycja PK w nieznacznym stopniu korelowała z masą ciała w badaniu z udziałem pacjentów nieotrzymujących wcześniej leczenia, jednak nie w badaniu z udziałem pacjentów bez wystarczającej kontroli nad chorobą. U kobiet z akromegalią ekspozycja była o 32% i 51% większa niż u mężczyzn odpowiednio w badaniach z pacjentami bez wcześniejszego leczenia i z pacjentami bez wystarczającej kontroli nad chorobą; te różnice w ekspozycji nie były klinicznie istotne w świetle danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań nad pasyreotydem podawanym drogą podskórną, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Ponadto, przeprowadzono badania tolerancji i toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek pasyreotydu w postaci domięśniowej. Większość efektów obserwowanych w badaniach nad toksycznością po podaniu wielokrotnym była odwracalna i przypisywano je właściwościom farmakologicznym pasyreotydu. Efekty w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie przy ekspozycji na tyle przewyższającej maksymalną ekspozycję u ludzi, że wyniki te można uznać za nieistotne klinicznie.

Pasyreotyd podawany drogą podskórną nie wpływał na płodność samców szczurów. Zgodnie z oczekiwaniami opartymi na właściwościach farmakologicznych pasyreotydu, u samic występowały zaburzenia cyklu lub brak cyklu, zmniejszona ilość ciała żółtego i miejsc wszczepienia. Obserwowano działanie toksyczne na płód u szczurów i królików w dawkach, które były toksyczne dla samicy, ale nie obserwowano działania teratogenne. W badaniach prenatalnych i w badaniach po urodzeniu prowadzonych u szczurów pasyreotyd nie wpływał na poród, ale prowadził do niewielkiego opóźnienia oddzielania się małżowiny usznej i zmniejszonej masy ciała narodzonych szczurów.

Dostępne dane na temat działania toksykologicznego u zwierząt wykazały, że pasyreotyd przenika do mleka karmiących samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50-60:40-50)

Poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50:50)

Rozpuszczalnik

Karmeloza sodowa

Mannitol

Poloksamer 188

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek: brązowawa fiolka (szkło) z gumową zatyczką (kautczuk chlorobutyłowy), zawierająca 60 mg pasyreotydu.

Rozpuszczalnik: bezbarwna ampułko-strzykawka (szkło) z zatyczką na czubku strzykawki i na tłoku (kautczuk chlorobutyłowy), zawierająca 2 ml rozpuszczalnika.

Każde opakowanie jednostkowe zawiera tackę z jednym zestawem do wstrzykiwań (jedna fiolka oraz, w odrębnym szczelnie zamkniętym przedziale, jeden łącznik fiolki i jedna bezpieczna igła do wstrzykiwań).

Każde opakowanie zbiorcze zawiera 3 pudełka bezpośrednie, z których każde zawiera tackę z jednym zestawem do wstrzykiwań (jedna fiolka oraz, w odrębnym szczelnie zamkniętym przedziale, jedna ampułko-strzykawka, jeden łącznik fiolki i jedna bezpieczna igła do wstrzykiwań).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W rekonstytucji produktu leczniczego Signifor dwa etapy mają kluczowe znaczenie. **Niewykonanie ich może spowodować, że lek nie zostanie wstrzyknięty we właściwy sposób.**

- **Zestaw do wstrzykiwań musi osiągnąć temperaturę pokojową.** Należy wyjąć zestaw do wstrzykiwań z lodówki i pozostawić go w temperaturze pokojowej na minimum 30 minut przed rekonstytucją, jednak nie na dłużej niż 24 godziny.
- Po dodaniu rozpuszczalnika **należy potrząsać fiolką z umiarkowaną siłą** przez minimum 30 sekund **aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny.**

Zestaw do wstrzykiwań zawiera:

- a Jedną fiolkę z proszkiem
- b Jedną ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem
- c Jeden łącznik fiolki do rekonstytucji produktu leczniczego
- d Jedną bezpieczną igłę do wstrzykiwań (20G x 1,5")

Należy ściśle przestrzegać podanej niżej instrukcji, aby dokonać prawidłowej rekonstytucji produktu leczniczego Signifor proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań przed wykonaniem głębokiego wstrzyknięcia domięśniowego.

Zawiesinę z produktem leczniczym Signifor należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

Produkt leczniczy Signifor powinien być podawany wyłącznie przez przeszkoloną osobę z fachowego personelu medycznego.

Aby przygotować produkt leczniczy Signifor do głębokiego wstrzyknięcia domięśniowego należy zastosować się do poniższej instrukcji:

1. Wyjąć zestaw do wstrzykiwań z produktem leczniczym Signifor z lodówki. **UWAGA: Bardzo ważne jest rozpoczęcie rekonstytucji dopiero wtedy, gdy zestaw do wstrzykiwań osiągnie temperaturę pokojową. Należy pozostawić zestaw do wstrzykiwań w temperaturze pokojowej na minimum 30 minut przed rekonstytucją, jednak nie dłużej niż 24 godziny.** Jeśli zestaw nie zostanie zużyty w ciągu 24 godzin można go z powrotem włożyć do lodówki.
2. Zdjąć z fiolki plastikową nakładkę i przemyć gumową zatyczkę wacikiem nasączonym alkoholem.
3. Zdjąć powłokę z opakowania łącznika fiolki, ale NIE wyjmować łącznika fiolki z opakowania.
4. Trzymając za opakowanie łącznika fiolki umieścić łącznik fiolki na fiolce i mocno nacisnąć w dół aż łącznik połączy się z fiolką i będzie wówczas słyszalne „kliknięcie”.
5. Zdjąć opakowanie z łącznika fiolki unosząc je do góry.
6. Zdjąć nakładkę z ampulko-strzykawki wypełnionej rozpuszczalnikiem i **nakręcić** strzykawkę na łącznik fiolki.
7. Powoli opuszczać tłok strzykawki do samego dołu, wstrzykując do fiolki cały rozpuszczalnik.
8. **UWAGA: Naciskając na tłok należy potrząsać fiolką z umiarkowaną siłą przez minimum 30 sekund**, tak by cały proszek utworzył zawiesinę. **Powtarzać umiarkowane wstrząsanie fiolką przez kolejne 30 sekund, jeśli niecały proszek utworzył zawiesinę.**
9. Obrócić fiolkę i strzykawkę dnem do góry, **powoli** odciągać tłok i pobrać całą zawartość fiolki do strzykawki.
10. Odkręcić strzykawkę od łącznika fiolki.
11. Nakręcić bezpieczną igłę na strzykawkę.
12. Zdjąć z igły nakładkę ochronną. Aby nie doszło do wytrącenia osadu można delikatnie potrząsać strzykawką dla utrzymania jednorodności zawiesiny. Delikatnie opukać strzykawkę, aby usunąć widoczne pęcherzyki, a następnie wypchnąć je ze strzykawki. Po tak wykonanej rekonstytucji produkt leczniczy Signifor jest gotowy do **natychmiastowego** podania.
13. Produkt leczniczy Signifor należy podawać wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Przygotować miejsce wstrzyknięcia przecierając je wacikiem nasączonym alkoholem. Wprowadzić całą igłę w lewy lub prawy pośladek pod kątem 90° do skóry. Powoli odciągnąć tłok, aby sprawdzić, czy nie doszło do przebicia żadnego naczynia krwionośnego (należy zmienić miejsce wkłucia, jeśli naczynie krwionośne zostało przekłute). Powoli opuszczać tłok, aż do opróżnienia strzykawki. Wyjąć igłę z miejsca wstrzyknięcia i uruchomić osłonę zabezpieczającą.
14. Uruchomić osłonę zabezpieczającą igłę za pomocą jednej z dwóch przedstawionych metod:
 - docisnąć składaną część osłony do twardej powierzchni
 - lub popchnąć palcem składaną część osłony do przodu.Po prawidłowym uruchomieniu osłony będzie słyszalne „kliknięcie”. Strzykawkę należy natychmiast wyrzucić do pojemnika na ostre odpady.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/753/016
EU/1/12/753/017

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 kwietnia 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norymberga
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowanego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnionym w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Signifor 0,3 mg roztwór do wstrzykiwań
pasyreotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,3 mg pasyreotydu (w postaci diasparginianu pasyreotydu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: mannitol, kwas winowy, sodu wodorotlenek, wodę do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

6 ampulek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/753/001 6 ampulek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Signifor 0,3 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Signifor 0,3 mg roztwór do wstrzykiwań
pasyreotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,3 mg pasyreotydu (w postaci diasparaginianu pasyreotydu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: mannitol, kwas winowy, sodu wodorotlenek, wodę do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

6 ampulek. Element opakowania zbiorczego. Produkt nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Signifor 0,3 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Signifor 0,3 mg roztwór do wstrzykiwań
pasyreotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,3 mg pasyreotydu (w postaci diasparaginianu pasyreotydu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: mannitol, kwas winowy, sodu wodorotlenek, wodę do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 18 (3 opakowania po 6) ampulek.

