

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Signifor 0,3 mg injekční roztok

Jedna ampulka o objemu 1 ml obsahuje pasireotidum 0,3 mg (jako pasireotidi diaspartas).

Signifor 0,6 mg injekční roztok

Jedna ampulka o objemu 1 ml obsahuje pasireotidum 0,6 mg (jako pasireotidi diaspartas).

Signifor 0,9 mg injekční roztok

Jedna ampulka o objemu 1 ml obsahuje pasireotidum 0,9 mg (jako pasireotidi diaspartas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba dospělých pacientů s Cushingovou chorobou, u nichž není vhodná operace nebo u nichž operace nebyla úspěšná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená počáteční dávka pasireotidu je 0,6 mg podávaná subkutánní injekcí dvakrát denně.

Dva měsíce po zahájení léčby Signiforem má být stav pacientů zhodnocen s ohledem na klinický přínos léčby. Pacienti, u kterých dojde k významnému poklesu koncentrace volného kortizolu v moči (UFC), mají používat Signifor po dobu, kdy je pozorován příznivý klinický účinek. Pokud je dávka 0,6 mg dobře tolerována, může být na základě léčebné odpovědi zvažováno zvýšení dávky na 0,9 mg. Má být zvažováno přerušení léčby u pacientů, u kterých nebyla pozorována reakce na léčbu dva měsíce po jejím zahájení.

Léčba nežádoucích účinků vznikajících v pravděpodobné souvislosti s léčbou může vyžadovat dočasné snížení dávky Signiforu kdykoli v průběhu léčby. Doporučuje se postupné snižování dávky o 0,3 mg dvakrát denně.

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Signifor, další injekce má být aplikována v plánovaném čase. Dávky se v případě vynechání nemají násobit.

Změna způsobu podání z intramuskulárního na subkutánní způsob podání

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se změny podání pasireotidu z intramuskulárního na subkutánní způsob podání. Pokud je tato změna vyžadována, doporučuje se dodržet interval alespoň 28 dní mezi poslední intramuskulární injekcí a první subkutánní injekcí a zahájit subkutánní injekci v dávce 0,6 mg pasireotidu dvakrát denně. U pacienta má být sledována odpověď a snášenlivost a může být potřeba další úprava dávky

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Signifor u dětí a dospívajících ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti (≥65 let)

Data týkající se používání Signiforu u pacientů starších 65 let jsou omezená, ale nejsou k dispozici údaje, ze kterých by vyplývala nutnost úpravy dávky u těchto pacientů (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Úprava dávkování není nutná u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A). Doporučená úvodní dávka u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B) je 0,3 mg dvakrát denně (viz bod 5.2). Maximální doporučená dávka pro tyto pacienty je 0,6 mg dvakrát denně. Signifor nemá být používán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh C) (viz body 4.3 a 4.4).

Způsob podání

Signifor si pacient aplikuje sám subkutánní injekcí. Pacienti musí být lékařem nebo jiným zdravotnickým pracovníkem poučeni o tom, jak správně Signifor subkutánně aplikovat.

Nedoporučuje se přípravek aplikovat dvakrát za sebou do stejného místa. Je nutné se vyvarovat podání injekce do míst se známkami zánětu nebo podráždění. Místy nejvhodnějšími pro podání injekce pod kůži jsou horní část stehna a břicho (kromě oblasti pupku nebo pasu).

Další informace o zacházení s přípravkem jsou uvedeny v bodu 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těžká porucha funkce jater (Child Pugh C).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Metabolismus glukózy

U zdravých dobrovolníků a pacientů léčených pasireotidem byly často hlášené změny hladin glukózy. Hyperglykemie a méně často hypoglykemie byly pozorovány u pacientů zařazených do klinických studií s pasireotidem (viz bod 4.8).

Stupeň hyperglykemie byl vyšší u pacientů s prediabetem nebo rozvinutým diabetem mellitem. Během pilotní studie hladiny HbA_{1c}, významně vzrostly a dále došlo k jejich stabilizaci, ale nevrátily se k výchozím hodnotám (viz bod 4.8). U pacientů léčených dávkou 0,9 mg dvakrát denně bylo zaznamenáno více případů ukončení léčby a častější hlášení závažných nežádoucích účinků v důsledku hyperglykemie.

Rozvoj hyperglykemie souvisí pravděpodobně se sníženou sekrecí inzulínu (především v době po podání dávky) a inkretinových hormonů (tj. glukagonu podobný peptid-1 [GLP-1] a glukózo-dependentní inzulínotropní polypeptid [GIP]).

Před zahájením léčby pasireotidem je nutné stanovit glykemický profil pacienta (hladina glukózy na lačno/hemoglobin A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]). Sledování FPG/HbA_{1c} v průběhu léčby by mělo probíhat na základě doporučených postupů. Samostatná kontrola hladiny glukózy v krvi a/nebo hodnocení FPG pacientem („self monitoring“) by měla být prováděna týdně během prvních dvou až tří měsíců a poté pravidelně podle klinické potřeby, a také během prvních dvou až čtyř týdnů po jakémkoli zvýšení dávky. Po ukončení léčby by měly být hodnoty FPG monitorovány ještě 4 týdny a hodnoty HbA_{1c} ještě 3 měsíce.

Pokud dojde u pacienta léčeného Signiforem k rozvoji hyperglykemie, doporučuje se zahájit nebo upravit antidiabetickou léčbu podle doporučení odborných společností pro léčbu hyperglykemie. Pokud navzdory odpovídající léčbě hyperglykemie přetrvává, je třeba snížit dávku Signiforu nebo léčbu tímto přípravkem přerušit (viz také bod 4.5).

U pacientů s diabetem a bez diabetu v anamnéze užívajících přípravky Signifor se vyskytly postmarketingové případy ketoacidózy. Pacienti, kteří jeví známky a příznaky shodné s těžkou metabolickou acidózou, mají být vyšetřeni na ketoacidózu bez ohledu na anamnézu diabetu.

U pacientů s nedostatečnou kontrolou glykemie (definováno jako hodnoty HbA_{1c} >8 % během užívání antidiabetické léčby) má být kontrola a sledování před započítím a během léčby pasireotidem zintenzivněna.

Vyšetření jaterních funkcí

U pacientů léčených pasireotidem jsou často pozorována mírná přechodná zvýšení hladiny aminotransferáz. Byly také pozorovány vzácné případy souběžných zvýšení hladiny ALT (alaninaminotransferázy) na více než 3 x ULN a bilirubinu na více než 2 x ULN (viz bod 4.8). Před zahájením léčby pasireotidem a po jednom, dvou, čtyřech, osmi a dvanácti týdnech léčby se doporučuje sledování jaterních funkcí. Poté by měly být kontrolovány jaterní funkce podle klinické potřeby.

U pacientů, u nichž došlo ke zvýšení hladin aminotransferáz, má být provedeno další vyšetření jaterních funkcí za účelem potvrzení nálezu. Pokud je nález potvrzen, mají být jaterní funkce u pacientů sledovány častěji až do doby, kdy se hodnoty navrátí k hladinám před započítím léčby. Léčba pasireotidem má být ukončena, pokud se u pacienta projeví žloutenka nebo další příznaky naznačující klinicky významnou dysfunkci jater, v případě trvalého zvýšení AST (aspartátaminotransferázy) nebo ALT na hodnoty 5 x ULN nebo vyšší, nebo pokud se zvýšení ALT nebo AST vyšší než 3 x ULN vyskytuje současně se zvýšením hladiny bilirubinu vyšším než 2 x ULN. Po ukončení léčby pasireotidem mají být pacienti sledováni až do úpravy hodnot jaterních funkcí. Léčba nemá být znovu započata.

Kardiovaskulární příhody

V souvislosti s používáním pasireotidu byl hlášen výskyt bradykardie (viz bod 4.8). U pacientů se srdečním onemocněním a/nebo rizikovými faktory bradykardie, jako je klinicky významná bradykardie nebo akutní infarkt myokardu v anamnéze, srdeční blokáda vysokého stupně, městnavé srdeční selhání (NYHA třída III nebo IV), nestabilní angina pectoris, přetrvávající komorová tachykardie, komorová fibrilace, se doporučuje pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávkování léčivých přípravků, jako jsou betablokátory, blokátory kalciových kanálů nebo přípravků pro kontrolu elektrolytové rovnováhy (viz také bod 4.5).

Ve dvou studiích provedených výhradně u zdravých dobrovolníků bylo prokázáno, že pasireotid prodlužuje QT interval na EKG záznamu. Klinický význam tohoto prodloužení není znám.

V klinických studiích u pacientů s Cushingovou chorobou byla ve dvou případech z 201 pacientů zaznamenána délka intervalu QTcF >500 ms. Tyto epizody se vyskytly sporadicky a pouze jednou a v souvislosti s nimi nebyly pozorovány žádné klinické následky. V žádné z těchto studií ani ve studiích u ostatních skupin pacientů nebyly zaznamenány případy arytmií typu torsade de pointes.

Pasireotid se má používat s opatrností a poměr rizika a prospěchu má být pečlivě zvážen u následujících skupin pacientů, kteří jsou výraznou měrou ohroženi rozvojem prodloužení délky QT intervalu, jako jsou pacienti:

- s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu.
- s nedostatečně kontrolovaným nebo závažným srdečním onemocněním včetně nedávného infarktu myokardu, městnavého srdečního selhání, nestabilní anginy pectoris nebo klinicky významné bradykardie.
- kteří užívají antiarytmika nebo jiné látky, které vedou k prodloužení QT intervalu (viz bod 4.5).
- s hypokalemií a/nebo hypomagnesemií.

Doporučuje se sledování vlivu léčby na délku QTc intervalu a před zahájením léčby Signiforem, jeden týden po zahájení léčby a poté na základě klinického posouzení má být provedeno vyšetření EKG. Hypokalemie a/nebo hypomagnesemie musí být upraveny před podáním Signiforu a během léčby je nutno hladiny těchto dvou iontů pravidelně sledovat.

Hypokortizolismus

Léčba Signiforem vede u pacientů s Cushingovou chorobou k rychlému potlačení sekrece ACTH (adrenokortikotropní hormon). Rychlé, úplné nebo téměř úplné potlačení tvorby ACTH může vést ke snížení cirkulujících hladin kortizolu a k možnému přechodnému hypokortizolismu/hypoadrenalismu.

Proto je nezbytné sledovat a poučit pacienta o známkách a příznacích spojených s hypokortizolismem (např. slabost, únava, anorexie, nauzea, zvracení, hypotenze, hyperkalemie, hyponatremie, hypoglykemie). V případě prokázaného hypokortizolismu může být nutné dočasně podávat substituční léčbu exogenními steroidy (glukokortikoid) a/nebo snížit dávku nebo přerušit léčbu Signiforem.

Poruchy žlučníku a souvisejících orgánů

Cholelitiáza (žlučové kameny) je známým nežádoucím účinkem spojeným s dlouhodobým používáním somatostatinových analog a ve studiích s pasireotidem byl její výskyt často zaznamenán (viz bod 4.8). U pacientů užívajících přípravky Signifor byly zaznamenány postmarketingové případy cholangitidy, které byly ve většině případů hlášeny jako komplikace spojené se žlučovými kameny. Před zahájením léčby Signiforem a poté v 6 až 12měsíčních intervalech v průběhu léčby se doporučuje provést ultrazvukové vyšetření žlučníku. Přítomnost žlučkových kamenů u pacientů léčených Signiforem je obvykle bezpříznaková; symptomatické onemocnění je nutno léčit v souladu s doporučenými klinickými postupy.

Hormony hypofýzy

Vzhledem k tomu, že farmakologická aktivita pasireotidu napodobuje aktivitu somatostatinu, nelze vyloučit inhibici jiných hormonů hypofýzy než ACTH. Proto je podle klinické potřeby nutno zvážit sledování funkce hypofýzy (např. TSH/volný T₄, GH/IGF-1) před zahájením léčby a poté pravidelně v průběhu léčby Signiforem.

Vliv na ženskou fertilitu

Terapeutický přínos redukce či normalizace hladin kortizolu v séru u pacientek s Cushingovou chorobou by potenciálně mohl mít vliv na obnovení fertility. Pacientky v reprodukčním věku mají být upozorněny na nutnost používání účinné antikoncepce během léčby přípravkem Signifor (viz bod 4.6).

Porucha funkce ledvin

Vlivem zvýšené volné expozice léku má být Signifor u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin či u pacientů v konečném stádiu selhání ledvin užíván s opatrností (viz bod 5.2).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Předpokládané farmakokinetické interakce vedoucí k účinku na pasireotid

Působení P-gp inhibitoru verapamilu na farmakokinetiku subkutánně podávaného pasireotidu byl testován v lékové interakční studii u zdravých dobrovolníků. Nebyly zjištěny žádné změny ve farmakokinetice (míra rozsahu expozice) pasireotidu.

Předpokládané farmakokinetické interakce vedoucí k účinku na ostatní léčivé přípravky

Pasireotid může snížit relativní biologickou dostupnost cyklosporinu. Souběžné podávání pasireotidu a cyklosporinu může s ohledem na zachování terapeutických hladin vyžadovat úpravu dávky cyklosporinu.

Předpokládané farmakodynamické interakce

Léčivé přípravky, které prodlužují QT interval

Pasireotid má být podáván s opatrností u pacientů, kteří současně užívají léčivé přípravky, které prodlužují QT interval, jako jsou antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, prokainamid, disopyramid), antiarytmika třídy III (např. amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), některé antibakteriální přípravky (intravenózní erythromycin, injekční pentamidin, klarithromycin, moxifloxacin), některá antipsychotika (např. chlorpromazin, thioridazin, flufenazin, pimoqid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, methadon), některá antihistaminika (např. terfenadin, astemizol, mizolastin), antimalarika (např. chlorochin, halofantrin, lumefantrin), některá antimykotika (ketokonazol, kromě šamponu s jeho obsahem) (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky působící bradykardií

Klinické sledování srdeční frekvence, zejména na začátku léčby, je doporučeno u pacientů používajících pasireotid společně s léčivými přípravky působícími bradykardií, jako jsou beta blokátory (např. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), inhibitory acetylcholinesterázy (např. rivastigmin, fystigmin), některé blokátory kalciových kanálů (např. verapamil, diltiazem, bepridil), některá antiarytmika (viz také bod 4.4).

Inzulín a perorální antidiabetika

Pokud je pasireotid podáván současně s inzulínem a perorálními antiabetiky (např. metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid), je nutné upravit jejich dávkování (snížení nebo zvýšení) (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání pasireotidu těhotným ženám je k dispozici pouze omezené množství údajů. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání pasireotidu se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda je pasireotid vylučován do lidského mateřského mléka. Dostupná data u potkanů prokázala vylučování pasireotidu do mléka (viz bod 5.3). Kojení má být během léčby Signiforem přerušeno.

Fertilita

Studie na potkanech prokázaly účinky na reprodukční parametry samic (viz bod 5.3). Klinický význam těchto účinků u lidí není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Signifor má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni, aby při řízení a obsluze strojů dbali opatrnosti, pokud se u nich během léčby Signiforem projevuje slabost, závrať nebo bolest hlavy.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Ve studiích fáze II a III užívalo Signifor celkem 201 pacientů s Cushingovou chorobou. Profil bezpečnosti Signiforu odpovídal profilu bezpečnosti třídy somatostatinových analog s výjimkou výskytu hypokortizolismu a stupně hyperglykemie.

Data uvedená níže odráží expozici Signiforu u 162 pacientů s Cushingovou chorobou v rámci studie fáze III. Při zahájení studie byli pacienti randomizováni do skupin, které užívaly Signifor dvakrát denně v dávce buď 0,6 mg nebo 0,9 mg. Průměrný věk pacientů byl přibližně 40 let a většinu tvořily ženy (77,8 %). Většina pacientů (83,3 %) trpěla perzistentní nebo rekurentní Cushingovou chorobou a několik (≤ 5 %) pacientů z obou skupin v minulosti podstoupilo ozáření hypofýzy. Střední expozice léčbě až do dne ukončení sběru dat pro provedení primárních analýz účinnosti a bezpečnosti dosahovala 10,37 měsíců (0,03-37,8) s 66,0 % pacientů, kteří byli exponováni léčbě nejméně šest měsíců.

U 57,4 % pacientů byl hlášen výskyt nežádoucích účinků stupně 1 a 2. Výskyt nežádoucích účinků 3. stupně byl zaznamenán u 35,8 % pacientů a výskyt nežádoucích účinků 4. stupně byl zaznamenán u 2,5 % pacientů. Nežádoucí účinky 3. a 4. stupně ve většině případů souvisely s hyperglykemií. Mezi nejčastější nežádoucí účinky (výskyt ≥ 10 %) patřily průjem, nauzea, bolest břicha, cholelitiáza, reakce v místě vpichu, hyperglykemie, diabetes mellitus, únava a zvýšení koncentrace glykovaného hemoglobinu.

Seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené až do dne ukončení sběru dat pro analýzy jsou uvedeny v tabulce 1. Nežádoucí účinky v souvislosti s používáním léčivého přípravku jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny na základě četnosti výskytu. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány následovně: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky zaznamenané ve studii fáze III a z postmarketingových zkušeností u pacientů s Cushingovou chorobou

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Anemie	
Endokrinní poruchy		Adrenální insuficience		
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykemie, diabetes mellitus	Snížená chuť k jídlu, diabetes mellitus typu 2, porušená glukózová tolerance		Diabetická ketoacidóza
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závrať		
Srdeční poruchy		Sinusová bradykardie, prodloužení QT intervalu		
Cévní poruchy		Hypotenze		
Gastrointestinální poruchy	Průjem, bolest břicha, nauzea	Zvracení, bolest v nadbřišku		
Poruchy jater a žlučových cest	Cholelitiáza	Cholecystitida*, cholestáza		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alopecie, pruritus		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie, artralgie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě aplikace injekce, únava			
Vyšetření	Zvýšená hladina glykovaného hemoglobinu	Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina alanin-aminotransferázy, zvýšená hladina aspartát-aminotransferázy, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina amylázy v krvi, prodloužený protrombinový čas		

* Cholecystitida zahrnuje akutní cholecystitidu

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Poruchy metabolismu glukózy

Zvýšení hladin glukózy bylo nejčastější laboratorní odchylkou 3. stupně (23,2 % pacientů) hlášenou u pacientů s Cushingovou chorobou ve studii fáze III. Průměrné zvýšení koncentrací HbA_{1c} bylo méně vyjádřeno u pacientů s normální glykemií (celkový počet = 62) na začátku studie (tj. 5,29 % a 5,22 %

na počátku studie a 6,50 % a 6,75 % v 6. měsíci pro skupiny s dávkou 0,6 respektive 0,9 mg podávanou dvakrát denně) ve srovnání s pacienty s prediabetem (tj. celkový počet = 38; 5,77 % a 5,71 % na počátku studie a 7,45 % a 7,13 % v 6. měsíci studie) nebo s diabetickými pacienty (tj. celkový počet = 54; 6,50 % a 6,42 % na počátku studie a 7,95 % a 8,30 % v 6. měsíci studie). Průměrná hladina glukózy na lačno se často zvýšila během prvních měsíců léčby s poklesem a stabilizací zaznamenanou v průběhu následujících měsíců. Plazmatické hladiny glukózy na lačno a koncentrace HbA_{1c} obvykle poklesly během 28 dnů po přerušení léčby pasireotidem, ale jejich koncentrace nadále přesahovaly hraniční hodnoty. U pacientů s počáteční koncentrací HbA_{1c} ≥ 7 % nebo pacientů užívajících antidiabetika před randomizací byla ve srovnání s ostatními pacienty zaznamenána tendence k výraznějším změnám průměrné hladiny plazmatické glukózy na lačno a koncentrace HbA_{1c}. Nežádoucí účinky ve smyslu hyperglykemie a diabetu vedly k přerušení účasti ve studii u 5 (3,1 %), resp. u 4 (2,5 %) pacientů. Při podávání Signiforu v rámci „compassionate use“ byl hlášen jeden případ ketózy a jeden případ ketoacidózy.

U pacientů používajících Signifor se doporučuje sledovat hladiny glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Gastrointestinální poruchy

V souvislosti s používáním Signiforu byl hlášen častý výskyt gastrointestinálních poruch. Tyto reakce byly obvykle mírné, nevyžadovaly léčbu a s postupem léčby odezněly.

Reakce v místě vpichu

Výskyt reakcí v místě vpichu byl hlášen u 13,6 % pacientů s Cushingovou chorobou, kteří se účastnili studie fáze III. Reakce v místě vpichu byly rovněž hlášeny v rámci klinických studií u ostatních populací. Mezi nejčastěji hlášené reakce patřily lokální bolest, zarudnutí, hematom, krvácení a svědění. Tyto reakce odezněly spontánně a nevyžadovaly léčbu.

Jaterní enzymy

V souvislosti s používáním somatostatinových analog bylo hlášeno přechodné zvýšení jaterních enzymů a tento nežádoucí účinek byl rovněž zaznamenán v klinických studiích u pacientů používajících pasireotid. Zvýšení enzymů bylo z větší míry asymptomatické, mírné a s postupem léčby došlo k jejich úpravě. Byly pozorovány vzácné případy současných zvýšení ALT vyšší než 3 x ULN a bilirubinu vyšší než 2 x ULN. Všechny případy současných zvýšení byly zjištěny během deseti dní zahájení léčby Signiforem. Pacienti se uzdravili bez klinických následků a výsledky testů jaterních funkcí se po ukončení léčby vrátily k výchozím hodnotám.

Před a během léčby Signiforem se doporučuje podle klinické potřeby monitorace hladin jaterních enzymů (viz bod 4.4).

Pankreatické enzymy

Asymptomatické zvýšení lipázy a amylázy bylo ve studiích zaznamenáno u pacientů, kteří používali pasireotid. Zvýšení hladin bylo ve většině případů mírné a s postupem léčby došlo k jejich normalizaci. Pankreatitida je možným nežádoucím účinkem v souvislosti s používáním somatostatinových analog vzhledem k souvislosti mezi cholelitiázou a akutní pankreatitidou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

U zdravých dobrovolníků byly použity dávky až 2,1 mg dvakrát denně, přičemž jako nežádoucí účinek s vysokou četností byl zjištěn průjem.

V případě předávkování je v závislosti na klinickém stavu pacienta doporučeno zahájit podpůrnou léčbu až do vymizení příznaků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormony hypofýzy a hypotalamu a analoga, somatostatin a analoga, ATC kód: H01CB05

Mechanismus účinku

Pasireotid je nový cyklohexapeptidový, injekční analog somatostatinu. Jako u přirozených peptidových hormonů somatostatinu-14 a somatostatinu-28 (rovněž známých jako inhibiční faktory uvolňování somatostatinu [SRIF]) a ostatních somatostatinových analog, spočívá farmakologický účinek pasireotidu ve vazbě na somatostatinové receptory. Je známo pět podtypů lidských somatostatinových receptorů: hsst1, 2, 3, 4 a 5. Tyto podtypy receptorů jsou za fyziologických podmínek exprimovány v různých tkáních. Somatostatinová analoga se různou měrou vážou na hsst receptory (viz tabulka 2). Pasireotid se váže s vysokou afinitou na čtyři z pěti hsst receptorů.

Tabulka 2 Vazebná afinita somatostatinu (SRIF-14), pasireotidu, oktreotidu a lanreotidu na pět podtypů lidských somatostatinových receptorů (hsst1-5)

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

Výsledky jsou vyjádřeny jako průměrná hodnota±SEM hodnoty IC₅₀ v jednotkách nmol/l.

Farmakodynamické účinky

Somatostatinové receptory jsou exprimovány v mnoha tkáních, především neuroendokrinními nádory, které nadměrně tvoří hormony včetně ACTH u Cushingovy choroby.

Studie *in vitro* ukázaly, že kortikotropní nádorové buňky u pacientů s Cushingovou chorobou exprimují velké množství receptorů hsst5, zatímco ostatní receptory nejsou buď exprimovány vůbec nebo v malých množstvích. Pasireotid se váže a aktivuje čtyři z pěti receptorů hsssts, především hsst5, u kortikotropních adenomů produkujících ACTH, což vede k potlačení sekrece ACTH.

Klinická účinnost a bezpečnost

K posouzení bezpečnosti a účinnosti různých dávkovacích režimů Signiforu v průběhu dvanáctiměsíčního léčebného období u pacientů s perzistentní nebo rekurentní Cushingovou chorobou nebo u pacientů *de novo*, u kterých nebyla indikována operace, nebo ji odmítli, byla provedena multicentrická, randomizovaná studie fáze III.

Studie zahrnovala 162 pacientů s UFC >1,5 x ULN na počátku studie, kteří byli randomizováni v poměru 1:1 do skupin, které užívaly Signifor dvakrát denně subkutánně v dávce buď 0,6 mg nebo 0,9 mg. Po třech měsících léčby pokračovali pacienti s průměrnou 24hodinovou hladinou UFC ≤2 x ULN a nižší nebo stejnou hodnotou jako na počátku studie s užíváním zaslepené léčby v randomizační dávce po dobu dalších 6 měsíců. Pacienti, kteří nespĺňovali tato kritéria, byli odslepeni a jejich dávka byla zvýšena o 0,3 mg dvakrát denně. Po úvodních 6 měsících studie pokračovali pacienti v účasti v otevřené šestiměsíční léčebné fázi studie. Nebylo-li dosaženo v šestém měsíci studie odpovědi, nebo pokud nebyla odpověď na léčbu udržena v průběhu otevřené léčebné fáze, bylo možné zvýšit dávku přípravku o 0,3 mg dvakrát denně. Při špatné toleranci léčby bylo možné dávku

snížit kdykoli během studie o 0,3 mg dvakrát denně.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti bylo procento pacientů v každém rameni studie, u kterých bylo dosaženo normalizace průměrné 24hodinové hladiny UFC (UFC \leq ULN) po 6 měsících léčby a u kterých nebylo v tomto období nutné zvýšit dávku (vztaženo k randomizační dávce). Sekundárními cílovými ukazateli byly mimo jiné změny následujících hodnot vztažené k hodnotám zaznamenaným na počátku studie: 24hodinová hladina UFC, plazmatický ACTH, sérové koncentrace kortizolu a klinické známky a příznaky Cushingovy choroby. Všechny analýzy byly provedeny na základě skupin obou randomizačních dávek.

Demografické charakteristiky byly na počátku studie vyvážené v obou skupinách randomizačních dávek a odpovídaly epidemiologii onemocnění. Průměrný věk pacientů byl přibližně 40 let a většinu pacientů (77,8 %) tvořily ženy. Většina pacientů (83,3 %) trpěla perzistentní nebo rekurentní Cushingovou chorobou a několik z nich (≤ 5 %) v obou skupinách v minulosti podstoupilo ozáření hypofýzy.

Základní charakteristiky byly vyvážené v obou skupinách randomizačních dávek, kromě výrazných rozdílů průměrné 24hodinové hladiny UFC na počátku studie (1156 nmol/24 h pro skupinu s dávkou 0,6 mg dvakrát denně a 782 nmol/24 h pro skupinu s dávkou 0,9 mg dvakrát denně; normální rozmezí je 30-145 nmol/24 h).

Výsledky

V 6. měsíci studie byla normalizace průměrných hladin UFC zaznamenána u 14,6 % (95% CI 7,0-22,3) a 26,3 % (95% CI 16,6-35,9) pacientů randomizovaných do skupin užívajících pasireotid dvakrát denně v dávce buď 0,6 mg nebo 0,9 mg. Studie splnila primární cíl účinnosti pro dávku 0,9 mg dvakrát denně vzhledem k tomu, že spodní hranice 95% CI převyšuje předem stanovenou hranici, tj. 15%. Odpověď ve skupině užívající dávku 0,9 mg se zdála výraznější u pacientů s nižší počáteční hladinou UFC. Míra odpovědi na léčbu ve 12. měsíci studie byla srovnatelná s mírou odpovědi zaznamenanou v 6. měsíci, s 13,4 % a 25,0 % ve skupině užívající 0,6 mg dvakrát denně resp. 0,9 mg dvakrát denně.

Dále byla provedena podpůrná analýza účinnosti, ve které byli pacienti rozděleni do 3 skupin podle odpovědi bez ohledu na titraci dávky ve 3. měsíci studie: pacienti s kontrolovanou hladinou (UFC $\leq 1,0$ x ULN), částečně kontrolovanou hladinou (UFC $> 1,0$ x ULN ale s poklesem hladiny UFC ≥ 50 % ve srovnání s výchozí hodnotou) nebo nekontrolovanou hladinou (pokles UFC < 50 %). Celkový podíl pacientů s kontrolovanou nebo částečně kontrolovanou hladinou v 6. měsíci byl 34 % pacientů randomizovaných na 0,6 mg a 41 % pacientů randomizovaných na 0,9 mg. U pacientů s nekontrolovanou hladinou v 1. a 2. měsíci je pravděpodobné (90 %), že k normalizaci hladiny nedojde ani v 6. a 12. měsíci studie.

V obou skupinách randomizačních dávek vedlo podávání Signiforu ke snížení průměrné hladiny UFC po 1 měsíci léčby a toto snížení dále přetrvávalo.

Pokles byl rovněž prokázán celkovou procentuální změnou průměrné a střední hodnoty UFC v 6. a 12. měsíci studie ve srovnání s hodnotami na počátku studie (viz tabulka 3). V průběhu studie bylo v obou skupinách rovněž zaznamenáno snížení plazmatické hladiny ACTH.

Tabulka 3 Procentuální změna průměrné a střední hladiny UFC v randomizovaných skupinách v 6. a 12. měsíci ve srovnání s počátečními hodnotami

		Pasireotid 0,6 mg dvakrát denně % změna (n)	Pasireotid 0,9 mg dvakrát denně % změna (n)
Změna průměrné hladiny UFC (% od počátku studie)	6. měsíc	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	12. měsíc	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Změna střední hladiny UFC (% od počátku studie)	6. měsíc	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	12. měsíc	-67,6 (37)	-62,4 (35)

* Zahrnuje jednoho pacienta s významně odlišnými výsledky, u kterého byla zaznamenána procentuální změna od počátku studie +542,2 %.