Opakowanie zbiorcze: 30 (5 opakowań po 6) ampulek.

Opakowanie zbiorcze: 60 (10 opakowań po 6) ampulek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Signifor 0,3 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Signifor 0,3 mg płyn do wstrzykiwań
pasyreotyd
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Signifor 0,6 mg roztwór do wstrzykiwań
pasyreotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,6 mg pasyreotydu (w postaci diasparginianu pasyreotydu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: mannitol, kwas winowy, sodu wodorotlenek, wodę do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

6 ampulek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/753/005 6 ampulek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Signifor 0,6 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Signifor 0,6 mg roztwór do wstrzykiwań
pasyreotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,6 mg pasyreotydu (w postaci diasparaginianu pasyreotydu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: mannitol, kwas winowy, sodu wodorotlenek, wodę do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

6 ampulek. Element opakowania zbiorczego. Produkt nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Signifor 0,6 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Signifor 0,6 mg roztwór do wstrzykiwań
pasyreotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,6 mg pasyreotydu (w postaci diasparaginianu pasyreotydu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: mannitol, kwas winowy, sodu wodorotlenek, wodę do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 18 (3 opakowania po 6) ampulek.

Opakowanie zbiorcze: 30 (5 opakowań po 6) ampulek.

Opakowanie zbiorcze: 60 (10 opakowań po 6) ampulek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Signifor 0,6 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Signifor 0,6 mg płyn do wstrzykiwań
pasyreotyd
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Signifor 0,9 mg roztwór do wstrzykiwań
pasyreotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,9 mg pasyreotydu (w postaci diasparginianu pasyreotydu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: mannitol, kwas winowy, sodu wodorotlenek, wodę do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

6 ampulek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/753/009 6 ampulek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Signifor 0,9 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Signifor 0,9 mg roztwór do wstrzykiwań
pasyreotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,9 mg pasyreotydu (w postaci diasparaginianu pasyreotydu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: mannitol, kwas winowy, sodu wodorotlenek, wodę do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

6 ampulek. Element opakowania zbiorczego. Produkt nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Signifor 0,9 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Signifor 0,9 mg roztwór do wstrzykiwań
pasyreotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,9 mg pasyreotydu (w postaci diasparaginianu pasyreotydu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: mannitol, kwas winowy, sodu wodorotlenek, wodę do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 18 (3 opakowania po 6) ampulek.

Opakowanie zbiorcze: 30 (5 opakowań po 6) ampulek.

Opakowanie zbiorcze: 60 (10 opakowań po 6) ampulek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Signifor 0,9 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Signifor 0,9 mg płyn do wstrzykiwań
pasyreotyd
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE KARTONOWE W OPAKOWANIU JEDNOSTKOWYM****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Signifor 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
pasyreotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 20 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także:

Proszek: poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50-60:40-50), poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50:50).

Rozpuszczalnik: karmelozę sodową, mannitol, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem

1 ampułko-strzykawka z 2 ml rozpuszczalnika

1 bezpieczna igła

1 łącznik fiolki

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie domięśniowe.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/753/013

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Signifor 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Signifor 20 mg proszek do wstrzykiwań
pasyreotyd
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

20 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik dla produktu leczniczego Signifor

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE KARTONOWE W OPAKOWANIU JEDNOSTKOWYM****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Signifor 40 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
pasyreotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 40 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także:

Proszek: poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50-60:40-50), poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50:50).

Rozpuszczalnik: karmelozę sodową, mannitol, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem

1 ampułko-strzykawka z 2 ml rozpuszczalnika

1 bezpieczna igła

1 łącznik fiolki

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie domięśniowe.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/753/014

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Signifor 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Signifor 40 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
pasyreotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 40 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także:

Proszek: poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50-60:40-50), poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50:50).

Rozpuszczalnik: karmeloza sodowa, mannitol, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem + 1 ampułko-strzykawka z 2 ml rozpuszczalnika + 1 bezpieczna igła + 1 łącznik fiolki.

Element opakowania zbiorczego. Produkt nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie domięśniowe.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/753/015

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 kartonowe opakowania
bezpośrednie

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Signifor 40 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Signifor 40 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
pasyreotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 40 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także:

Proszek: poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50-60:40-50), poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50:50).

Rozpuszczalnik: karmeloza sodowa, mannitol, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 3 opakowania po 1 zestawie do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie domięśniowe.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/753/015

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 kartonowe opakowania bezpośrednie

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Signifor 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Signifor 40 mg proszek do wstrzykiwań
pasyreotyd
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

40 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik dla produktu leczniczego Signifor

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE KARTONOWE W OPAKOWANIU JEDNOSTKOWYM****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Signifor 60 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
pasyreotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 60 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także:

Proszek: poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50-60:40-50), poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50:50).

Rozpuszczalnik: karmelozę sodową, mannitol, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem

1 ampułko-strzykawka z 2 ml rozpuszczalnika

1 bezpieczna igła

1 łącznik fiolki

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie domięśniowe.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/753/016

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Signifor 60 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONOWE OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Signifor 60 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
pasyreotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jednak fiolka zawiera 60 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także:

Proszek: poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50-60:40-50), poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50:50).

Rozpuszczalnik: karmeloza sodowa, mannitol, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem + 1 ampułko-strzykawka z 2 ml rozpuszczalnika + 1 bezpieczna igła + 1 łącznik
fiolki.

Element opakowania zbiorczego. Produkt nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie domięśniowe.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/753/017

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 kartonowe opakowania
bezpośrednie

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Signifor 60 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Signifor 60 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
pasyreotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 60 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także:

Proszek: poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50-60:40-50), poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50:50).

Rozpuszczalnik: karmeloza sodowa, mannitol, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 3 opakowania po 1 zestawie do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie domięśniowe.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/753/017

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 kartonowe opakowania bezpośrednie

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Signifor 60 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Signifor 60 mg proszek do wstrzykiwań
pasyreotyd
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

60 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik dla produktu leczniczego Signifor

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Signifor 0,3 mg roztwór do wstrzykiwań
Signifor 0,6 mg roztwór do wstrzykiwań
Signifor 0,9 mg roztwór do wstrzykiwań
pasyreotyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Signifor i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Signifor
3. Jak stosować lek Signifor
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Signifor
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Signifor i w jakim celu się go stosuje

Signifor jest lekiem zawierającym substancję czynną pasyreotyd. Jest on stosowany w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

Przyczyną choroby Cushinga jest powiększenie przysadki mózgowej (gruczołu leżącego u podstawy mózgu) nazywane gruczolakiem przysadki. W związku z tym, organizm produkuje nadmiar hormonu adenokortykotropowego (ACTH), co z kolei prowadzi do wytwarzania zbyt dużych ilości innego hormonu o nazwie kortyzol.

Organizm człowieka wytwarza substancję o nazwie somatostatyna, która blokuje wytwarzanie pewnych hormonów, m.in. ACTH. Pasyreotyd działa w sposób podobny do somatostatyny. Lek Signifor może tym samym blokować wytwarzanie ACTH, pomagając kontrolować wytwarzanie nadmiaru kortyzolu oraz łagodzić objawy choroby Cushinga.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania leku Signifor lub powodu, dla którego lek ten został przepisany, należy skontaktować się z lekarzem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Signifor

Kiedy nie stosować leku Signifor

- jeśli pacjent ma uczulenie na pasyreotyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma ciężką chorobę wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Signifor należy powiedzieć lekarzowi o występowaniu obecnie lub kiedykolwiek w przeszłości:

- zaburzeń stężenia cukru we krwi, czyli stężenia zbyt dużego (jak w cukrzycy) lub za małego (hipoglikemia);
- chorób serca takich jak zawał serca przeżyty w ostatnim czasie, zastoinowa niewydolność serca (rodzaj choroby serca, w której serce nie może wypompuwać wystarczającej ilości krwi do naczyń organizmu) lub nagły bądź uciskający ból w klatce piersiowej (zazwyczaj odczuwany jako ucisk, uczucie ciężkości, zaciskanie, uciskanie lub ból obejmujący klatkę piersiową);
- zaburzenia rytmu serca, takie jak nieregularny rytm lub odbiegające od normy sygnały elektryczne nazywane „wydłużeniem odstępu QT” lub „wydłużeniem QT”;
- małe stężenie potasu lub magnezu we krwi;
- kamienie żółciowe.