Pokles systolického a diastolického krevního tlaku měřeného vsedě, indexu tělesné hmotnosti (BMI) a celkového cholesterolu byl zaznamenán v obou skupinách v 6. měsíci studie. Celkové snížení těchto parametrů bylo pozorováno u pacientů s úplnou a částečnou kontrolou průměrné UFC, ale u pacientů s normalizovanou hladinou UFC bylo výraznější. Podobná tendence byla zaznamenána ve 12. měsíci studie.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Signifor u všech podskupin pediatrické populace s hypofyzární Cushingovou chorobou, nadměrnou tvorbou hypofyzárního ACTH a hypofyzárním hyperadrenokorticismem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U zdravých dobrovolníků je pasireotid rychle vstřebán a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo během 0,25-0,5 hodin. C_{max} a AUC stoupaly po podání jedné a opakovaných dávek přibližně proporcionálně s dávkou.

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící biologickou dostupnost pasireotidu.

Distribuce

U zdravých dobrovolníků je pasireotid významně distribuován s vysokým zdánlivým distribučním objemem ($V_z/F > 100$ litrů). Distribuce mezi krevními buňkami a plazmou je nezávislá na koncentraci a ukazuje, že pasireotid přetrvává především v plazmě (91 %). Vazba na plazmatické bílkoviny není příliš velká (88 %) a je nezávislá na koncentraci.

Na základě *in vitro* dat je pravděpodobné, že je pasireotid substrátem efluxního přenašeče P-gp (P-glykoprotein). Na základě *in vitro* dat není pasireotid substrátem pro refluxní přenašeč BCRP (protein rezistence karcinomu prsu) ani pro influxní přenašeče OCT1 (přenašeč organických kationtů 1), OATP (polypeptid pro transport organických aniontů) 1B1, 1B3 nebo 2B1. Pasireotid v terapeutických lékových hladinách také není inhibítozem UGT1A1, OATP, 1B1 nebo 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 a BSEP.

Biotransformace

Pasireotid je metabolicky vysoce stabilní a *in vitro* data prokazují, že pasireotid není substrátem, inhibítozem ani induktorem žádného z hlavních enzymů CYP450. U zdravých dobrovolníků se pasireotid vyskytuje především v plazmě, moči a stolici, a to v nezměněné formě.

Eliminace

Pasireotid je eliminován především prostřednictvím jaterní clearance (biliární exkrece) a jen malé množství se vylučuje ledvinami. Ve studii ADME provedené u lidí došlo ke ztrátě $55,9 \pm 6,63$ % dávky radioaktivity během prvních 10 dnů po podání včetně $48,3 \pm 8,16$ % ztráty radioaktivity ze stolice a $7,63 \pm 2,03$ % z moči.

Pasireotid vykazuje nízkou clearance (CL/F $\sim 7,6$ litrů/h u zdravých dobrovolníků a $\sim 3,8$ litrů/h u pacientů s Cushingovou chorobou). Na základě poměru akumulace AUC byl vypočtený efektivní biologický poločas ($t_{1/2,eff}$) u zdravých dobrovolníků přibližně 12 hodin.

Linearita a závislost na čase

U pacientů s Cushingovou chorobou vykazuje pasireotid lineární a na čase nezávislou farmakokinetiku v rozmezí dávek 0,3 mg až 1,2 mg dvakrát denně. Farmakokinetická populační analýza ukazuje, že na základě C_{max} a AUC je 90 % rovnovážného stavu u pacientů s Cushingovou chorobou dosaženo přibližně po 1,5, resp. po 15 dnech.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatriká populace

U pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné studie.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Renální clearance přispívá k eliminaci pasireotidu u lidí pouze malou měrou. V klinické studii u pacientů s poruchami funkce ledvin, s poruchami funkce ledvin mírného, středně těžkého či těžkého stupně, nebo u pacientů v konečném stádiu selhání ledvin (ESRD), nemělo jednorázové podkožní podání v dávce 900 μ g (pasireotid) významný vliv na celkovou expozici pasireotidu v plazmě. Systémová expozice (AUC_{inf}) volného pasireotidu v plazmě byla zvýšena u pacientů s poruchami ledvin (mírně: 33 %; středně: 25 %, těžce: 99 %, ESRD: 143 %) v porovnání s kontrolní skupinou.

Pacienti s poruchou funkce jater

V klinické studii s pacienty s poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh A, B a C) byly zaznamenány statisticky významné rozdíly mezi subjekty se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B a C). U subjektů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se AUC_{inf} zvýšila o 60 % a 79 %, C_{max} se zvýšilo o 67 % a 69 % a CL/F se snížilo o 37 % a 44 %.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Ve farmakokinetické populační analýze pacientů s Cushingovou chorobou byl věk proměnnou funkcí. Se vzrůstajícím věkem bylo zaznamenáno snížení celkové tělesné clearance a zvýšení farmakokinetické expozice. Ve věkovém rozmezí pacientů zařazených do studie, tj. 18-73 let se plocha pod křivkou v ustáleném stavu pro jeden dávkovací interval v délce 12 hodin (AUC_{ss}) pohybovala v rozmezí 86 % do 111 % vzhledem k hodnotám zaznamenaným u pacienta průměrného věku 41 let. Toto rozmezí je mírné a má nepatrný význam s ohledem na široké rozpětí věku, kde byl účinek pozorován.

Údaje od pacientů starších 65 let s Cushingovou chorobou jsou omezené, ale nepodporují klinicky významné rozdíly v bezpečnosti a účinnosti oproti mladším pacientům.

Demografie

Z farmakokinetických populačních analýz pro Signifor vyplývá, že rasa a pohlaví neovlivňují farmakokinetické parametry.

Ve farmakokinetické populační studii pacientů s Cushingovou chorobou byla tělesná hmotnost proměnnou funkcí. V rozmezí 60-100 kg se předpokládá zmenšení AUC_{ss} s rostoucí tělesnou hmotností přibližně o 27 %, což je považováno za mírné s nepatrnou klinickou významností.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické bezpečnostní údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Většina výsledků vyplývajících ze studií toxicity opakovaných dávek byla reverzibilní a připisována farmakologii pasireotidu. Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze v souvislosti s expozicemi, které byly považovány za dostatečné k překročení maximální lidské expozice, což má velmi malý význam pro klinické použití přípravku.

V *in vitro* a *in vivo* analýzách nebyla genotoxicita pasireotidu prokázána.

Studie karcinogenity provedené na potkanech a transgenních myších neprokázaly žádný karcinogenní potenciál přípravku.

Pasireotid neměl vliv na fertilitu u samčích potkanů, ale podle předpokladů na základě farmakologie pasireotidu, byly u samičích potkanů zaznamenány abnormální cykly nebo absence cyklů a snížení počtu žlutých tělísek a implantačních míst. Embryonální toxicita byla u potkanů a králíků zaznamenána v dávkách, které vyvolávaly toxicitu u matky, ale neměly teratogenní potenciál. V pre- a postnatálních studiích u potkanů neměl pasireotid žádný vliv na porod, ale způsoboval mírné opoždění vývoje odchlípení ušního boltce a snížení tělesné hmotnosti mláďat.

Z dostupných toxikologických údajů u zvířat vyplývá, že se pasireotid vylučuje do mateřského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Kyselina vinná
Hydroxid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka z bezbarvého skla (třídy I) s rýhou pro odlomení obsahující 1 ml roztoku.

Ampulka je zabalená v kartonovém nosiči umístěném ve vnější krabici.

Balení obsahující 6 ampulek nebo vícečetná balení obsahující 18 (3 x 6), 30 (5 x 6) nebo 60 (10 x 6) ampulek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Signifor injekční roztok nesmí obsahovat viditelné částice, musí být čirý a bezbarvý. Nepoužívejte Signifor, pokud není roztok čirý nebo obsahuje částice.

Informace o instrukcích pro použití najdete v závěru textu příbalové informace „Jak podat Signifor“.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

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

Signifor 0,9 mg injekční roztok
EU/1/12/753/009-012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. dubna 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 18. listopadu 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Signifor 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
Signifor 20 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
Signifor 30 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
Signifor 40 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
Signifor 60 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Signifor 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

Jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 10 mg (jako pasireotidi embonas).

Signifor 20 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

Jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 20 mg (jako pasireotidi embonas).

Signifor 30 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

Jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 30 mg (jako pasireotidi embonas).

Signifor 40 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

Jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 40 mg (jako pasireotidi embonas).

Signifor 60 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

Jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 60 mg (jako pasireotidi embonas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi (prášek pro injekci).

Prášek: slabě nažloutlý až nažloutlý prášek.

Rozpouštědlo: čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý nebo slabě nahnědlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba dospělých pacientů s akromegalií, u nichž není vhodná operace nebo operace neměla dostatečný léčebný efekt a kteří nejsou dostatečně kontrolováni léčbou jiným analogem somatostatinu.

Léčba dospělých pacientů s Cushingovou chorobou, u nichž není vhodná operace nebo u nichž operace nebyla úspěšná.

Síla 60 mg je určena pouze k léčbě akromegalie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Akromegalie

Doporučená počáteční dávka pro léčbu akromegalie je 40 mg pasireotidu podávaného každé 4 týdny.

Dávka může být zvýšena maximálně na 60 mg u pacientů, jejichž hladiny růstového hormonu (GH) a/nebo inzulínu podobnému růstového faktoru-1 (IGF-1) nejsou plně kontrolovány po 3 měsících léčby Signiforem v dávce 40 mg.

Léčba nežádoucích účinků pravděpodobně souvisejících s léčbou nebo zvýšené odpovědi na léčbu (IGF-1 < dolní hranice normy) může vyžadovat dočasné snížení dávky Signiforu. Dávka může být snížena dočasně nebo trvale.

Cushingova choroba

Doporučená počáteční dávka pro léčbu Cushingovy choroby je 10 mg pasireotidu podávaného hlubokou intramuskulární injekcí každé 4 týdny.

Klinický přínos pro pacienta má být hodnocen po prvním měsíci léčby a následně periodicky. Dávka může být titrována každé 2 až 4 měsíce na základě odpovědi a snášenlivosti. Maximální dávka přípravku Signifor u pacientů s Cushingovou chorobou je 40 mg každé 4 týdny. Pokud není pozorován žádný klinický přínos, má být u pacienta zváženo ukončení léčby.

Léčba nežádoucích účinků pravděpodobně souvisejících s léčbou nebo zvýšené odpovědi na léčbu (hladiny kortizolu < dolní hranice normy) může vyžadovat snížení dávky, přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Signifor.

Změna způsobu podání ze subkutánního na intramuskulární způsob podání u Cushingovy choroby

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se změny podání pasireotidu ze subkutánní na intramuskulární způsob podání. Pokud je tato změna vyžadována, doporučuje se zahajovací dávka pro léčbu Cushingovy choroby 10 mg pasireotidu hlubokou intramuskulární injekcí každé 4 týdny. U pacienta má být sledována odpověď a snášenlivost a může být potřeba další úprava dávky.

Vynechání dávky

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Signifor, injekce má být aplikována co nejdříve. Poté je třeba, aby následující dávka byla naplánována za 4 týdny po aplikaci injekce a obnovil se tím normální režim aplikace dávky každé 4 týdny.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥65 let)

Data týkající se používání Signiforu u pacientů starších 65 let jsou omezená, ale údaje, ze kterých by vyplývala nutnost úpravy dávky u těchto pacientů, nejsou k dispozici (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Úprava dávkování není nutná u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A).

Akromegalie: doporučená zahajovací dávka pro léčbu akromegalie u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B) je 20 mg každé 4 týdny a maximální doporučená dávka u těchto pacientů je 40 mg každé 4 týdny (viz bod 5.2).

Cushingova choroba: doporučená zahajovací dávka pro léčbu Cushingovy choroby u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B) je 10 mg každé 4 týdny a maximální doporučená dávka u těchto pacientů je 20 mg každé 4 týdny (viz bod 5.2).

Signifor nemá být používán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh C) (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Signifor u dětí a dospívajících ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Signifor má podávat zkušený zdravotnický pracovník hlubokou intramuskulární injekcí. Signifor suspenze smí být připravena pouze bezprostředně před podáním.

Místa aplikace opakovaných intramuskulárních injekcí do levého a pravého hýžděového svalu mají být střídána.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těžká porucha funkce jater (Child Pugh C).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Metabolismus glukózy

U zdravých dobrovolníků a pacientů léčených pasireotidem byly často hlášené změny hladin glukózy. Hyperglykemie a méně často hypoglykemie byly pozorovány u pacientů zařazených do klinických studií s pasireotidem (viz bod 4.8).

U pacientů, u nichž došlo k rozvoji hyperglykemie, došlo většinou k dobré odpovědi na antidiabetickou léčbu. V klinických studiích nebylo snížení dávky nebo ukončení léčby pasireotidem z důvodu výskytu hyperglykemie časté.

Rozvoj hyperglykemie souvisí pravděpodobně se sníženou sekrecí inzulínu a inkretinových hormonů (tj. glukagonu podobný peptid-1 [GLP-1] a glukózo-dependentní inzulínotropní polypeptid [GIP]).

Před zahájením léčby pasireotidem je nutné stanovit glykemický profil pacienta (hladina glukózy na lačno/hemoglobin A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]). Sledování FPG/HbA_{1c} v průběhu léčby by mělo probíhat na základě doporučených postupů. Samostatná kontrola hladiny glukózy v krvi a/nebo hodnocení FPG pacientem („self monitoring“) by měla být prováděna týdně během prvních tří měsíců a poté pravidelně podle klinické potřeby, a také během prvních čtyř až šesti týdnů po jakémkoli zvýšení dávky. Po ukončení léčby by měly být hodnoty FPG monitorovány ještě 4 týdny a hodnoty HbA_{1c} ještě 3 měsíce.

Pokud dojde u pacienta léčeného Signiforem k rozvoji hyperglykemie, doporučuje se zahájit nebo upravit antidiabetickou léčbu podle doporučení odborných společností pro léčbu hyperglykemie. Pokud navzdory odpovídající léčbě hyperglykemie přetrvává, je třeba snížit dávku Signiforu nebo léčbu tímto přípravkem přerušit (viz také bod 4.5).

U pacientů s diabetem a bez diabetu v anamnéze užívajících přípravky Signifor se vyskytly postmarketingové případy ketoacidózy. Pacienti, kteří jeví známky a příznaky shodné s těžkou metabolickou acidózou, mají být vyšetřeni na ketoacidózu bez ohledu na anamnézu diabetu.

U pacientů s nedostatečnou kontrolou glykemie (definováno jako hodnoty HbA_{1c} > 8 % během užívání antidiabetické léčby) má být kontrola a sledování před započítím a během léčby pasireotidem zintenzivněna.