Podczas leczenia lekiem Signifor

- Signifor kontroluje wytwarzanie nadmiaru kortyzolu. Kontrola może być nadmierna i pacjent może doświadczać objawów związanych z brakiem kortyzolu, takich jak skrajne osłabienie, zmęczenie, spadek masy ciała, nudności, wymioty lub niskie ciśnienie krwi. W przypadku wystąpienia wymienionych objawów należy natychmiast poinformować o tym lekarza.
- Signifor może prowadzić do zwiększenia stężenia cukru we krwi. Lekarz może zalecić monitorowanie stężenia cukru we krwi oraz rozpocząć leczenie lub dostosować lek przeciwcukrzycowy.
- Signifor może spowalniać pracę serca. Lekarz może zlecić monitorowanie częstości akcji serca z użyciem urządzenia, które mierzy aktywność elektryczną serca (EKG, elektrokardiogram). Jeżeli pacjent zażywa leki stosowane w leczeniu chorób serca, lekarz może odpowiednio zmienić ich dawkę.
- Lekarz może również zlecić okresowe badanie pęcherzyka żółciowego, enzymów wątrobowych oraz hormonów przysadki, ponieważ ten lek może wpływać na wszystkie te narządy.

Dzieci i młodzież

Leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ brak jest danych na temat stosowania leku w tej grupie wiekowej.

Lek Signifor a inne leki

Signifor może wpływać na działanie innych leków. U pacjentów stosujących inne leki jednocześnie z lekiem Signifor (w tym leki dostępne bez recepty), lekarz może dokładniej kontrolować stan serca bądź zmienić dawkowanie leku Signifor lub innych leków. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Zwłaszcza należy powiedzieć lekarzowi o stosowaniu:

- leków w leczeniu nieregularnego rytmu serca, takich jak leki zawierające dizopiramid, prokainamid, chinidyna, sotalol, dofetylid, ibutyliid, amiodaron lub dronedaron;
- leków w leczeniu zakażeń bakteryjnych (doustnych: klarytromycyna, moksyflokscyna; we wstrzyknięciach: erytromycyna, pentamidyna);
- leków w leczeniu zakażeń grzybiczych (ketokonazol, z wyjątkiem szamponów);
- lekach stosowanych w leczeniu pewnych zaburzeń psychicznych (chlorpromazyna, tiorydazyna, flufenazyna, pimozyd, haloperydol, tiapryd, amisulpryd, sertyndol, metadon);

- leków w leczeniu kataru siennego i innych uczuleń (terfenadyna, astemizol, mizolastyna);
- leków stosowanych w profilaktyce lub leczeniu malarii (chlorochina, halofantryna, lumefantryna);
- leków kontrolujących ciśnienie krwi, takich jak:
 - leki beta-adrenolityczne (metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol)
 - blokery kanałów wapniowych (beprydil, werapamil, diltiazem)
 - inhibitory cholinesterazy (rywastygmina, fizostygmina);
- leków kontrolujących równowagę elektrolitową (potas, magnez) organizmu.

Szczególnie trzeba powiedzieć o przyjmowaniu któregośkolwiek z następujących leków:

- cyklosporyny (stosowanej w przeszczepieniach narządów w celu zmniejszenia aktywności układu immunologicznego);
- leków stosowanych w leczeniu zbyt dużego (jak w cukrzycy) lub za małego (hipoglikemia) stężenia cukru we krwi, takich jak:
 - insulina;
 - metformina, liraglutyd, wildagliptyna, nateglinid (leki przeciwcukrzycowe).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

- Leku Signifor nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne. Ważne jest, by pacjentka poinformowała lekarza, jeśli jest w ciąży, podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje ciążę. Lekarz omówi z pacjentką możliwość stosowania leku Signifor w okresie ciąży.
- W czasie przyjmowania leku Signifor nie należy karmić piersią. Nie wiadomo, czy lek Signifor przenika do mleka kobiet karmiących piersią.
- Pacjentki aktywne seksualnie powinny podczas leczenia stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Przed przyjęciem tego leku należy zapytać lekarza prowadzącego o potrzebę stosowania antykoncepcji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Signifor może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ niektóre działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas stosowania leku Signifor, takie jak ból głowy i zmęczenie, mogą zmniejszać zdolność bezpiecznego prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Signifor

Signifor zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Signifor

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Ten lek jest dostępny w ampułce, tj. małym, szklanym pojemniku.

Jaką dawkę leku Signifor stosować

Zalecana dawka to jedna ampułka z lekiem Signifor 0,6 mg dwa razy na dobę. Stosowanie leku Signifor o tej samej porze każdego dnia pomoże zapamiętać porę jego przyjmowania. Po rozpoczęciu leczenia lekarz może również zdecydować o zwiększeniu dawki do jednej ampułki z lekiem Signifor 0,9 mg dwa razy na dobę.

Jeśli wystąpią działania niepożądane, lekarz może czasowo zmniejszyć dawkę o 0,3 mg na wstrzyknięcie.

Jeśli przed rozpoczęciem leczenia lekiem Signifor u pacjenta występuje choroba wątroby, lekarz może zdecydować o rozpoczęciu leczenia od dawki wynoszącej jedną ampulkę leku Signifor 0,3 mg dwa razy na dobę.

Signifor jest dostępny w ampulkach o różnych dawkach (0,3 mg, 0,6 mg i 0,9 mg), umożliwiającym otrzymanie dawki przepisanej przez lekarza.

Lekarz będzie regularnie sprawdzał skuteczność leczenia i określi, jaka dawka jest najlepsza dla pacjenta.

Jak stosować lek Signifor

Lekarz lub pielęgniarka poinformują pacjenta o sposobie samodzielnego wstrzykiwania leku Signifor. Należy przeczytać informacje zawarte w ostatniej części ulotki. W razie pytań należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

Signifor jest przeznaczony do stosowania podskórnego. Oznacza to, że jest wstrzykiwany za pomocą krótkiej igły do tkanki tłuszczowej tuż pod skórą. Uda i brzuch to dobre miejsca do wykonywania wstrzyknięć podskórnych. Należy unikać bolesności i podrażnień skóry poprzez wybór różnych miejsc do każdego zastrzyku. Należy również unikać wstrzykiwania w miejsca bolesne lub takie, w których skóra jest podrażniona.

Nie należy stosować leku Signifor, jeśli roztwór nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki. Roztwór nie powinien zawierać widocznych cząstek, powinien być przezroczysty i bezbarwny.

Jak długo stosować lek Signifor

Lek Signifor należy stosować tak długo, jak długo lekarz uważa, że pacjent powinien go przyjmować.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Signifor

W przypadku przypadkowego przyjęcia dawki leku Signifor większej niż zalecana przez lekarza należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Signifor

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki leku Signifor. W przypadku pominięcia zastrzyku z dawką leku Signifor należy wstrzyknąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze.

Przerwanie stosowania leku Signifor

W przypadku przerwania leczenia lekiem Signifor stężenie kortyzolu może znowu wzrosnąć, a objawy mogą powrócić. Tym samym nie należy przerywać leczenia lekiem Signifor dopóki lekarz nie podejmie takiej decyzji.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi któreś z poniższych:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Zmiany w stężeniu cukru we krwi. Pacjent może doświadczać uczucia nadmiernego pragnienia, wydalania dużej ilości moczu, zwiększonego apetytu, któremu towarzyszy spadek masy ciała, zmęczenia.
- Kamienie żółciowe. Pacjent może doświadczyć nagłego bólu pleców lub bólu po prawej stronie jamy brzusznej.
- Skrajne zmęczenie.

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Niskie stężenie kortyzolu. Pacjent może doświadczać skrajnego osłabienia, zmęczenia, spadku masy ciała, nudności, wymiotów i niskiego ciśnienia tętniczego krwi.
- Spowolniona praca serca.
- Niskie ciśnienie tętnicze krwi. Mogą wystąpić zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, zawroty głowy lub omdlenie podczas wstawania.

Inne działania niepożądane leku Signifor mogą obejmować:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Biegunka
- Nudności
- Ból brzucha
- Ból w miejscu wstrzyknięcia

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Wydłużenie odstępu QT (nieprawidłowy sygnał elektryczny serca, widoczny w badaniach)
- Utrata apetytu
- Wymioty
- Bóle głowy
- Wypadanie włosów
- Swędzenie (świąd)
- Bóle mięśni
- Bóle stawów
- Wyniki prób wątrobowych odbiegające od normy
- Wyniki testów czynności trzustki odbiegające od normy
- Nieprawidłowe właściwości krzepnięcia krwi

Niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów)

- Mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Signifor

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie ampułki i pudełka po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Signifor

- Substancją czynną jest pasyreotyd.
Signifor 0,3 mg: Jedna ampłka z 1 ml roztworu zawiera 0,3 mg pasyreotydu (w postaci diasparaginianu pasyreotydu).
Signifor 0,6 mg: Jedna ampłka z 1 ml roztworu zawiera 0,6 mg pasyreotydu (w postaci diasparaginianu pasyreotydu).
Signifor 0,9 mg: Jedna ampłka z 1 ml roztworu zawiera 0,9 mg pasyreotydu (w postaci diasparaginianu pasyreotydu).
- Pozostałe składniki to mannitol, kwas winowy, wodorotlenek sodu i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Signifor i co zawiera opakowanie

Signifor roztwór do wstrzykiwań jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem w ampułce. Każda ampłka zawiera 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Signifor jest dostępny w opakowaniach po 6 ampulek lub w opakowaniach zbiorczych zawierających 18 (3 opakowania po 6), 30 (5 opakowań po 6) lub 60 (10 opakowań po 6) ampulek.

Nie wszystkie wielkości dawek i opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norymberga
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU SIGNIFOR ROTWÓR DO WSTRZYKIWAŃ

Ten lek jest dostępny w ampułce, tj. małym, szklanym pojemniku. Signifor należy podawać za pomocą jałowych, jednorazowych strzykawek i igieł do wstrzykiwań.

Lekarz lub pielęgniarka poinformują pacjenta o tym, jak używać leku Signifor w ampułkach. Jednak przed zastosowaniem ampułki, należy zapoznać się z informacjami podanymi poniżej. W razie wątpliwości jak samodzielnie wykonać zastrzyk lub w razie pytań, należy zwrócić się o pomoc do lekarza lub pielęgniarki.

Wstrzyknięcie można wykonać z użyciem dwóch różnych igieł do pobrania i wstrzyknięcia roztworu, albo jedną krótką cienką igłą do wykonania obydwu czynności. Zgodnie z lokalną praktyką kliniczną, lekarz lub pielęgniarka wyjaśni pacjentowi, którą metodę należy zastosować. Należy postępować zgodnie z ich instrukcjami.

Ampułki z lekiem Signifor należy przechowywać zgodnie z warunkami przechowywania podanymi na pudełku.

Ważne informacje na temat bezpieczeństwa

Uwaga: Ampułki przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Potrzebne materiały

Aby samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku, potrzebne będą:

1. Jedna ampułka z lekiem Signifor
2. Gaziki nasączone alkoholem lub podobne materiały
3. Jedna jałowa strzykawka
4. Jedna długa gruba tępą jałową igłą do pobrania roztworu (lekarz lub pielęgniarka poinformuje pacjenta, jeśli jej zastosowanie jest potrzebne)
5. Jedna krótka dopasowana jałowa igła
6. Pojemnik na ostre odpady lub inny zamykany pojemnik o sztywnych ścianach

Miejsce wstrzyknięcia

Miejsce wstrzyknięcia to miejsce, w które zostanie podany zastrzyk. Lek Signifor przeznaczony jest do stosowania podskórnego. Oznacza to, że jest wstrzykiwany za pomocą krótkiej igły do tkanki tłuszczowej tuż pod skórą. Uda i brzuch to dobre miejsca do wstrzykiwań podskórnych. Należy unikać bólesności i podrażnień skóry poprzez wybór różnych miejsc do każdego zastrzyku. Należy również unikać wstrzykiwania leku w miejsca bolesne lub takie, w których skóra jest podrażniona.

Przygotowanie do wstrzyknięcia leku

Gdy pacjent jest gotowy do samodzielnego wykonania wstrzyknięcia, należy postępować dokładnie według podanych niżej wskazówek:

- Dokładnie umyć ręce wodą i mydłem.
- Do każdego wstrzyknięcia należy używać nowych igieł i strzykawek, przeznaczonych do jednorazowego użytku. Należy używać strzykawek i igieł tylko jeden raz. **Nigdy** nie należy korzystać ze wspólnej igły lub strzykawki używanych przez inne osoby.
- Wyjąć ampułkę z pudełka.
- Sprawdzić ampułkę. **NIE UŻYWAĆ**, jeśli ampułka jest stłuczona lub zawarty w niej płyn wygląda na mętny lub zawiera cząsteczki. We wszystkich tych przypadkach całe pudełko należy zwrócić do apteki.

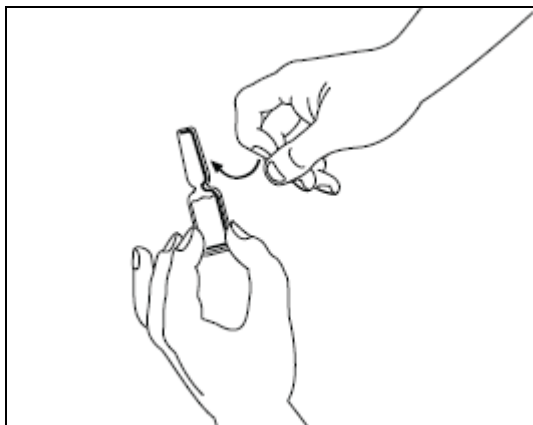
Aby zmniejszyć miejscowe uczucie dyskomfortu, zaleca się, by przed podaniem roztwór osiągnął temperaturę pokojową.

Ampułki należy otwierać tuż przed podaniem, a wszelkie nieużyte pozostałości leku należy wyrzucić.

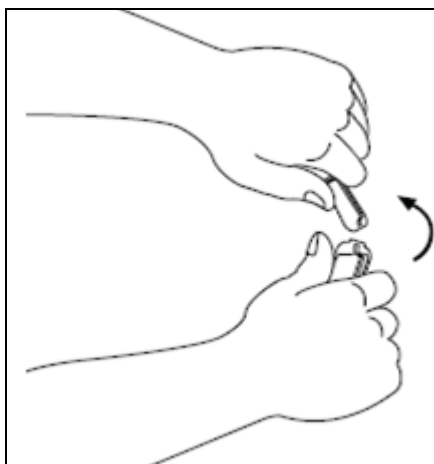
Sprawdzić datę ważności i dawkę

Sprawdzić datę ważności podaną na etykiecie ampułki (po „EXP”) oraz sprawdzić, że ampulka zawiera dawkę przepisaną przez lekarza.

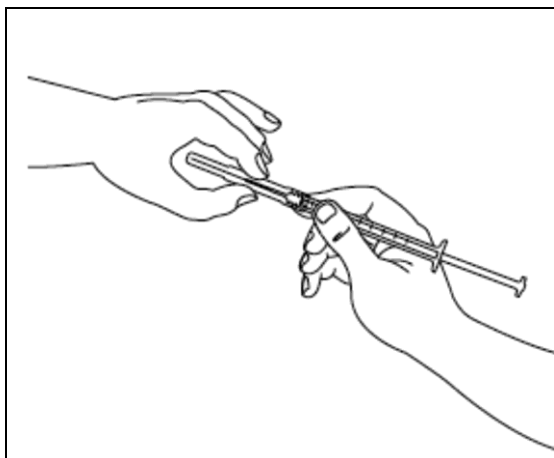
NIE UŻYWAĆ, jeśli minął termin ważności leku lub jeśli dawka jest nieprawidłowa. W obu przypadkach całe pudełko należy zwrócić do apteki.

Jak wstrzykiwać lek Signifor**Krok 1:**

Lek Signifor roztwór do wstrzykiwań znajduje się w ampulce z odłamywaną szyjką. Miejsce odłamania zostało oznaczone kolorową kropką na górnej części ampulki. Opukać ampulkę palcem, aby upewnić się, że nie ma płynu w jej górnej części.