Vyšetření jaterních funkcí

U pacientů léčených pasireotidem jsou často pozorovaná mírná přechodná zvýšení hladiny aminotransferáz. Byly také pozorovány vzácné případy souběžných zvýšení hladiny ALT (alaninaminotransferázy) na více než 3 x ULN a bilirubinu na více než 2 x ULN (viz bod 4.8). Před zahájením léčby intramuskulárně podávaným pasireotidem a po prvních dvou až třech týdnech, poté jednou za měsíc po dobu tří měsíců léčby se doporučuje sledování jaterních funkcí. Poté by měly být kontrolovány jaterní funkce podle klinické potřeby.

U pacientů, u nichž došlo ke zvýšení hladin aminotransferáz, má být provedeno častější vyšetření jaterních funkcí až do doby, kdy se hodnoty navrátí k hladinám před započítím léčby. Léčba pasireotidem má být ukončena, pokud se u pacienta projeví žloutenka nebo další příznaky naznačující klinicky významnou dysfunkci jater, v případě trvalého zvýšení AST (aspartátaminotransferázy) nebo ALT na hodnoty 5 x ULN nebo vyšší, nebo pokud se zvýšení ALT nebo AST vyšší než 3 x ULN vyskytuje současně se zvýšením hladiny bilirubinu vyšším než 2 x ULN. Po ukončení léčby pasireotidem mají být pacienti sledováni až do úpravy hodnot jaterních funkcí. Léčba nemá být znovu započata, pokud je podezření, že by abnormality jaterních funkcí byly spojeny s pasireotidem.

Kardiiovaskulární příhody

V souvislosti s používáním pasireotidu byl hlášen výskyt bradykardie (viz bod 4.8). U pacientů se srdečním onemocněním a/nebo rizikovými faktory bradykardie, jako je klinicky významná bradykardie nebo akutní infarkt myokardu v anamnéze, srdeční blokáda vysokého stupně, městnavé srdeční selhání (NYHA třída III nebo IV), nestabilní angina pectoris, přetrvávající komorová tachykardie, komorová fibrilace, se doporučuje pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávkování léčivých přípravků, jako jsou betablokátory, blokátory kalciových kanálů nebo přípravků pro kontrolu elektrolytové rovnováhy (viz také bod 4.5).

Ve dvou studiích provedených výhradně u zdravých dobrovolníků při subkutánním podání bylo prokázáno, že pasireotid prodlužuje QT interval na EKG záznamu. Klinický význam tohoto prodloužení není známý. Klinické studie fáze III u pacientů s akromegálií neprokázaly žádné klinicky významné rozdíly v případech prodloužení QT mezi intramuskulárně podávaným pasireotidem a analogy somatostatinu, které byly podávány jako aktivní komparátor. Všechny případy prodloužení QT byly dočasné a byly vyřešeny bez léčebného zásahu.

V žádné klinické studii s pasireotidem nebyly pozorovány případy arytmie typu torsade de pointes.

Pasireotid se má používat s opatrností a poměr rizika a prospěchu má být pečlivě zvážen u následujících skupin pacientů, kteří jsou výraznou měrou ohroženi rozvojem prodloužení délky QT intervalu, jako jsou pacienti:

- s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu.
- s nedostatečně kontrolovaným nebo závažným srdečním onemocněním včetně nedávného infarktu myokardu, městnavého srdečního selhání, nestabilní anginy pectoris nebo klinicky významné bradykardie.
- kteří užívají antiarytmika nebo jiné látky, které vedou k prodloužení QT intervalu (viz bod 4.5).
- s hypokalemií a/nebo hypomagnesemií.

Před zahájením léčby Signiforem se doporučuje provést vyšetření výchozího stavu EKG. Sledování vlivu léčby na délku QT intervalu se doporučuje 21 dní po zahájení léčby. Hypokalemie a/nebo hypomagnesemie musí být upraveny před podáním Signiforu a během léčby je nutno hladiny těchto dvou iontů pravidelně sledovat.

Hypokortizolismus

Potlačení sekrece ACTH (adrenokortikotropní hormon) může u pacientů léčených přípravkem Signifor způsobit hypokortizolismus. Proto je nezbytné sledovat a poučít pacienta o známkách a příznacích spojených s hypokortizolismem (např. slabost, únava, anorexie, nauzea, zvracení, hypotenze,

hyperkalemie, hyponatremie, hypoglykemie). V případě prokázaného hypokortizolismu může být nutné dočasně podávat substituční léčbu exogenními steroidy (glukokortikoid) a/nebo snížit dávku nebo přerušit léčbu Signiforem. Rychlé snížení hladin kortizolu může být spojeno se sníženým počtem leukocytů.

Poruchy žlučníku a souvisejících orgánů

Cholelitiáza (žlučové kameny) je známým nežádoucím účinkem spojeným s analogy somatostatinu a ve studiích s pasireotidem byl její výskyt často zaznamenán (viz bod 4.8). U pacientů užívajících přípravek Signifor byly zaznamenány postmarketingové případy cholangitidy, které byly ve většině případů hlášeny jako komplikace spojené se žlučovými kameny. Před zahájením léčby Signiforem a poté v 6 až 12měsíčních intervalech v průběhu léčby se doporučuje provést ultrazvukové vyšetření žlučníku. Přítomnost žlučkových kamenů u pacientů léčených Signiforem je obvykle bezpříznaková; symptomatické onemocnění je nutno léčit v souladu s doporučenými klinickými postupy.

Hormony hypofýzy

Vzhledem k tomu, že farmakologická aktivita pasireotidu napodobuje aktivitu somatostatinu, nelze vyloučit inhibici jiných hormonů hypofýzy než GH a/nebo IGF-1 u pacientů s akromegalií a ACTH/kortizolu u pacientů s Cushingovou chorobou. Proto je podle klinické potřeby nutno zvážit sledování funkce hypofýzy (např. TSH/volný T₄) před zahájením léčby a poté pravidelně v průběhu léčby Signiforem.

Účinek na ženskou fertilitu

Léčebný přínos snížených hladin růstového hormonu (GH) a normalizace koncentrace inzulínu podobného růstového faktoru 1 (IGF-1) u pacientek s akromegalií a snížení nebo normalizace sérových hladin kortizolu u pacientek s Cushingovou chorobou mohou potenciálně obnovit fertilitu pacientky. Pacientky ve fertilním věku mají být informovány o nutnosti používat během léčby Signiforem vhodnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Poruchy koagulace

Pacienti s významným zvýšením hodnot protrombinového času (PT) a parciálního protrombinového času (PTT) nebo pacienti užívající antikoagulantia - deriváty kumarinu nebo heparinu byli vyloučeni z klinických studií s pasireotidem, protože bezpečnost kombinace s tímto typem antikoagulantů nebyla dosud stanovena. Pokud nelze vyloučit konkomitantní užití antikoagulantů – derivátů kumarinu nebo heparinu a intramuskulárně podávaného Signiforu, měli by být pacienti pravidelně sledováni s ohledem na možné zhoršení jejich koagulačních parametrů (PT a PTT) a dávka antikoagulantů má být přiměřeně upravena.

Porucha funkce ledvin

Vlivem zvýšené volné expozice léku má být Signifor u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin či u pacientů v konečném stádiu selhání ledvin používán s opatrností (viz bod 5.2).

Obsah sodíku

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Předpokládané farmakokinetické interakce vedoucí k účinku na pasireotid

Působení P-gp inhibitoru verapamilu na farmakokinetiku subkutánně podávaného pasireotidu byl testován v lékové interakční studii u zdravých dobrovolníků. Nebyly zjištěny žádné změny ve farmakokinetice (míra rozsahu expozice) pasireotidu.

Předpokládané farmakokinetické interakce vedoucí k účinku na ostatní léčivé přípravky

Pasireotid může snížit relativní biologickou dostupnost cyklosporinu. Souběžné podávání pasireotidu a cyklosporinu může s ohledem na zachování terapeutických hladin vyžadovat úpravu dávky cyklosporinu.

Předpokládané farmakodynamické interakce

Léčivé přípravky, které prodlužují QT interval

Pasireotid má být podáván s opatrností u pacientů, kteří současně užívají léčivé přípravky, které prodlužují QT interval, jako jsou antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, prokainamid, disopyramid), antiarytmika třídy III (např. amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), některé antibakteriální přípravky (intravenózní erythromycin, injekční pentamidin, klarithromycin, moxifloxacin), některá antipsychotika (např. chlorpromazin, thioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, methadon), některá antihistaminika (např. terfenadin, astemizol, mizolastin), antimalarika (např. chlorochin, halofantrin, lumefantrin), některá antimykotika (ketokonazol, kromě šamponu s jeho obsahem) (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky působící bradykardií

Klinické sledování srdeční frekvence, zejména na začátku léčby, je doporučeno u pacientů užívajících pasireotid společně s léčivými přípravky působícími bradykardií, jako jsou beta blokátory (např. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), inhibitory acetylcholinesterázy (např. rivastigmin, fysostigmin), některé blokátory kalciových kanálů (např. verapamil, diltiazem, bepridil), některá antiarytmika (viz také bod 4.4).

Inzulín a perorální antidiabetika

Pokud je pasireotid podáván současně s inzulínem a perorálními antiabetiky (např. metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid), je nutné upravit jejich dávkování (snížení nebo zvýšení) (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání pasireotidu těhotným ženám je k dispozici pouze omezené množství údajů. Studie na zvířatech, kterým byl pasireotid podáván subkutánně, prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání pasireotidu se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda je pasireotid vylučován do lidského mateřského mléka. Dostupná data u potkanů, kterým byl pasireotid podáván subkutánně, prokázala vylučování pasireotidu do mléka (viz bod 5.3). Kojení má být během léčby Signiforem přerušeno.

Fertilita

Studie na potkaních, kterým byl pasireotid podáván subkutánně, prokázaly účinky na reprodukční parametry samic (viz bod 5.3). Klinický význam těchto účinků u lidí není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Signifor má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni, aby při řízení a obsluze strojů dbali opatrnosti, pokud se u nich během léčby Signiforem projevuje slabost, závrať nebo bolest hlavy.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Bezpečnostní profil intramuskulárně podávaného pasireotidu je konzistentní s třídou analogů somatostatinu až na vyšší stupeň a četnost hyperglykemie spojené s intramuskulárním podáním pasireotidu. Bezpečnostní profil intramuskulárně podávaného pasireotidu byl velmi podobný v indikaci akromegalie i Cushingovy choroby.

Akromegalie

U akromegalie bylo zhodnocení bezpečnosti stanoveno na základě údajů od 491 pacientů, kteří užívali pasireotid (419 pacientů používalo pasireotid intramuskulárně a 72 používalo pasireotid subkutánně) ve studiích fáze I, II a III. Nejčastější nežádoucí účinky (výskyt $\geq 1/10$) z poolovaných bezpečnostních dat ze studií fáze III C2305 a C2402 byly (pořadí dle klesající četnosti): průjem (nejčastější ve studii C2305), cholelitiáza, hyperglykemie (nejčastější ve studii C2402) a diabetes mellitus. Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 dle všeobecných kritérií toxicity (CTC) byly nejčastěji spojeny s hyperglykemií.

Cushingova choroba

U Cushingovy choroby bylo zhodnocení bezpečnosti intramuskulárního podání provedeno na základě údajů od 150 pacientů, kteří dostávali pasireotid ve fázi III studie G2304 (medián trvání expozice 57 týdnů). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k podávání počáteční dávky 10 mg nebo 30 mg pasireotidu s možností zvýšení dávky až na maximální dávku 40 mg každých 28 dní. Nejčastější nežádoucí účinky (výskyt $\geq 1/10$) ve fázi III studie G2304 byly hyperglykemie, průjem, cholelitiáza a diabetes mellitus. Frekvence a závažnost nežádoucích účinků měly tendenci být vyšší u vyšší počáteční dávky 30 mg, ale toto nebylo konzistentní pro všechny nežádoucí účinky.

Seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v tabulce 1 zahrnují reakce hlášené v pivotních studiích s intramuskulárním způsobem podání u pacientů s akromegalií a Cushingovou chorobou. Nežádoucí účinky v souvislosti s používáním léčivého přípravku jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny na základě četnosti výskytu. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány následovně: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky - preferované termíny pro intramuskulární podání pasireotidu

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie		
Endokrinní poruchy		Adrenální insuficience*		
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykemie, diabetes mellitus	Diabetes mellitus typu 2, porucha glukózové tolerance, snížená chuť k jídlu		Diabetická ketoacidóza
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závrať		
Srdeční poruchy		Sinusová bradykardie*, prodloužení QT intervalu		
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea, bolest břicha*	Nadmutí břicha, zvracení		
Poruchy jater a žlučových cest	Cholelitiáza	Cholecystitida*, cholestáza		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Alopecie, pruritus		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava*	Reakce v místě aplikace injekce*		
Vyšetření		Zvýšená hladina glykovaného hemoglobinu, zvýšená hladina alanin-aminotransferázy, zvýšená hladina aspartát-aminotransferázy, zvýšená hladina gamma-glutamyltransferázy, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšená hladina lipázy	Zvýšená hladina amylázy, prodloužený protrombinový čas	
* Sdružené termíny: Adrenální insuficience zahrnuje insuficienci nadledvin a sníženou hladinu kortizolu v krvi. Sinusová bradykardie zahrnuje bradykardii a sinusovou bradykardii. Bolest břicha zahrnuje bolest břicha a bolest v nadbřišku. Reakce v místě injekce zahrnují bolest v místě podání injekce, nodus v místě podání injekce, diskomfort v místě podání injekce, podlitiny v místě podání injekce, svědění v místě podání injekce, reakce v místě podání injekce, hypersenzitivitu v místě podání injekce a otok v místě podání injekce. Cholecystitida zahrnuje akutní cholecystitidu a chronickou cholecystitidu. Únava zahrnuje únavu a astenii.				

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Poruchy metabolismu glukózy

Akromegalie

U pacientů s akromegalií byla zvýšená hladina glukózy na lačno nejčastěji hlášenou laboratorní abnormalitou stupně 3/4 ve dvou studiích fáze III. Ve studii C2305 byly zvýšené hladiny glukózy na lačno stupně 3 hlášeny u 9,7 % pacientů s akromegalií léčených intramuskulárním podáním pasireotidu a u 0,6 % pacientů léčených intramuskulárním podáním oktreotidu. Zvýšené hladiny glukózy na lačno stupně 4 byly hlášeny u 0,6% pacientů s akromegalií léčených intramuskulárním podáním pasireotidu a u 0% pacientů léčených intramuskulárním podáním oktreotidu. Ve studii C2402 byly zvýšené hladiny glukózy na lačno stupně 3 hlášeny u 14,3 % pacientů s akromegalií léčených intramuskulárním podáním pasireotidu v dávce 40 mg a u 17,7 % pacientů s akromegalií léčených intramuskulárním podáním pasireotidu v dávce 60 mg a u žádného pacienta ve skupině s aktivní kontrolou. U dříve neléčených pacientů byly následně po zvýšení dávky pasireotidu na 60 mg hlášeny dva případy naléhavých stavů souvisejících s hyperglykemií (diabetická ketoacidóza a diabetické hyperglykemické koma); jeden u pacienta s neléčenou hyperglykemií a HbA_{1c} >8 % před zahájením léčby pasireotidem a druhý u pacienta s neléčenou hyperglykemií a plazmatickou hladinou glukózy na lačno 359 mg/dl. V obou studiích dosáhly průměrné hladiny FPG a HbA_{1c} během prvních tří měsíců léčby intramuskulárním podáním pasireotidu. U medikamentózně neléčených pacientů (studie C2305) byl průměr celkového zvýšení FPG a HbA_{1c} podobný ve všech časových úsecích u všech pacientů léčených intramuskulárním podáním pasireotidu bez ohledu na výchozí hodnoty.