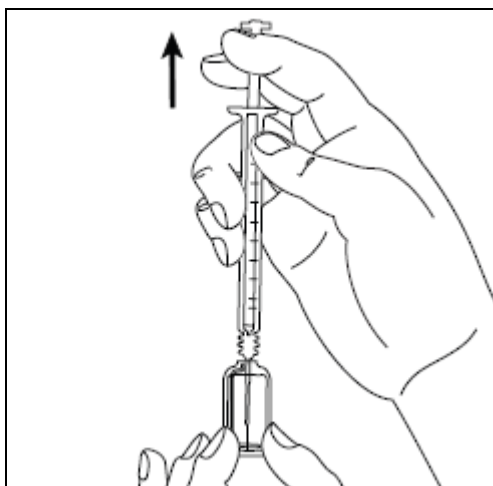
**Krok 2:**

Zalecany sposób postępowania: trzymając ampulkę pionowo obrócić ją tak, by kolorowa kropka na szyjce znajdowała się po przeciwnej stronie niż osoba trzymająca ampulkę. Trzymać podstawę ampulki jedną ręką. Kciuki ułożyć razem, jeden powyżej, a drugi poniżej szyjki, a następnie odłamać górną część ampulki w oznaczonym miejscu. Po otwarciu ampulki, postawić ją pionowo na czystej, płaskiej powierzchni.

**Krok 3:**

Wziąć jałową strzykawkę i dołączyć do niej igłę. Jeśli poinformowano pacjenta, aby użyć dwóch igieł, należy użyć długiej grubej tępej igły do wykonania tego kroku.

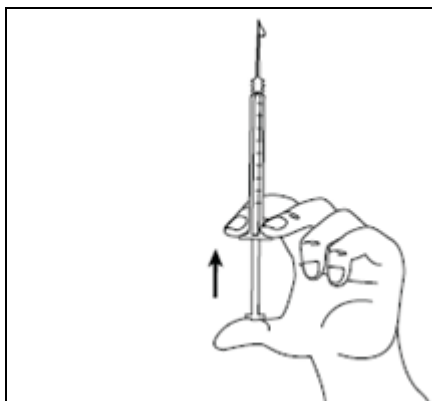
Przed przystąpieniem do kroku 4, przetrzeć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.



Krok 4:

Zdjąć osłonkę z igły. Wsunąć igłę do ampułki i odciągnąć tłok strzykawki, aby pobrać całą zawartość ampułki do strzykawki.

Jeśli poinformowano pacjenta, aby użyć dwóch igieł, należy teraz zamienić długą igłę na krótką.

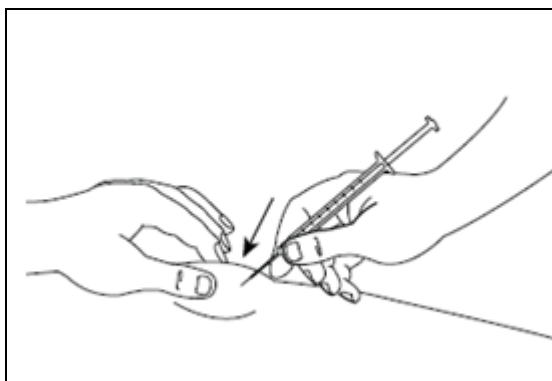


Krok 5:

Trzymać strzykawkę jedną ręką pomiędzy dwoma palcami, z kciukiem opartym na tłoku strzykawki.

Opukać strzykawkę palcem, aby pozbyć się pęcherzyków powietrza. Upewnić się, że w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza przyciskając tłok aż do chwili, gdy na końcu igły pojawi się pierwsza kropla roztworu.

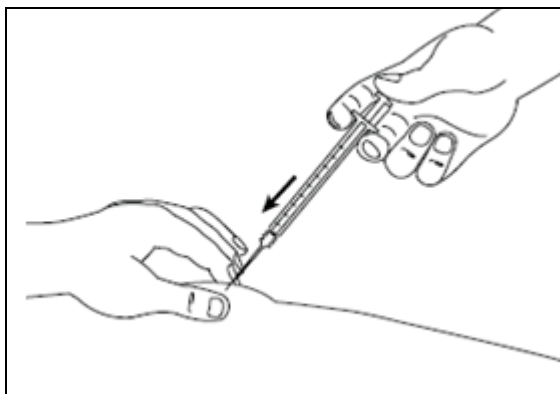
Należy uważać, by niczego nie dotknąć igłą. Teraz wszystko jest przygotowane do wykonania zastrzyku.



Krok 6:

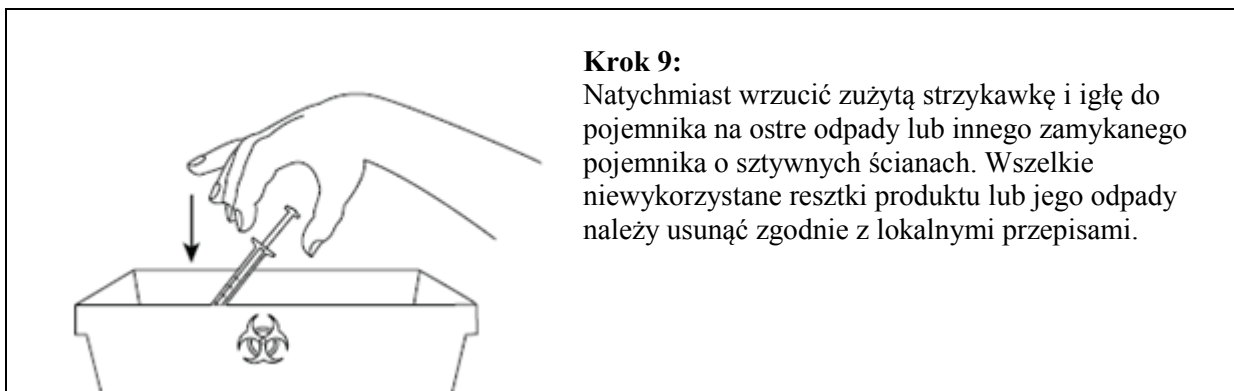
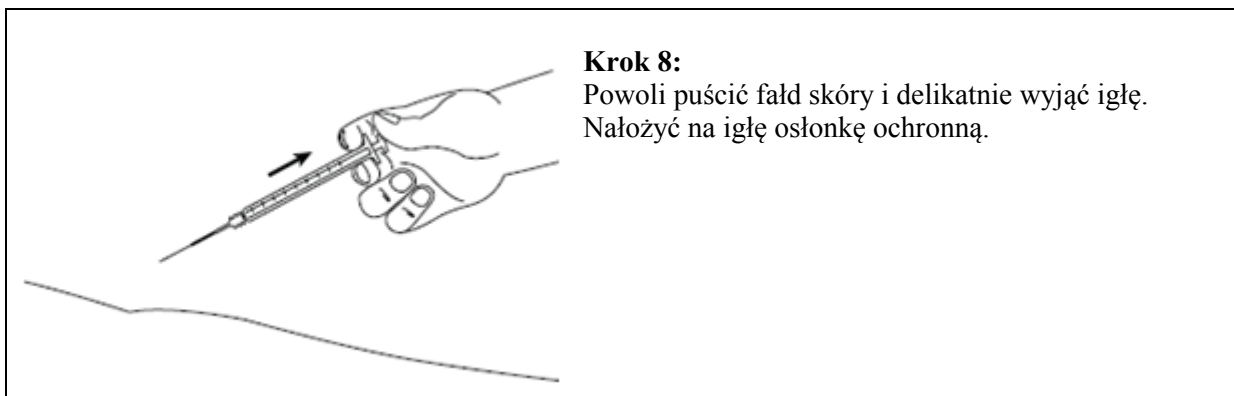
Delikatnie chwycić skórę w miejscu wstrzyknięcia pomiędzy palce dłoni i, trzymając igłę pod kątem około 45 stopni (jak pokazano na rysunku) wkuć ją w wybrane miejsce podania leku.

Delikatnie odciągnąć tłok upewniając się, że nie doszło do przebicia naczynia krwionośnego. Jeśli w strzykawce pojawi się krew, najpierw wyjąć igłę ze skóry, następnie zamienić krótką igłę na nową i wkuć ją w inne miejsce.



Krok 7:

Nadal trzymając skórę w miejscu wstrzyknięcia między palcami dłoni powoli nacisnąć tłok do momentu, w którym nie da się go przesunąć dalej, tak, aby cały roztwór został wstrzyknięty. Należy przytrzymać tłok wciśnięty do końca strzykawki przez 5 sekund.



Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Signifor 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Signifor 40 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Signifor 60 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
pasyreotyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Signifor i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Signifor
3. Jak stosować lek Signifor
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Signifor
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Signifor i w jakim celu się go stosuje

Signifor jest lekiem zawierającym substancję czynną pasyreotyd. Jest on stosowany w leczeniu akromegalii u dorosłych pacjentów.

Przyczyną akromegalii jest rodzaj guza zwanego gruczolakiem przysadki, który rozwija się w przysadce mózgowej (u podstawy mózgu). Obecność gruczolaka powoduje, że organizm produkuje nadmiar hormonów kontrolujących wzrost tkanek, narządów i kości, co skutkuje zwiększeniem rozmiaru kości i tkanek, zwłaszcza dłoni i stóp.

Lek Signifor zmniejsza wytwarzanie tych hormonów, a także może zmniejszyć wielkość gruczolaka. W wyniku tego działania następuje złagodzenie objawów akromegalii, do których należy ból głowy, nadmierne pocenie się, drętwienie dłoni i stóp, zmęczenie oraz bóle stawów.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania leku Signifor lub powodu, dla którego lek ten został przepisany, należy skontaktować się z lekarzem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Signifor

Kiedy nie stosować leku Signifor

- jeśli pacjent ma uczulenie na pasyreotyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma ciężką chorobę wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Signifor należy powiedzieć lekarzowi o występowaniu obecnie lub kiedykolwiek w przeszłości:

- zaburzeń stężenia cukru we krwi, czyli stężenia zbyt dużego (jak w cukrzycy) lub za małego (hipoglikemia);
- chorób serca takich jak zawał serca przebyty w ostatnim czasie, zastoinowa niewydolność serca (rodzaj choroby serca, w której serce nie może wypompuwać wystarczającej ilości krwi do naczyń organizmu) lub nagły bądź uciskający ból w klatce piersiowej (zazwyczaj odczuwany jako ucisk, uczucie ciężkości, zaciskanie, uciskanie lub ból obejmujący klatkę piersiową);
- zaburzenia rytmu serca, takie jak nieregularny rytm lub odbiegające od normy sygnały elektryczne nazywane „wydłużeniem odstępu QT” lub „wydłużeniem QT”;
- małe stężenie potasu lub magnezu we krwi;
- kamienie żółciowe;
- lub jeśli pacjent obecnie przyjmuje leki przeciwkrzepliwe (leki stosowane w celu zmniejszenia krzepnięcia krwi), lekarz będzie kontrolował parametry krzepnięcia krwi u pacjenta i może dostosować dawkę leku przeciwkrzepliwego.

Podczas leczenia lekiem Signifor:

- Signifor może prowadzić do zwiększenia stężenia cukru we krwi. Lekarz może zalecić monitorowanie stężenia cukru we krwi oraz rozpocząć leczenie lub dostosować lek przeciwcukrzycowy.
- Signifor kontroluje wytwarzanie nadmiaru kortyzolu. Kontrola może być nadmierna i pacjent może doświadczać objawów związanych z brakiem kortyzolu, takich jak skrajne osłabienie, zmęczenie, spadek masy ciała, nudności, wymioty lub niskie ciśnienie krwi. W przypadku wystąpienia wymienionych objawów należy natychmiast poinformować o tym lekarza.
- Signifor może spowalniać pracę serca. Lekarz może zlecić monitorowanie częstości akcji serca z użyciem urządzenia, które mierzy aktywność elektryczną serca (EKG, elektrokardiogram). Jeżeli pacjent zażywa leki stosowane w leczeniu chorób serca, lekarz może odpowiednio zmienić ich dawkę.
- Lekarz może również zlecić okresowe badanie pęcherzyka żółciowego, enzymów wątrobowych oraz hormonów przysadki, ponieważ ten lek może wpływać na wszystkie te narządy.

Dzieci i młodzież

Leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ brak jest danych na temat stosowania leku w tej grupie wiekowej.

Lek Signifor a inne leki

Signifor może wpływać na działanie innych leków. U pacjentów stosujących inne leki jednocześnie z lekiem Signifor (w tym leki dostępne bez recepty), lekarz może dokładniej kontrolować stan serca bądź zmienić dawkowanie leku Signifor lub innych leków. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Zwłaszcza należy powiedzieć lekarzowi o stosowaniu:

- leków używanych w przeszczepieniach narządów, w celu zmniejszenia aktywności układu odpornościowego (cyklosporyny);
- leków używanych w leczeniu zbyt dużego (jak w cukrzycy) lub zbyt małego (jak w hipoglikemii) stężenia cukru we krwi, takich jak:
 - insulina
 - metformina, liraglutyd, wildagliptyna, nateglinid (leki przeciwcukrzycowe);
- leków w leczeniu nieregularnego rytmu serca, takich jak leki zawierające dizopiramid, prokainamid, chinidyna, sotalol, dofetylid, ibutylid, amiodaron lub dronedaron;

- leków w leczeniu zakażeń bakteryjnych (doustnych: klarytromycyna, moksyflokscyna; we wstrzyknięciach: erytromycyna, pentamidyna);
- leków w leczeniu zakażeń grzybiczych (ketokonazol, z wyjątkiem szamponów);
- lekach stosowanych w leczeniu pewnych zaburzeń psychicznych (chlorpromazyna, tiorydazyna, flufenazyna, pimozyd, haloperydol, tiapryd, amisulpryd, sertyndol, metadon);
- leków w leczeniu kataru siennego i innych uczuleń (terfenadyna, astemizol, mizolastyna);
- leków stosowanych w profilaktyce lub leczeniu malarii (chlorochina, halofantryna, lumefantryna);
- leków kontrolujących ciśnienie krwi, takich jak:
 - leki beta-adrenolityczne (metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol)
 - blokery kanałów wapniowych (beprydil, werapamil, diltiazem)
 - inhibitory cholinesterazy (rywastygmina, fizostygmina);
- leków kontrolujących równowagę elektrolitową (potas, magnez) organizmu.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

- Leku Signifor nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne. W ciąży lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.
- Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna zwrócić się o poradę do lekarza przed przyjęciem tego leku, ponieważ nie wiadomo, czy lek Signifor przenika do mleka kobiet karmiących piersią.
- Pacjentki aktywne seksualnie powinny podczas leczenia stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Przed przyjęciem tego leku należy zapytać lekarza prowadzącego o potrzebę stosowania antykoncepcji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Signifor może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ niektóre działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas stosowania leku Signifor, takie jak ból głowy i zmęczenie, mogą zmniejszać zdolność bezpiecznego prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Signifor

Signifor zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Signifor

Ten lek będzie podawany pacjentowi przez przeszkolony fachowy personel medyczny.

Jaką dawkę leku Signifor stosować

Zalecana dawka leku Signifor to 40 mg co 4 tygodnie. Po rozpoczęciu leczenia lekarz może dokonać ponownej oceny przyjmowanej dawki. Może to oznaczać pomiar stężenia hormonu wzrostu lub innych hormonów we krwi.

W zależności od wyników i samopoczucia pacjenta dawka leku Signifor może wymagać zmiany. Dawka podawana w każdym wstrzyknięciu może być zmniejszona do 20 mg lub, jeśli leczenie nie jest w pełni skuteczne, lekarz może zwiększyć dawkę leku do 60 mg.

Jeśli przed rozpoczęciem leczenia lekiem Signifor u pacjenta występuje choroba wątroby, lekarz może zdecydować o rozpoczęciu leczenia od dawki wynoszącej 20 mg.

Lekarz będzie regularnie sprawdzał skuteczność leczenia i określi, jaka dawka jest najlepsza dla pacjenta.

Jak stosować lek Signifor

Lek Signifor będzie wstrzykiwany przez lekarza lub pielęgniarkę. W razie pytań, należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

Lek Signifor jest przeznaczony do podawania domięśniowego. Oznacza to, że jest on wstrzykiwany za pomocą igły w mięśnie pośladkowe.

Jak długo stosować lek Signifor

Jest to leczenie długotrwałe, które może potrwać kilka lat. Lekarz będzie regularnie monitorował stan pacjenta, aby sprawdzić, czy leczenie przynosi pożądany skutek. Leczenie lekiem Signifor należy kontynuować tak długo, jak długo lekarz uzna to za konieczne.