Stupeň a frekvence hyperglykemie pozorovaná ve dvou pivotních studiích u pacientů s akromegalií byly vyšší u intramuskulárního způsobu podání přípravku Signifor než u aktivní kontroly (intramuskulárně podávaný oktreotid nebo lanreotid podávaný hlubokou podkožní injekcí).

V souhrnné analýze dvou pivotních studií byla celková incidence nežádoucích účinků souvisejících s hyperglykemií 58,6 % (všechny stupně) a 9,9 % (CTC stupně 3 a 4) u intramuskulárně podávaného Signiforu a 18,0 % (všechny stupně) a 1,1 % (CTC stupně 3 a 4) u aktivní kontroly. V pivotní studii u pacientů nedostatečně kontrolovaných jiným somatostatinovým analogem byl podíl pacientů dříve neužívajících antidiabetický přípravek, kteří vyžadovali zahájení antidiabetické terapie během studie, 17,5 % a 16,1 % v ramenech se Signiforem 40 mg a 60 mg ve srovnání s 1,5 % v rameni s aktivní kontrolou. V pivotní studii s pacienty, kteří nedostávali předchozí léčbu, byl podíl pacientů vyžadujících zahájení antidiabetické terapie během studie 36 % v rameni se Signiforem ve srovnání s 4,4 % v rameni s aktivní kontrolou.

Cushingova choroba

U pacientů s Cushingovou chorobou byly zvýšené hladiny FPG nejčastěji hlášenou laboratorní abnormalitou CTC stupně 3 (14,7 % pacientů) ve studii fáze III G2304. Nebyl hlášen žádný případ stupně 4. Průměrná zvýšení HbA_{1c} byla méně výrazná u pacientů s normální glykemií při vstupu do studie ve srovnání s pacienty s prediabetem nebo diabetem. Průměrné hladiny FPG se často zvýšily během prvního měsíce léčby a v dalších měsících bylo pozorováno jejich snížení a stabilizace. Zvýšení FPG a HbA_{1c} bylo závislé na dávce a hodnoty se obvykle snížily po ukončení intramuskulárního podávání pasireotidu, ale zůstaly nad počátečními hodnotami. Celkový výskyt nežádoucích reakcí spojených s hyperglykemií byl 75,3 % (všechny stupně) a 22,7 % (CTC stupně 3). Nežádoucí účinky hyperglykemie a diabetes mellitus vedly k ukončení studie u 3 (2,0 %), respektive 4 pacientů (2,7 %).

Zvýšené hladiny glukózy na lačno a HbA_{1c} pozorované při léčbě intramuskulárním podáním pasireotidu jsou po ukončení léčby reverzibilní.

Doporučuje se sledování hladin glukózy v krvi u pacientů léčených Signiforem (viz bod 4.4).

Gastrointestinální poruchy

V souvislosti s užíváním Signiforu byl hlášen častý výskyt gastrointestinálních poruch. Tyto reakce byly obvykle mírné, nevyžadovaly léčbu a s postupem léčby odezněly. U pacientů s akromegalií byly gastrointestinální poruchy méně časté u nedostatečně kontrolovaných pacientů než u pacientů

neléčených.

Reakce v místě vpichu

Ve studiích fáze III dosáhly reakce v místě vpichu (např. bolest v místě podání injekce, diskomfort v místě podání injekce) většinou stupně závažnosti 1 nebo 2. Výskyt těchto událostí byl nejvyšší v prvních 3 měsících léčby. Ve studiích s akromegalií byly události srovnatelné mezi pacienty léčenými intramuskulárně podávaným pasireotidem a intramuskulárně podávaným oktreotidem a byly méně četné u nedostatečně kontrolovaných pacientů oproti pacientům bez medikamentózní léčby.

Prodloužení QT intervalu

Ve studiích C2305 s akromegalií byl poměr pacientů s nově se vyskytujícím významným prodloužením intervalu QT/QTc ve skupinách s intramuskulárně podávaným pasireotidem a intramuskulárně podávaným oktreotidem srovnatelný až do doby přestupu z jednoho ramene do druhého (crossover), pouze s několika případy s významně odchylnými hodnotami. Hodnota QTcF >480 ms byla hlášena u 3 pacientů ve skupině léčené intramuskulárně podávaným pasireotidem oproti 2 pacientům ve skupině léčené intramuskulárním podáním oktreotidu a prodloužení QTcF >60 ms oproti výchozímu stavu bylo hlášeno u 2 pacientů oproti 1 pacientovi v příslušných skupinách. Ve studii C2402 byla zaznamenána jediná významná odchylka, a to hodnota QTcF >480 ms u 1 pacienta ve skupině s intramuskulárně podávaným pasireotidem v dávce 40 mg. Ve studii G2304 s Cushingovou chorobou byla hodnota QTcF > 480 ms hlášena u 2 pacientů. Hodnoty QTcF > 500 ms nebyly pozorovány v žádné z pivotních studií.

Jaterní enzymy

V souvislosti s používáním somatostatinových analog bylo hlášeno přechodné zvýšení jaterních enzymů a tento nežádoucí účinek byl rovněž zaznamenán v klinických studiích u zdravých pacientů a u pacientů používajících pasireotid. Zvýšení enzymů bylo z větší míry asymptomatické, mírné a s postupem léčby došlo k jejich úpravě. Při subkutánním podání byly pozorovány vzácné případy současných zvýšení ALT vyšší než 3 x ULN a bilirubinu vyšší než 2 x ULN, žádný případ nebyl zjištěn u pacientů léčených intramuskulárním podáním pasireotidu. Všechny pozorované případy současných zvýšení byly zjištěny během deseti dní zahájení léčby. Pacienti se uzdravili bez klinických následků a výsledky testů jaterních funkcí se po ukončení léčby vrátili k výchozím hodnotám.

Před a během léčby Signiforem se doporučuje podle klinické potřeby monitorace hladin jaterních enzymů (viz bod 4.4).

Pankreatické enzymy

Asymptomatické zvýšení lipázy a amylázy bylo ve studiích zaznamenáno u pacientů, kteří používali pasireotid. Zvýšení hladin bylo ve většině případů mírné a s postupem léčby došlo k jejich normalizaci. Pankreatitida je možným nežádoucím účinkem v souvislosti s užíváním somatostatinových analog vzhledem k souvislosti mezi cholelitiázou a akutní pankreatitidou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování je v závislosti na klinickém stavu pacienta doporučeno zahájit podpůrnou léčbu až do vymizení příznaků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormony hypofýzy a hypotalamu a analoga, somatostatin a analoga, ATC kód: H01CB05

Mechanismus účinku

Pasireotid je cyklohexapeptidový, injekční analog somatostatinu. Jako u přirozených peptidových hormonů somatostatinu-14 a somatostatinu-28 (rovněž známých jako inhibiční faktory uvolňování somatostatinu [SRIF]) a ostatních somatostatinových analog, spočívá farmakologický účinek pasireotidu ve vazbě na somatostatinové receptory. Je známo pět podtypů lidských somatostatinových receptorů: hsst1, 2, 3, 4 a 5. Tyto podtypy receptorů jsou za fyziologických podmínek exprimovány v různých tkáních. Somatostatinová analoga se různou měrou vážou na hsst receptory (viz tabulka 2). Pasireotid se váže s vysokou afinitou na čtyři z pěti hsst receptorů.

Tabulka 2 Vazebná afinita somatostatinu (SRIF-14), pasireotidu, oktreotidu a lanreotidu na pět podtypů lidských somatostatinových receptorů (hsst1-5)

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

Výsledky jsou vyjádřeny jako průměrná hodnota±SEM hodnoty IC₅₀ v jednotkách nmol/l.

Farmakodynamické účinky

Somatostatinové receptory jsou exprimovány v mnoha tkáních, především neuroendokrinními nádory, které nadměrně tvoří hormony včetně GH u akromegalie a ACTH u Cushingovy choroby.

In vitro studie prokázaly, že kortikotropní buňky nádoru u pacienta s Cushingovou chorobou vykazují vysokou expresi hsst5, zatímco další podtypy receptoru exprimovány nejsou nebo jen v nízkých hladinách. Pasireotid se váže a aktivuje čtyři z pěti hsst, obzvláště hsst5, kortikotropních buněk adenomů produkujících ACTH, čímž dochází k inhibici sekrece ACTH.

Z důvodu široce vazebného profilu na somatostatinové receptory má pasireotid potenciál stimulovat hsst2 a hsst5 subtypy receptorů důležité pro inhibici sekrece GH a IGF-1 a být proto účinný při léčbě akromegalie.

Metabolismus glukózy

V randomizované dvojité zaslepené studii zaměřené na mechanismus účinku provedené u zdravých dobrovolníků byl rozvoj hyperglykemie při subkutánním podávání pasireotidu v dávkách 0,6 a 0,9 mg dvakrát za den spojený s významným snížením tvorby inzulínu a inkretinových hormonů (tj. glukagonu podobnému peptidu-1 [GLP-1] a na glukóze závislému inzulínotropnímu peptidu [GIP]). Pasireotid neovlivňuje citlivost na inzulín.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost intramuskulárně podávaného pasireotidu byla prokázána ve dvou multicentrických studiích fáze III u pacientů s akromegalií a jedné otevřené, multicentrické studii fáze III u pacientů s Cushingovou chorobou.

Studie C2402 s akromegálií, nedostatečně kontrolovaní pacienti

Studie C2402 byla multicentrická randomizovaná paralelně uspořádaná studie fáze III se třemi rameny s dvojitě zaslepeným intramuskulárním podáním pasireotidu v dávce 40 mg a 60 mg oproti otevřenému intramuskulárnímu podání oktreotidu v dávce 30 mg nebo hluboké subkutánní injekci lanreotidu v dávce 120 mg pacientům s nedostatečně kontrolovanou akromegálií. Bylo randomizováno celkem 198 pacientů k používání pasireotidu v dávce 40 mg (n=65), intramuskulárně podávaného pasireotidu v dávce 60 mg (n=65) nebo aktivní kontrole (n=68). Celkem bylo léčeno 192 pacientů. Celkem 181 pacientů dokončilo základní fázi (24 týdnů) studie.

Nedostatečně kontrolovaní pacienti ve studii C2402 jsou definováni jako pacienti s průměrnou koncentrací GH >2,5 µg/l (při 5bodovém profilu během 2hodinové periody) a hodnotách IGF-1 >1,3 × ULN (adjustováno na pohlaví a věk). Pacienti museli být léčeni maximálními indikovanými dávkami intramuskulárně podávaného oktreotidu (30 mg) nebo hlubokou subkutánní injekcí lanreotidu (120 mg) po dobu nejméně 6 měsíců před randomizací. Tři čtvrtiny pacientů byly dříve léčeny intramuskulárně podávaným oktreotidem a čtvrtina lanreotidem podávaným hlubokou subkutánní injekcí. U téměř poloviny pacientů byla akromegalie dříve léčena jiným způsobem, než analogy somatostatinu. Dvě třetiny všech pacientů prodělal chirurgický zákrok. Výchozí průměr GH byl 17,6 µg/l u dávky 40 mg, 12,1 µg/l u dávky 60 mg a 9,5 µg/l u skupiny s aktivní kontrolou. Průměrné hodnoty IGF-1 ve výchozím stavu byly 2,6, 2,8 a 2,9 x ULN.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti bylo porovnání podílu pacientů, kteří dosáhli biochemické kontroly (definované jako průměr hladin GH <2,5 µg/l a normalizace na pohlaví a věku závislé IGF-1) ve 24. týdnu léčených intramuskulárním podáním pasireotidu v dávce 40 mg nebo 60 mg oproti pokračující léčbě aktivní kontrolou (intramuskulární podání oktreotidu v dávce 30 mg nebo 120 mg lanreotidu podaného hlubokou subkutánní injekcí). Studie dosáhla svého primárního ukazatele účinnosti u obou dávek intramuskulárně podávaného pasireotidu. Podíl pacientů, kteří dosáhli biochemické kontroly, byl 15,4 % (p-hodnota = 0,0006) u intramuskulárně podávaného pasireotidu v dávce 40 mg a 20,0 % (p-hodnota <0,0001) u intramuskulárně podávaného pasireotidu v dávce 60 mg ve 24 týdnech v porovnání s nulou v rameni s aktivní kontrolou (tabulka 3).

Tabulka 3 Klíčové výsledky ve 24. týdnu (studie C2402)

	Signifor intramuskulární podání 40 mg N=65 n (%), p hodnota	Signifor intramuskulární podání 60 mg N=65 n (%), p hodnota	Aktivní kontrola N=68 n (%)
GH<2,5 µg/l a normalizovaný IGF-1*	10 (15,4 %), p=0,0006	13 (20,0 %), p<0,0001	0 (0 %)
Normalizace 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 %)

* Primární ukazatel (pacienti s IGF-1< spodní limit normálních hladin (LLN) nebyli považováni za „respondéry“).

U pacientů léčených intramuskulárním podáním pasireotidu, u nichž bylo pozorováno snížení hladin GH a IGF-1, se tyto změny objevily během prvních 3 měsíců léčby a udržely se až do 24. týdne.

Podíl pacientů se snížením objemu tumoru hypofýzy nebo bez změn objemu byl ve 24. týdnu 81,0 % u intramuskulárně podávaného pasireotidu v dávce 40 mg a 70,3 % u intramuskulárně podávaného pasireotidu v dávce 60 mg a 50,0 % u aktivní kontroly. Snížení objemu tumoru o nejméně 25 % bylo dosaženo častěji u pacientů s intramuskulárním podáním pasireotidu (18,5 % pro 40 mg a 10,8 % pro 60 mg) v porovnání s aktivním komparátorem (1,5 %).

Na zdraví závislá kvalita života hodnocená pomocí dotazníku kvality života AcroQol prokázala statisticky významné zlepšení od výchozího stavu do 24. týdne v parametrech “Physical”, “Psychological-Appearance” a “Global scores” pro skupinu s dávkou 60 mg a “Physical sub-score” pro skupinu s dávkou 40 mg. Změny pro skupinu s intramuskulárním podáním oktreotidu nebo skupinu s hlubokým subkutánním injekčním podáním lanreotidu nebyly statisticky významné. Také zlepšení pozorované až do 24. týdne mezi oběma léčebnými skupinami nebylo statisticky signifikantní.

Studie C2305 s akromegalií, pacienti bez předchozí léčby

Multicentrická, randomizovaná, zaslepená studie fáze III byla provedena za účelem vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti intramuskulárně podávaného pasireotidu v porovnání s intramuskulárně podávaným oktreotidem u pacientů s aktivní akromegalií bez předchozí léčby. Celkem bylo randomizováno a léčeno 358 pacientů. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do jedné ze dvou léčebných skupin a v každé skupině pak byli stratifikováni následujícím způsobem: 1) pacienti, kteří prodělali jednu nebo více operací hypofýzy, ale nebyli léčeni medikamentózně nebo 2) *de novo* pacienti s MRI detekovaným adenomem hypofýzy, kteří odmítli operaci hypofýzy nebo u nichž byla operace hypofýzy kontraindikována.

Dvě léčebné skupiny byly dobře vyvážené s ohledem na demografické ukazatele a charakteristiky onemocnění. 59,7 % pacientů v léčebné skupině s intramuskulárně podávaným pasireotidem a 56 % pacientů v léčebné skupině s intramuskulárně podávaným oktreotidem byli pacienti bez předchozí operace hypofýzy (*de novo*).

Zahajovací dávka byla 40 mg u intramuskulárně podávaného pasireotidu a 20 mg u intramuskulárně podávaného oktreotidu. Zvýšení dávky za účelem zvýšení účinnosti bylo povoleno na základě zvážení investigátora po třech až šesti měsících léčby, pokud biochemické parametry vykázaly průměrné GH $\geq 2,5$ $\mu\text{g/l}$ a/nebo IGF-1 $> \text{ULN}$ (s ohledem na věk a pohlaví). Nejvyšší povolená dávka byla 60 mg u intramuskulárně podávaného pasireotidu a 30 mg u intramuskulárně podávaného oktreotidu.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byl podíl pacientů se snížením průměru hladin GH na $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ a normalizace IGF-1 na normální hodnoty (s ohledem na věk a pohlaví) ve 12. měsíci. Primární cílový ukazatel účinnosti byl dosažen; procentuální podíl pacientů, kteří dosáhli biochemické kontroly, byl 31,3 % u intramuskulárně podávaného pasireotidu a 19,2 % u intramuskulárně podávaného oktreotidu, čímž byl prokázán statisticky významný superiority výsledek ve prospěch intramuskulárně podávaného pasireotidu (p-hodnota = 0,007) (tabulka 4).

Tabulka 4 Klíčové výsledky ve 12. měsíci studie fáze III u pacientů s akromegalií

	Intramuskulární podání pasireotidu (%) N=176	Intramuskulární podání oktreotidu (%) N=182	p-hodnota
GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ a normalizovaný IGF-1*	31,3 %	19,2 %	p=0,007
GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ a IGF-1 $\leq \text{ULN}$	35,8 %	20,9 %	-
Normalizovaný IGF-1	38,6 %	23,6 %	p=0,002
GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$	48,3 %	51,6 %	p=0,536

* Primární cíl (pacienti s IGF-1 $<$ spodní limit normálních hladin (LLN) nebyli považováni za „respondéry“).

ULN = horní limit normálních hladin

Biochemické kontroly bylo dosaženo ve studii časně (tj. 3. měsíc), s vyšším podílem pacientů v rameni s intramuskulárně podávaným pasireotidem v porovnání s ramenem s intramuskulárně podávaným oktreotidem (30,1 % a 21,4 %) a byla udržovaná ve všech následujících hodnoceních během základní fáze.

Ve 12. měsíci bylo snížení objemu tumoru srovnatelné u obou skupin léčby i u pacientů s nebo bez

předchozí operace hypofýzy. Poměr pacientů se snížením objemu tumoru větším než 20 % byl ve 12. měsíci 80,8 % u intramuskulárně podávaného pasireotidu a 77,4 % u intramuskulárně podávaného oktreotidu.

Na zdraví závislá kvalita života hodnocená pomocí dotazníku kvality života AcroQol prokázala statisticky významné zlepšení v parametrech „Physical“, „Psychological-Appearance“ a „Global scores“ v obou skupinách léčby ve 12. měsíci. Průměrné zlepšení od výchozího stavu bylo vyšší pro intramuskulární podání pasireotidu v porovnání s intramuskulárním podáním oktreotidu bez statistické signifikance.

Prodloužená fáze studie

Na konci základní fáze mohli pacienti, kteří dosáhli biochemické kontroly nebo kteří podle vyšetření investigátora profitovali z léčby, pokračovat v prodloužené fázi s užíváním studijní léčby, do které byli randomizováni při zahájení studie.

Během prodloužené fáze studie pokračovalo 74 pacientů v používání intramuskulárně podávaného pasireotidu a 46 pacientů pokračovalo v léčbě intramuskulárně podávaným oktreotidem. Ve 25. měsíci dosáhlo biochemické kontroly 48,6 % pacientů (36/74) ve skupině s intramuskulárně podávaným pasireotidem a 45,7 % (21/46) ve skupině s intramuskulárně podávaným oktreotidem. Procentuální podíl pacientů, kteří měli průměr hodnot GH <2,5 µg/l a normalizaci IGF-1 ve stejném časovém úseku, byl také srovnatelný v obou léčebných ramenech.

Během prodloužené fáze studie se objem tumoru snižoval.

Fáze přestupu z jednoho ramene do druhého (crossover)

Na konci základní fáze byl pacientům, kteří nereagovali adekvátně na iniciační léčbu, povolen přestup z jednoho ramene do druhého a změna léčby. 81 pacientů bylo převedeno z léčby intramuskulárně podávaným oktreotidem na intramuskulárně podávaný pasireotid a 38 pacientů bylo převedeno z léčby intramuskulárně podávaným pasireotidem na intramuskulárně podávaný oktreotid.

Dvanáct měsíců po převodu byl podíl pacientů dosahujících biochemické kontroly 17,3 % (14/81) u intramuskulárně podávaného pasireotidu a 0 % (0/38) u intramuskulárně podávaného oktreotidu. Podíl pacientů, kteří dosáhli biochemické kontroly, včetně pacientů s IGF-1 <LLN, byl 25,9 % ve skupině s intramuskulárně podávaným pasireotidem a 0 % ve skupině s intramuskulárně podávaným oktreotidem.

Další snížení objemu tumoru bylo pozorováno ve 12. měsíci po převodu obou léčebných skupin a snížení bylo výraznější u pacientů převedených na intramuskulárně podávaný pasireotid (-24,7 %) oproti pacientům převedeným na intramuskulárně podávaný oktreotid (-17,9 %).

Studie G2304 s Cushingovou chorobou

Účinnost a bezpečnost intramuskulárního podání pasireotidu byla hodnocena v multicentrické studii fáze III během 12 měsíců léčby u pacientů s perzistentní nebo recidivující Cushingovou chorobou nebo u *de novo* pacientů, u kterých nebyla indikována operace nebo kteří ji odmítli. Kritéria způsobilosti zahrnovala průměrnou hodnotu volného kortizolu v moči (mUFC) během screeningu mezi 1,5 a 5násobkem horního limitu normy (ULN). Studie zahrnovala 150 pacientů. Průměrný věk byl 35,8 let a většina pacientů byly ženy (78,8 %). Většina pacientů (82,0 %) již dříve podstoupila operaci hypofýzy a průměrný počáteční mUFC byl 470 nmol/24h (ULN: 166,5 nmol/24hod).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k počáteční dávce 10 mg nebo 30 mg intramuskulárního podání pasireotidu každé 4 týdny. Po čtyřech měsících léčby pacienti s mUFC ≤ 1,5 x ULN pokračovali v zaslepené dávce, ke které byli randomizováni, a pacientům s mUFC > 1,5 x ULN byla dávka zaslepeně zvýšena z 10 mg na 30 mg nebo z 30 mg na 40 mg za předpokladu, že nebyly pochybnosti ohledně tolerability. Další úpravy dávky (až na maximum 40 mg) byly povoleny v měsících 7 a 9 v základní fázi. Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl pacientů v každém rameni, kteří dosáhli průměrných 24hodinových hladin UFC ≤ ULN po 7 měsících léčby

bez ohledu na předchozí zvýšení dávky. Sekundární cílové parametry zahrnovaly změny od počátku v 24hodinovém UFC, hladinách plazmatického ACTH, sérového kortizolu a klinických známkách a příznacích Cushingovy choroby. Všechny analýzy byly provedeny na základě dávkově randomizovaných skupin.

Výsledky

Studie splnila primární cíl účinnosti pro obě skupiny dávkování (dolní hranice 95% CI pro míru odezvy v každém rameni léčby > 15%). V měsíci 7 byla dosažena odpověď mUFC u 41,9 %, respektive 40,8 % pacientů randomizovaných k počáteční dávce 10 mg a 30 mg. Podíl pacientů, kteří dosáhli mUFC ≤ ULN nebo redukce mUFC od počátku alespoň 50 %, byl 50,0 % ve skupině s dávkou 10 mg a 56,6 % u pacientů s dávkou 30 mg (tabulka 5).

V obou skupinách dávkování Signifor způsobil pokles průměrného UFC po 1 měsíci léčby a tento stav byl dále udržován. Snížení byla také prokázána celkovým procentem změny od počátečního stavu v průměrných a středních hladinách mUFC v měsíci 7 a 12. Snížení hladin sérového kortizolu a plazmatického ACTH bylo také pozorováno v měsících 7 a 12 v každé dávkové skupině.

Tabulka 5 Klíčové výsledky – studie fáze III u pacientů s Cushingovou chorobou (intramuskulární způsob podání)

	Pasireotid 10 mg N=74	Pasireotid 30 mg N=76
Procento pacientů s:		
mUFC ≤ ULN v měsíci 7 (95 % CI) *	41,9 (30,5, 53,9)	40,8 (29,7, 52,7)
mUFC ≤ ULN bez předchozího zvýšení dávky v měsíci 7 (95 % CI)	28,4 (18,5, 40,1)	31,6 (21,4, 43,3)
mUFC ≤ ULN nebo ≥ 50 % snížení od počáteční hodnoty v měsíci 7 (95 % CI)	50,0 (38,1, 61,9)	56,6 (44,7, 67,9)
Medián (min, max) % změny mUFC od počáteční hodnoty v měsíci 7	-47,9 (-94,2, 651,1)	-48,5 (-99,7, 181,7)
Medián (min, max) % změny mUFC od počáteční hodnoty v měsíci 12	-52,5 (-96,9, 332,8)	-51,9 (-98,7, 422,3)

* Primární cílový parametr s využitím LOCF (poslední přenesené pozorování)

mUFC: průměrný volný kortizol v moči; ULN: horní limit normy; CI: interval spolehlivosti

Snížení systolického a diastolického krevního tlaku a tělesné hmotnosti bylo pozorováno v obou dávkových skupinách v měsíci 7. Celkové snížení těchto parametrů bylo vyšší u pacientů, kteří byli mUFC respondéry. Podobné trendy byly pozorovány v měsíci 12.

V měsíci 7 většina pacientů vykázala buď zlepšení nebo stabilní známky Cushingovy choroby, jako je hirsutismus, strie, modřiny a svalová síla. Zčervenání v obličeji se zlepšilo u 43,5 % (47/108) pacientů a u více než třetiny pacientů se projevilo zlepšení supraklavikulárních (34,3 %) a dorzálních tukových vrstev (34,6 %). Podobné výsledky byly pozorovány také v měsíci 12.

Kvalita života ve vztahu ke zdraví byla hodnocena pro chorobu specifickým nástrojem měření výsledku hlášeného pacientem (CushingQoL) a generickým nástrojem měření kvality života (SF-12v2 General Health Survey). V obou skupinách dávkování byla pozorována zlepšení v CushingQoL a celkovém psychickém zdraví (MCS, Mental Component Summary) dle nástroje SF-12v2, ale ne v celkovém fyzickém zdraví (PCS, Physical Component Summary) dle nástroje SF-12v2.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Signifor u všech podskupin pediatrické populace s akromegalií a hypofyzárním gigantismem a u hypofyzárně závislé Cushingovy choroby, nadprodukce hypofyzárního ACTH a hypofyzárně závislého hyperadrenokorticismu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pasireotid pro intramuskulární podání je formulován jako mikrosféry s dlouhodobým uvolňováním. Po jednorázové injekci vykazují plazmatické koncentrace pasireotidu počáteční náhlý nárůst v den injekce následovaný poklesem ode dne 2 do dne 7, poté pomalým nárůstem do maximální koncentrace okolo dne 21 a pomalou fází poklesu koncentrace během dalších týdnů souběžně s terminální dekadační fází polymerní matrice lékové formy.

Absorpce

Relativní biologická dostupnost intramuskulárně podávaného pasireotidu oproti subkutánně podávanému pasireotidu je kompletní. Nebyly provedeny žádné studie za účelem vyhodnotit absolutní biologickou dostupnost pasireotidu u lidí.

Distribuce

U zdravých dobrovolníků je intramuskulárně podávaný pasireotid významně distribuován s vysokým zdánlivým distribučním objemem ($V_z/F > 100$ litrů). Distribuce mezi krevními buňkami a plazmou je nezávislá na koncentraci a ukazuje, že pasireotid přetrvává především v plazmě (91 %). Vazba na plazmatické bílkoviny není příliš velká (88 %) a je nezávislá na koncentraci.

Na základě *in vitro* dat je pravděpodobné, že je pasireotid substrátem efluxního přenašeče P-gp (P-glykoprotein). Na základě *in vitro* dat není pasireotid substrátem pro refluxní přenašeč BCRP (protein rezistence karcinomu prsu) ani pro influxní přenašeče OCT1 (přenašeč organických kationtů 1), OATP (polypeptid pro transport organických aniontů) 1B1, 1B3 nebo 2B1. Pasireotid v terapeutických lékových hladinách také není inhibitorem UGT1A1, OATP1B1 nebo 1B3, OAT1 nebo OAT3, OCT1 nebo OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 a BSEP.

Biotransformace

Pasireotid je metabolicky vysoce stabilní a *in vitro* data prokazují, že pasireotid není substrátem, inhibitorem ani induktorem CYP450. U zdravých dobrovolníků se pasireotid vyskytuje především v plazmě, moči a stolici, a to v nezměněné formě.

Eliminace

Pasireotid je eliminován především prostřednictvím jaterní clearance (biliární exkrece) a jen malé množství se vylučuje ledvinami. Ve studii ADME provedené u lidí došlo ke ztrátě $55,9 \pm 6,63$ % dávky radioaktivity subkutánního pasireotidu během prvních 10 dnů po podání včetně $48,3 \pm 8,16$ % ztráty radioaktivity ze stolice a $7,63 \pm 2,03$ % z moči.

Skutečná clearance (CL/F) intramuskulárně podávaného pasireotidu u zdravých dobrovolníků je průměrně 4,5-8,5 litrů/h. Na základě populačních farmakokinetických (PK) analýz byla odhadovaná CL/F přibližně 4,8 až 6,5 litrů/h u typických pacientů s Cushingovou chorobou a přibližně 5,6 až 8,2 litrů/h u typických pacientů s akromegalií.