Przerwanie stosowania leku Signifor

W przypadku przerwania leczenia lekiem Signifor objawy mogą nawrócić. Tym samym nie należy przerywać stosowania leku Signifor bez zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi któreś z poniższych:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Duże stężenie cukru we krwi. Pacjent może doświadczać uczucia nadmiernego pragnienia, wydalania dużej ilości moczu, zwiększonego apetytu, któremu towarzyszy spadek masy ciała, zmęczenia.
- Kamienie żółciowe. Pacjent może doświadczyć nagłego bólu pleców lub bólu po prawej stronie jamy brzusznej.

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Niskie stężenie kortyzolu. Pacjent może doświadczać skrajnego osłabienia, zmęczenia, spadku masy ciała, nudności, wymiotów i niskiego ciśnienia tętniczego krwi.
- Spowolniona praca serca.
- Wydłużenie odstępu QT (nieprawidłowy sygnał elektryczny serca, widoczny w badaniach).

Inne działania niepożądane leku Signifor mogą obejmować:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Biegunka

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Bóle brzucha
- Zmęczenie, uczucie zmęczenia, bladość skóry (objawy małej liczby krwinek czerwonych)
- Bóle głowy
- Wzdęcia
- Nudności
- Zawroty głowy
- Ból, dyskomfort, świąd i opuchnięcie w miejscu wstrzyknięcia
- Zmiana w wynikach prób czynnościowych wątroby
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi (objawy dużego stężenia fosfokinazy kreatynowej, hemoglobiny glikowanej, aminotransferazy alaninowej we krwi)
- Łysienie

Niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów)

- Zmiana w wynikach badań czynności trzustki we krwi (amylaza)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Signifor

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku kartonowym, fiolce i ampułko-strzykawce po „Termin ważności”/„EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Signifor

- Substancją czynną jest pasyreotyd.
Signifor 20 mg: każda fiolka zawiera 20 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu).
Signifor 40 mg: każda fiolka zawiera 40 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu).
Signifor 60 mg: każda fiolka zawiera 60 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu).
- Pozostałe składniki to:
 - W proszku: poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50-60:40-50), poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (50:50).
 - W rozpuszczalniku: karmeloza sodowa, mannitol, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Signifor i co zawiera opakowanie

Signifor proszek jest lekko żółtawym lub żółtawym proszkiem w fiolce. Rozpuszczalnik jest przezroczystym roztworem w kolorze od bezbarwnego do lekko żółtego lub lekko brązowego, w ampułko-strzykawce.

Signifor 20 mg jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających jedną fiolkę z proszkiem o zawartości 20 mg pasyreotydu i jedną ampułko-strzykawkę z 2 ml rozpuszczalnika.

Signifor 40 mg jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających jedną fiolkę z proszkiem o zawartości 40 mg pasyreotydu i jedną ampułko-strzykawkę z 2 ml rozpuszczalnika.

Signifor 60 mg jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających jedną fiolkę z proszkiem o zawartości 60 mg pasyreotydu i jedną ampułko-strzykawkę z 2 ml rozpuszczalnika.

Każde opakowanie jednostkowe zawiera fiolkę i ampułko-strzykawkę umieszczone na szczelnie zamkniętej tacce, razem z jednym łącznikiem fiolki i jedną bezpieczną igłą do wstrzykiwań.

Signifor 40 mg i Signifor 60 mg są również dostępne w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 opakowania bezpośrednio.

Nie wszystkie wielkości dawek i opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norymberga
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU SIGNIFOR PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ZAWIESINY DO WSTRZYKIWAŃ

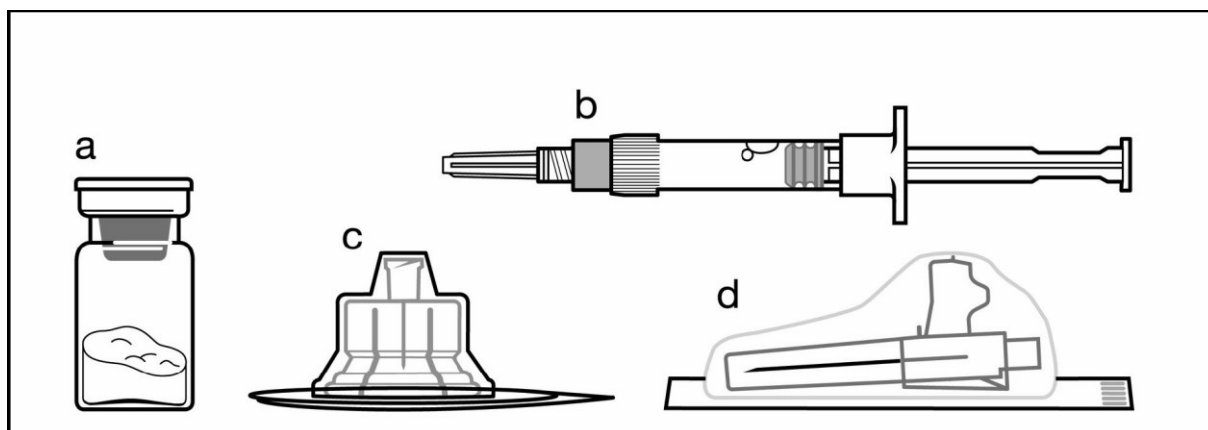
WYŁĄCZNIE DO GŁĘBOKIEGO WSTRZYKNIĘCIA DOMIĘŚNIOWEGO.

UWAGA:

W rekonstytucji produktu leczniczego Signifor dwa etapy mają kluczowe znaczenie. **Niewykonanie ich może spowodować, że lek nie zostanie wstrzyknięty we właściwy sposób.**

- **Zestaw do wstrzykiwań musi osiągnąć temperaturę pokojową.** Należy wyjąć zestaw do wstrzykiwań z lodówki i pozostawić go w temperaturze pokojowej na minimum 30 minut przed rekonstytucją, jednak nie na dłużej niż 24 godziny.
- Po dodaniu rozpuszczalnika **należy potrząsać fiolką z umiarkowaną siłą** przez minimum 30 sekund **aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny.**

Zestaw do wstrzykiwań zawiera:


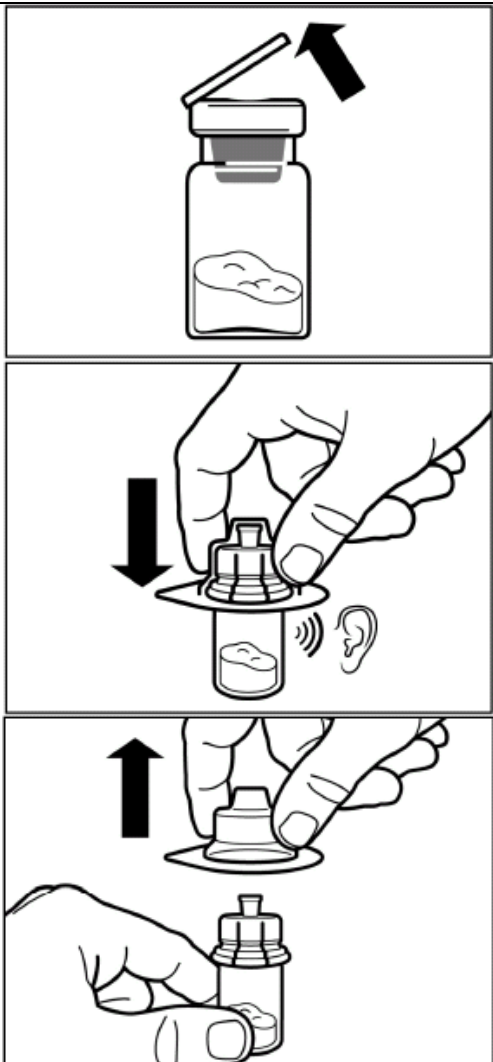


- a Jedną fiolkę z proszkiem
- b Jedną ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem
- c Jeden łącznik fiolki do rekonstytucji produktu leczniczego
- d Jedną bezpieczną igłę do wstrzykiwań (20G x 1,5")

Należy ściśle przestrzegać podanej niżej instrukcji, aby dokonać prawidłowej rekonstytucji produktu leczniczego Signifor proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań przed wykonaniem głębokiego wstrzyknięcia domięśniowego.