Linearita a závislost na čase

Farmakokinetický klidový stav pro intramuskulární podávání pasireotidu je dosažen po třech měsících. Po podání více měsíčních dávek vykazuje intramuskulárně podávaný pasireotid přibližně na dávce závislé farmakokinetické expozice v rozmezí dávek 10 mg až 60 mg každé 4 týdny.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatriká populace

U pediatrikých pacientů nebyly provedeny žádné studie.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Renální clearance však přispívá k eliminaci pasireotidu u lidí pouze malou měrou. V klinické studii u pacientů s poruchami funkce ledvin, s poruchami ledvin mírného, středně těžkého či těžkého stupně, nebo u pacientů v konečném stádiu selhání ledvin (ESRD), nemělo jednorázové podkožní podání v dávce 900 µg (pasireotid) významný vliv na celkovou expozici pasireotidu v plazmě. Systémová expozice (AUC_{inf}) volného pasireotidu v plazmě byla zvýšena u pacientů s poruchou funkce ledvin (mírně: 33 %; středně: 25 %, těžce: 99 %, ESRD: 143 %) v porovnání s kontrolní skupinou.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny klinické studie s intramuskulárně podávaným pasireotidem. V klinické studii se subkutánním podáním jedné dávky pasireotidu pacientům s poruchou jaterních funkcí byly zaznamenány statisticky významné rozdíly mezi subjekty se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B a C). U subjektů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se AUC_{inf} zvýšila o 60 % a 79 %, C_{max} se zvýšilo o 67 % a 69 % a CL/F se snížilo o 37 % a 44 %.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Ve farmakokinetické populační analýze pacientů nebyl věk významnou proměnnou funkcí.

Demografie

Z populačních PK analýz pro Signifor vyplývá, že rasa a pohlaví neovlivňují farmakokinetické parametry. Farmakokinetické expozice slabě korelovaly s tělesnou hmotností ve studii s pacienty, kteří nebyli dříve medikamentózně léčeni, ale ne ve studii s nedostatečně kontrolovanými pacienty. Pacientky s akromegálií měly vyšší expozici 32 % v porovnání s expozicí 51 % u pacientů mužského pohlaví ve studiích s pacienty, kteří nebyli dříve medikamentózně léčeni a nedostatečně kontrolovanými pacienty; tyto rozdíly v expozici nebyly klinicky relevantní na základě dat o účinnosti a bezpečnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické bezpečnostní údaje získané na základě studií provedených s pasireotidem podávaným subkutánní cestou konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Většina výsledků vyplývajících ze studií toxicity opakovaných dávek byla reverzibilní a připisována farmakologii pasireotidu. Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze v souvislosti s expozicemi, které byly považovány za dostatečné k překročení maximální lidské expozice, což má velmi malý význam pro klinické použití přípravku.

Pasireotid podávaný subkutánně neměl vliv na fertilitu u samčích potkanů, ale podle předpokladů na základě farmakologie pasireotidu, byly u samičích potkanů zaznamenány abnormální cykly nebo absence cyklů a snížení počtu žlutých tělísek a implantačních míst. Embryonální toxicita byla u potkanů a králíků zaznamenána v dávkách, které vyvolávaly toxicitu u matky, ale neměly teratogenní potenciál. V pre- a postnatálních studiích u potkanů neměl pasireotid žádný vliv na porod, ale způsoboval mírné opoždění vývoje odchlípení ušního boltce a snížení hmotnosti mláďat.

Z dostupných toxikologických údajů u zvířat vyplývá, že se pasireotid vylučuje do mateřského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Polyglaktin (50-60:40-50)

Polyglaktin (1:1)

Rozpouštědlo

Sodná sůl karmelosy
Mannitol
Poloxamer 188
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek: injekční lahvička z nahnědlého skla s pryžovou zátkou (chlorobutylová pryž) obsahující léčivou látku (pasireotid).

Rozpouštědlo: předplněná injekční stříkačka z bezbarvého skla s horním krytem a krytem pístu (chlorobutylová pryž) obsahující 2 ml rozpouštědla.

Jednotlivá balení (všechny síly): každé jednotlivé balení obsahuje blistr s jednou injekční soupravou (injekční lahvička a odděleně balená jedna předplněná injekční stříkačka s jedním adaptérem na lahvičku a jednou bezpečnostní jehlou).

Vícečetná balení (pouze síly 40 mg a 60 mg): každé vícečetné balení obsahuje 3 krabičky, z nichž každá obsahuje blistr s jednou injekční soupravou (jedna injekční lahvička a odděleně balená jedna předplněná injekční stříkačka s jedním adaptérem na lahvičku a jednou bezpečnostní jehlou).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení nebo síly.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

V postupu rekonstituce Signiforu se nacházejí dva kritické kroky. **Pokud je neprovedete, nemusí dojít ke správné aplikaci injekce.**

- **Teplota injekčního setu musí dosáhnout pokojové teploty.** Vyjměte injekční set z chladničky a nechte jej temperovat na pokojovou teplotu po dobu minimálně 30 minut před rekonstitucí, tato doba nesmí přesáhnout 24 hodin.
- Po doplnění rozpouštědla **protřepávejte mírně injekční lahvičku** po dobu minimálně 30 sekund, **dokud se nevytvoří stejnoměrná suspenze.**

Injekční set obsahuje:

- a Jednu injekční lahvičku obsahující prášek
- b Jednu předplněnou injekční stříkačku obsahující rozpouštědlo
- c Jeden adaptér na injekční lahvičku pro rekonstituci léčivého přípravku
- d Jednu bezpečnostní injekční jehlu (20G x 1,5")

Řiďte se pečlivě níže uvedenými pokyny, aby se zajistila úplná rekonstituce prášku Signifor a rozpouštědla na injekční suspenzi před hlubokou intramuskulární injekcí.

Suspenze přípravku Signifor musí být připravena bezprostředně před podáním.

Signifor smí aplikovat pouze zkušení zdravotničtí pracovníci.

Při přípravě přípravku Signifor k hluboké intramuskulární injekci prosím dodržujte následující pokyny:

1. Vyjměte Signifor injekční set z chladničky. **UPOZORNĚNÍ: Je nezbytné započít postup rekonstituce až po té, kdy injekční set dosáhne pokojové teploty. Ponechejte jej při pokojové teplotě po dobu minimálně 30 minut před rekonstitucí, tato doba nesmí přesáhnout 24 hodin.** Pokud není využit během 24 hodin, musí být injekční set vrácen do chladničky.
2. Z injekční lahvičky sejměte plastovou čepičku a alkoholovým tampónem vydezinfikujte gumovou zátku na lahvičce.
3. Sejměte folii z obalu s adaptérem, ale **NEVYJÍMEJTE** adaptér z obalu.
4. Uchopte obal adaptéru, umístěte adaptér na hrdlo lahvičky a zatlačte ho až dolů, čímž dojde k přichycení na místě, které je potvrzené “cvaknutím”.
5. Kolmým pohybem vyjměte adaptér z obalu.
6. Sejměte kryt z předplněné injekční stříkačky s rozpouštědlem a **našroubujte** stříkačku na adaptér.
7. Pomalu stlačte celý píst dolů, aby došlo k přemístění rozpouštědla do lahvičky.
8. **UPOZORNĚNÍ: Držte píst stlačený a mírně protřepávejte** injekční lahvičku po dobu **minimálně 30 sekund**, aby se prášek zcela rozpustil. **Opakujte mírné protřepávání dalších 30 sekund, pokud se prášek zcela nerozpustil.**
9. Otočte injekční stříkačku a lahvičku dnem vzhůru, **pomalou** vtáhněte píst a přemístěte celý obsah z lahvičky do stříkačky.
10. Odšroubujte injekční stříkačku od adaptéru.
11. Našroubujte bezpečnostní injekční jehlu na stříkačku.
12. Odstraňte ochranný kryt z jehly. Pomalu obraťte stříkačku k získání rovnoměrné suspenze a zamezení sedimentace. Opatrně klepněte na stříkačku, abyste odstranil(a)všechny viditelné bubliny a vytlačte je ze stříkačky. Rekonstituovaný Signifor je nyní připravený pro **okamžité** podání.
13. Signifor se podává pouze hlubokou intramuskulární injekcí. Alkoholovým tampónem vydezinfikujte místo podání injekce. Vpíchněte jehlu do pravého nebo levého hýžděového svalu pod úhlem 90° k pokožce. Pomalu povytáhněte píst, abyste se přesvědčil(a), že nebyla narušena žádná céva, (změňte polohu jehly, pokud byla céva narušena). Pomalu stlačte píst až do úplného vyprázdnění stříkačky. Vyjměte jehlu z místa aplikace a aktivujte bezpečnostní kryt.
14. Jednou ze dvou níže popsanych metod aktivujte bezpečnostní kryt jehly:
 - tlakem sklopné části bezpečnostního krytu směrem dolů k pevné podložce
 - nebo tlakem ukazováku shora na pantSlyšitelné “cvaknutí” potvrzuje řádnou aktivaci bezpečnostního mechanismu. Okamžitě uložte stříkačku do nádoby na ostré předměty.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Signifor 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
EU/1/12/753/016-017

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. dubna 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 18. listopadu 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Signifor 0,3 mg injekční roztok
pasireotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje pasireotidum 0,3 mg (jako pasireotidi diaspartas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: Mannitol, kyselinu vinnou, hydroxid sodný, vodu pro injekci. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

6 ampulek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/753/001 6 ampulek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Signifor 0,3 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Signifor 0,3 mg injekční roztok
pasireotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje pasireotidum 0,3 mg (jako pasireotidi diaspartas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: Mannitol, kyselinu vinnou, hydroxid sodný, vodu pro injekci. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

6 ampulek. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Signifor 0,3 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (ZAHRNUJE BLUE BOX)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Signifor 0,3 mg injekční roztok
pasireotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje pasireotidum 0,3 mg (jako pasireotidi diaspartas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: Mannitol, kyselinu vinnou, hydroxid sodný, vodu pro injekci. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Vícečetné balení: 18 (3 balení po 6) ampulek.
Vícečetné balení: 30 (5 balení po 6) ampulek.
Vícečetné balení: 60 (10 balení po 6) ampulek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU**

Signifor 0,3 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK AMPULKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Signifor 0,3 mg injekce
pasireotidum
s.c.

2. ZPUSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Signifor 0,6 mg injekční roztok
pasireotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje pasireotidum 0,6 mg (jako pasireotidi diaspartas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: Mannitol, kyselinu vinnou, hydroxid sodný, vodu pro injekci. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

6 ampulek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/753/005 6 ampulek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Signifor 0,6 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Signifor 0,6 mg injekční roztok
pasireotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje pasireotidum 0,6 mg (jako pasireotidi diaspartas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: Mannitol, kyselinu vinnou, hydroxid sodný, vodu pro injekci. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

6 ampulek. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Signifor 0,6 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (ZAHRNUJE BLUE BOX)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Signifor 0,6 mg injekční roztok
pasireotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje pasireotidum 0,6 mg (jako pasireotidi diaspartas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: Mannitol, kyselinu vinnou, hydroxid sodný, vodu pro injekci. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Vícečetné balení: 18 (3 balení po 6) ampulek.
Vícečetné balení: 30 (5 balení po 6) ampulek.
Vícečetné balení: 60 (10 balení po 6) ampulek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Signifor 0,6 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK AMPULKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Signifor 0,6 mg injekce
pasireotidum
s.c.

2. ZPUSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Signifor 0,9 mg injekční roztok
pasireotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje pasireotidum 0,9 mg (jako pasireotidi diaspartas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: Mannitol, kyselinu vinnou, hydroxid sodný, vodu pro injekci. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

6 ampulek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/753/009 6 ampulek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Signifor 0,9 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Signifor 0,9 mg injekční roztok
pasireotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje pasireotidum 0,9 mg (jako pasireotidi diaspartas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: Mannitol, kyselinu vinnou, hydroxid sodný, vodu pro injekci. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

6 ampulek. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Signifor 0,9 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (ZAHRNUJE BLUE BOX)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Signifor 0,9 mg injekční roztok
pasireotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje pasireotidum 0,9 mg (jako pasireotidi diaspartas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: Mannitol, kyselinu vinnou, hydroxid sodný, vodu pro injekci. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Vícečetné balení: 18 (3 balení po 6) ampulek.
Vícečetné balení: 30 (5 balení po 6) ampulek.
Vícečetné balení: 60 (10 balení po 6) ampulek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Signifor 0,9 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK AMPULKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Signifor 0,9 mg injekce
pasireotidum
s.c.

2. ZPUSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Signifor 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
pasireotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 10 mg (jako pasireotidi embonas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje:

Prášek: Polyglaktin (50-60:40-50), Polyglaktin (1:1).

Rozpouštědlo: sodná sůl karmelosy, mannitol, poloxamer 188, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

1 injekční lahvička s práškem
1 předplněná stříkačka s 2 ml rozpouštědla
1 bezpečnostní injekční jehla
1 adaptér na injekční lahvičku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intramuskulární podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/753/018

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Signifor 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Signifor 10 mg prášek pro injekci
pasireotidum
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 mg

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro Signifor

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Signifor 20 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi pasireotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 20 mg (jako pasireotidi embonas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje:

Prášek: Polyglaktin (50-60:40-50), Polyglaktin (1:1).

Rozpouštědlo: sodná sůl karmelosy, mannitol, poloxamer 188, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

1 injekční lahvička s práškem
1 předplněná stříkačka s 2 ml rozpouštědla
1 bezpečnostní injekční jehla
1 adaptér na injekční lahvičku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intramuskulární podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/753/013

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Signifor 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Signifor 20 mg prášek pro injekci
pasireotidum
i.m.

2. ZPUSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

20 mg

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro Signifor

2. ZPUSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Signifor 30 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi pasireotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 30 mg (jako pasireotidi embonas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje:

Prášek: Polyglaktin (50-60:40-50), Polyglaktin (1:1).

Rozpouštědlo: sodná sůl karmelosy, mannitol, poloxamer 188, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

1 injekční lahvička s práškem
1 předplněná stříkačka s 2 ml rozpouštědla
1 bezpečnostní injekční jehla
1 adaptér na injekční lahvičku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intramuskulární podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/753/019

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Signifor 30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Signifor 30 mg prášek pro injekci
pasireotidum
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 mg

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro Signifor

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Signifor 40 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi pasireotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 40 mg (jako pasireotidi embonas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje:

Prášek: Polyglaktin (50-60:40-50), Polyglaktin (1:1).

Rozpouštědlo: sodná sůl karmelosy, mannitol, poloxamer 188, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

1 injekční lahvička s práškem
1 předplněná stříkačka s 2 ml rozpouštědla
1 bezpečnostní injekční jehla
1 adaptér na injekční lahvičku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intramuskulární podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/753/014

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Signifor 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Signifor 40 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi pasireotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 40 mg (jako pasireotidi embonas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje:

Prášek: Polyglaktin (50-60:40-50), Polyglaktin (1:1).

Rozpouštědlo: sodná sůl karmelosy, mannitol, poloxamer 188, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

1 injekční lahvička s práškem + 1 předplněná stříkačka s 2 ml rozpouštědla + 1 bezpečnostní injekční jehla + 1 adaptér na injekční lahvičku.

Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro jednorázové použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intramuskulární podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/753/015

Vícečetné balení obsahující 3 vnitřní krabičky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Signifor 40 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (ZAHRNUJE BLUE BOX)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Signifor 40 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi pasireotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 40 mg (jako pasireotidi embonas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje:

Prášek: Polyglaktin (50-60:40-50), Polyglaktin (1:1).