Zawiesinę z produktem leczniczym Signifor należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

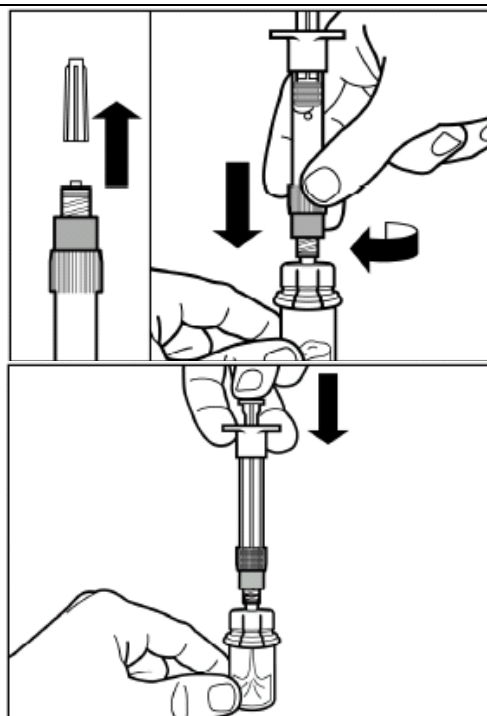
Produkt leczniczy Signifor powinien być podawany wyłącznie przez przeszkoloną osobę z fachowego personelu medycznego.

| | |
|--|---|
| <p>Krok 1</p> <p>Wyjąć zestaw do wstrzykiwań z produktem leczniczym Signifor z lodówki.</p> <p>UWAGA: Bardzo ważne jest rozpoczęcie rekonstytucji dopiero wtedy, gdy zestaw do wstrzykiwań osiągnie temperaturę pokojową. Należy pozostawić zestaw do wstrzykiwań w temperaturze pokojowej na minimum 30 minut przed rekonstytucją, jednak nie dłużej niż 24 godziny.</p> <p>Uwaga: Jeśli zestaw nie zostanie zużyty w ciągu 24 godzin można go z powrotem włożyć do lodówki.</p> |  |
| <p>Krok 2</p> <p>Zdjąć z fiolki plastikową nakładkę i przemyć gumową zatyczkę wacikiem nasączonym alkoholem.</p> <p>Zdjąć powłokę z opakowania łącznika fiolki, ale NIE wyjmować łącznika fiolki z opakowania.</p> <p>Trzymając za opakowanie łącznika fiolki umieścić łącznik fiolki na fiolce i mocno nacisnąć w dół aż łącznik połączy się z fiolką i będzie wówczas słyszalne „kliknięcie”.</p> <p>Zdjąć opakowanie z łącznika fiolki unosząc je do góry, jak pokazano na rysunku.</p> |  |

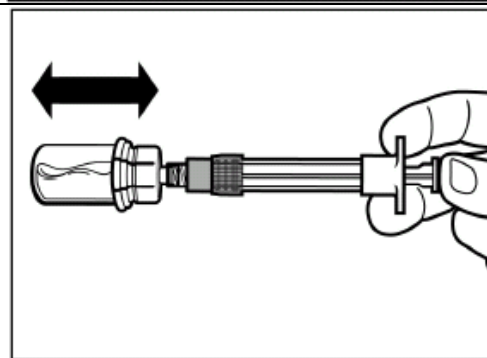
Krok 3

Zdjąć nakładkę z ampułko-strzykawki wypełnionej rozpuszczalnikiem i **nakręcić** strzykawkę na łącznik fiolki.

Powoli opuszczać tłok strzykawki do samego dołu, wstrzykując do fiolki cały rozpuszczalnik.

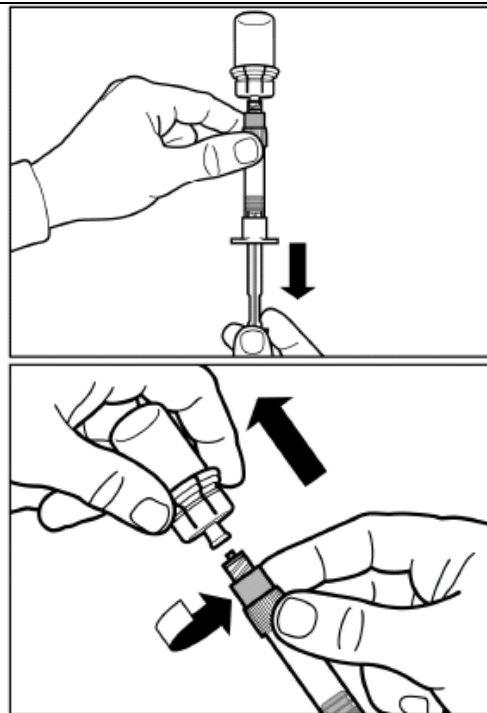
**Krok 4**

UWAGA: Naciskając na tłok należy potrząsać fiolką z **umiarkowaną siłą przez minimum 30 sekund**, tak by cały proszek utworzył zawiesinę. **Powtarzać umiarkowane wstrząsanie fiolką przez kolejne 30 sekund, jeśli niecały proszek utworzył zawiesinę.**

**Krok 5**

Obrócić fiolkę i strzykawkę dnem do góry, **powoli** odciągać tłok i pobrać całą zawartość fiolki do strzykawki.

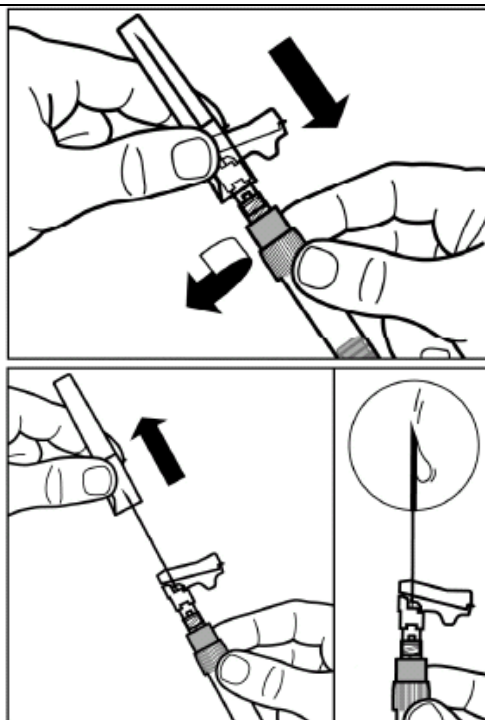
Odkręcić strzykawkę od łącznika fiolki.



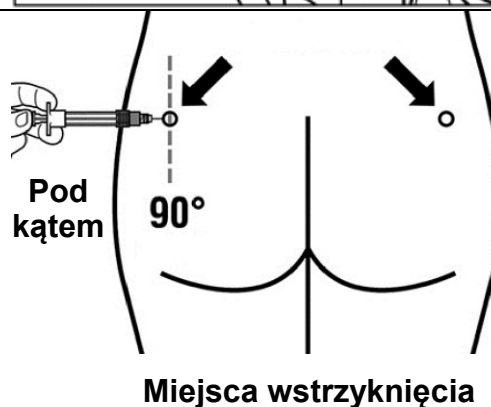
Krok 6

Nakręcić bezpieczną igłę na strzykawkę.

Zdjąć z igły nakładkę ochronną. Aby nie doszło do wytrącenia osadu można delikatnie potrząsać strzykawką dla utrzymania jednorodności zawiesiny. Delikatnie opukać strzykawkę, aby usunąć widoczne pęcherzyki, a następnie wypchnąć je ze strzykawki. Po tak wykonanej rekonstytucji produkt leczniczy Signifor jest gotowy do **natychmiastowego** podania.

**Krok 7**

Produkt leczniczy Signifor należy podawać wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Przygotować miejsce wstrzyknięcia przecierając je wacikiem nasączonym alkoholem. Wprowadzić całą igłę w lewy lub prawy pośladek pod kątem 90° do skóry. Powoli odciągnąć tłok, aby sprawdzić, czy nie doszło do przebicia żadnego naczynia krwionośnego (należy zmienić miejsce wkłucia, jeśli naczynie krwionośne zostało przekłute). Powoli opuszczać tłok, aż do opróżnienia strzykawki. Wyjąć igłę z miejsca wstrzyknięcia i uruchomić osłonę zabezpieczającą (jak pokazano na rysunku do Kroku 8).

**Krok 8**

Uruchomić osłonę zabezpieczającą igłę za pomocą jednej z dwóch przedstawionych metod:

- docisnąć składaną część osłony do twardej powierzchni (rysunek A),
- lub popchnąć palcem składaną część osłony do przodu (rysunek B).

Po prawidłowym uruchomieniu osłony będzie słyszalne „kliknięcie”.

Strzykawkę należy natychmiast wyrzucić do pojemnika na ostre odpady.