Rozpouštědlo: sodná sůl karmelosy, mannitol, poloxamer 188, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

Vícečetné balení: 3 balení po 1 injekčním setu

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro jednorázové použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intramuskulární podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/753/015

Vícečetné balení obsahující 3 vnitřní krabičky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Signifor 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Signifor 40 mg prášek pro injekci
pasireotidum
i.m.

2. ZPUSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

40 mg

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro Signifor

2. ZPUSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Signifor 60 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi pasireotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 60 mg (jako pasireotidi embonas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje:

Prášek: Polyglaktin (50-60:40-50), Polyglaktin (1:1).

Rozpouštědlo: sodná sůl karmelosy, mannitol, poloxamer 188, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

1 injekční lahvička s práškem
1 předplněná stříkačka s 2 ml rozpouštědla
1 bezpečnostní injekční jehla
1 adaptér na injekční lahvičku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intramuskulární podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/753/016

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Signifor 60 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Signifor 60 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi pasireotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 60 mg (jako pasireotidi embonas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje:

Prášek: Polyglaktin (50-60:40-50), Polyglaktin (1:1).

Rozpouštědlo: sodná sůl karmelosy, mannitol, poloxamer 188, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

1 injekční lahvička s práškem + 1 předplněná stříkačka s 2 ml rozpouštědla + 1 bezpečnostní injekční jehla + 1 adaptér na injekční lahvičku.

Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro jednorázové použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intramuskulární podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/753/017

Vícečetné balení obsahující 3 vnitřní krabičky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Signifor 60 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (ZAHRNUJE BLUE BOX)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Signifor 60 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi pasireotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 60 mg (jako pasireotidi embonas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje:

Prášek: Polyglaktin (50-60:40-50), Polyglaktin (1:1).

Rozpouštědlo: sodná sůl karmelosy, mannitol, poloxamer 188, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

Vícečetné balení: 3 balení po 1 injekčním setu

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro jednorázové použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intramuskulární podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/753/017

Vícečetné balení obsahující 3 vnitřní krabičky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Signifor 60 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Signifor 60 mg prášek pro injekci
pasireotidum
i.m.

2. ZPUSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

60 mg

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro Signifor

2. ZPUSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Signifor 0,3 mg injekční roztok
Signifor 0,6 mg injekční roztok
Signifor 0,9 mg injekční roztok
pasireotidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Signifor a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Signifor používat
3. Jak se Signifor používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Signifor uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Signifor a k čemu se používá

Signifor je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku pasireotid. Používá se k léčbě Cushingovy choroby u dospělých pacientů, u kterých není vhodná operace nebo u nich operace nepomohla.

Cushingova choroba je způsobená zvětšením hypofýzy (žláza na spodině mozku) nazývaným adenom hypofýzy. To vede k tomu, že tělo nadměrně produkuje hormon nazývaný adrenokortikotropní hormon (ACTH), což způsobuje nadprodukcí jiného hormonu nazývaného kortizol.

Lidské tělo přirozeně produkuje látku nazývanou somatostatin, která blokuje produkci určitých hormonů včetně ACTH. Pasireotid působí velmi podobným způsobem jako somatostatin. Přípravek Signifor je tak schopný blokovat produkci ACTH, což pomáhá omezovat nadměrnou tvorbu kortizolu a zlepšovat příznaky Cushingovy choroby.

Jestliže máte nějaké dotazy ohledně působení Signiforu nebo proč byl tento lék předepsán právě Vám, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Signifor užívat

Neužívejte Signifor

- jestliže jste alergický(á) na pasireotid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže trpíte závažnými poruchami funkce jater.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Signifor se poraďte se svým lékařem, pokud v současné době máte, nebo jste měl(a):

- problémy s hladinami cukru v krvi, ať již příliš vysokými (jako je tomu u **hyperglykemie/cukrovky**) či příliš nízkými (hypoglykemie);
- problémy se srdcem jako je nedávný infarkt, městnavé srdeční selhání (typ poruchy srdce, kdy

- srdce nemůže pumpovat dostatečné množství krve do těla) nebo náhlá a svíravá bolest na hrudi (obvykle se projevující tlakem, těžkostí, stahy, svíravými nebo bodavými bolestmi na hrudi);
- poruchy srdečního rytmu, jako je nepravidelný srdeční tep nebo poruchy vedení srdečního vzruchu, nazývané „prodloužení QT intervalu“ nebo „QT prodloužení“;
 - nízké hladiny draslíku nebo hořčíku v krvi;
 - žlučové kameny.

Během Vaší léčby přípravkem Signifor

- přípravek Signifor kontroluje nadměrnou tvorbu kortizolu. Kontrola může být příliš silná a mohou se u Vás projevit známky nebo příznaky spojené s nedostatkem kortizolu, jako je extrémní slabost, únava, snížení tělesné hmotnosti, pocit na zvracení, zvracení nebo nízký krevní tlak. Pokud se objeví tyto příznaky, neprodleně to sdělte svému lékaři.
- přípravek Signifor může způsobit zvýšení hladiny krevního cukru. Váš lékař může vyžadovat sledování Vašeho krevního cukru a začít nebo upravit léčbu cukrovky.
- přípravek Signifor může snižovat Váš srdeční tep. Váš lékař může chtít sledovat Vaši srdeční frekvenci přístrojem, který měří elektrickou aktivitu srdce („EKG“ nebo elektrokardiogram). Pokud užíváte nějaký léčivý přípravek k léčbě srdce, Váš lékař také může upravit jeho dávkování.
- Váš lékař může také v pravidelných intervalech kontrolovat Váš žlučník, jaterní enzymy a hormony hypofýzy, protože mohou být tímto lékem ovlivněny.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože v této věkové skupině nejsou dostupná žádná data.

Další léčivé přípravky a Signifor

Signifor může ovlivnit působení jiných léčivých přípravků. Pokud užíváte jiné přípravky ve stejnou dobu jako Signifor (včetně přípravků dostupných bez lékařského předpisu), Váš lékař se může rozhodnout k důkladnějšímu sledování Vašeho srdce nebo může změnit dávku Signiforu nebo jiných přípravků. Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval nebo které možná budete užívat. Především informujte svého lékaře, pokud užíváte následující léky:

- přípravky k léčbě nepravidelného srdečního tepu, jako jsou přípravky obsahující disopyramid, prokainamid, chinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid, amiodaron nebo dronedaron;
- přípravky k léčbě bakteriálních infekcí (užívané ústy: klarithromycin, moxifloxacin; injekčně: erythromycin, pentamidin);
- přípravky k léčbě plísnových onemocnění (ketokonazol, netýká se šamponu s obsahem ketokonazolu);
- přípravky k léčbě některých psychiatrických poruch (chlorpromazin, thioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, methadon);
- přípravky k léčbě senné rýmy a jiných alergií (terfenadin, astemizol, mizolastin);
- přípravky užívané k prevenci nebo léčbě malárie (chlorochin, halofantrin, lumefantrin);
- přípravky užívané ke kontrole krevního tlaku jako jsou:
 - beta blokátory (metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol)
 - blokátory vápníkových kanálů (bepridil, verapamil, diltiazem)
 - inhibitory cholinesterázy (rivastigmin, fysostigmin)
- přípravky užívané k udržení rovnováhy elektrolytů (draslík, hořčík) ve Vašem těle.

Je velmi důležité, abyste uvedl(a) zejména následující přípravky:

- cyklosporin (používaný při transplantacích orgánů ke snížení aktivity imunitního systému);
- přípravky k léčbě vysokých hladin krevního cukru (jako je tomu u cukrovky) nebo příliš nízkých (hypoglykemie), jako je:
 - inzulin;
 - metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid (antidiabetické léky).

Těhotenství, kojení a plodnost

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

- Nepoužívejte Signifor, jestliže jste těhotná, ledaže by to bylo zcela nezbytné. Pokud jste těhotná nebo si myslíte, že jste těhotná, je důležité okamžitě to sdělit lékaři, který Vám poradí, zda můžete Signifor během těhotenství používat.
- Během léčby Signiforem nemáte kojit. Není známo, zda Signifor prochází do mateřského mléka.
- Pokud jste sexuálně aktivní žena, musíte během léčby používat vysoce účinný způsob antikoncepce. Před použitím přípravku Signifor prodiskutujte se svým lékařem nejvhodnější metodu antikoncepce.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Signifor má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože některé nežádoucí účinky, které se u Vás mohou objevit během užívání Signiforu, jako jsou závratě, bolesti hlavy nebo únava, mohou snížit Vaši schopnost bezpečně řídit a obsluhovat stroje.

Důležitá informace o některých složkách Signiforu

Signifor obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se Signifor používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Tento lék se dodává v ampulce, což je malá skleněná nádobka.

Kolik Signiforu používat

Doporučená dávka přípravku je jedna ampulka Signiforu o objemu 0,6 mg dvakrát denně. Používání Signiforu každý den ve stejnou dobu Vám pomůže vzpomenout si, kdy lék používat. Po započetí Vaší léčby může lékař také rozhodnout o zvýšení Vaší dávky na jednu ampulku Signiforu 0,9 mg dvakrát denně.

Pokud se objeví nežádoucí účinky, měl by Váš lékař dočasně snížit dávku na 0,3 mg v injekci.

Pokud před započtím léčby Signiforem trpíte jaterním onemocněním, může Váš lékař uvažovat o započtí léčby dávkou jedna ampulka 0,3 mg dvakrát denně.

K dosažení specifické dávky předepsané Vaším lékařem jsou dostupné ampulky Signiforu o různých silách (0,3 mg, 0,6 mg a 0,9 mg).

Váš lékař bude pravidelně sledovat Vaši odpověď na léčbu Signiforem a stanoví, jaká dávka je pro Vás nejvhodnější.

Jak používat Signifor

Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám sdělí, jak si Signifor injekčně podat. Přečtěte si informace na konci této Příbalové informace. Pokud máte nějaké otázky, kontaktujte Vašeho lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

Signifor je určený k podkožnímu podání. To znamená, že je podáván krátkou jehlou přímo do tukové tkáně pod kůži. Dobrým místem pro podání subkutánní injekce jsou stehna a břicho. Měňte místa podávání injekcí, abyste se vyhnuli bolestivosti a podráždění kůže. Také byste neměl(a) podávat injekce do citlivých míst nebo do míst s podrážděnou kůží.

Nepoužívejte Signifor, pokud si všimnete, že roztok není čirý nebo obsahuje částice. Roztok by neměl obsahovat viditelné částice, má být čirý a bezbarvý.

Jak dlouho používat Signifor

Signifor používejte tak dlouho, jak Vám lékař sdělí.

Jestliže jste použil(a) více Signiforu, než jste měl(a)

Jestliže jste nedopatřením použil(a) více Signiforu, než Vám předepsal lékař, okamžitě kontaktujte svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) použít Signifor

Nezdvojujte dávku Signiforu, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud jste zapomněl(a) použít injekční dávku Signiforu, podejte si až další dávku ve stanovenou dobu.

Jestliže jste přestal(a) používat Signifor

Jestliže jste přerušil(a) Vaši léčbu Signiforem, může hladina kortizolu znovu vzrůst a mohou se u Vás znovu projevit příznaky. Proto nepřestávejte používat Signifor, pokud Vám to Váš lékař neřekne.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás některý z následujících projeví:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)

- Změna hladin krevního cukru. Může se u Vás projevit zvýšený pocit žízně, častější nebo vydatnější močení, zvýšená chuť k jídlu spojená se snížením tělesné hmotnosti, únava, pocit na zvracení, zvracení, bolest břicha.
- Žlučové kameny nebo související komplikace. Může se u Vás projevit horečka, zimnice, žloutnutí kůže/očí, náhlé bolesti zad nebo bolesti na pravé straně břicha.
- Extrémní únava.

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10)

- Nízké hladiny kortizolu. Může se u Vás projevit mimořádná slabost, únava, ztráta tělesné hmotnosti, pocit na zvracení, zvracení a nízký krevní tlak.
- Zpomalení srdečního tepu.
- Nízký krevní tlak. Může se u Vás projevit závrať, pocit točení hlavy a závrať nebo mdloba při vstávání.
- Problémy s městnáním žluči (cholestáza). Může se u Vás objevit žloutnutí kůže, tmavá moč, světlá stolice a svědění.
- Zánět žlučníku (cholecystitida).

Další nežádoucí účinky Signiforu mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)

- Průjem
- Pocit na zvracení
- Bolest žaludku
- Bolest v místě podání injekce

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10)

- Prodloužený QT interval (porucha vedení srdečního vzruchu pozorovaná na EKG)
- Ztráta chuti k jídlu
- Zvracení
- Bolesti hlavy
- Závratě

- Padání vlasů
- Svědění (pruritus)
- Bolest svalů (myalgie)
- Bolest kloubů (artralgie)
- Neobvyklé výsledky jaterních funkčních testů
- Neobvyklé výsledky funkčních testů slinivky břišní
- Neobvyklé parametry krevní srážlivosti

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100)

- Nízký počet červených krvinek (anemie)

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- Zvýšená hladina ketolátek (skupiny látek produkovaných v játrech) v moči nebo krvi (diabetická ketoacidóza) jako komplikace zvýšené hladiny cukru v krvi. Váš dech může být cítit po ovoci, můžete mít potíže s dýcháním a pociťovat zmatenost.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Signifor uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku ampulky a krabičce za „EXP“ Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Signifor obsahuje

Léčivou látkou je pasireotidum.

Signifor 0,3 mg: Jedna ampulka o objemu 1 ml roztoku obsahuje pasireotidum 0,3 mg (jako pasireotidi diaspartas).

Signifor 0,6 mg: Jedna ampulka o objemu 1 ml roztoku obsahuje pasireotidum 0,6 mg (jako pasireotidi diaspartas).

Signifor 0,9 mg: Jedna ampulka o objemu 1 ml roztoku obsahuje pasireotidum 0,9 mg (jako pasireotidi diaspartas).

- Dalšími složkami jsou mannitol, kyselina vinná, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak Signifor vypadá a co obsahuje toto balení

Signifor injekční roztok je čirý, bezbarvý roztok v ampulce. Jedna ampulka obsahuje 1 ml injekčního roztoku.

Signifor je dostupný v baleních obsahujících 6 ampulek nebo ve vícečetných baleních obsahujících 18 (3 balení po 6), 30 (5 balení po 6) nebo 60 (10 balení po 6) ampulek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

INSTRUKCE PRO POUŽITÍ INJEKČNÍHO ROZTOKU SIGNIFOR

Tento lék se dodává v ampulce, což je malá skleněná nádobka. Při podání Signiforu mají být použity sterilní jednorázové injekční stříkačky a injekční jehly.

Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám poradí, jak Signifor ampulky používat. Přesto si před použitím ampulky pečlivě přečtěte následující informace. Pokud si nejste jistý(á), jak si injekci podat, nebo pokud máte nějaké otázky, požádejte prosím svého lékaře nebo zdravotní sestru o pomoc.

Injekce může být připravena buď za použití dvou rozdílných jehel určených k natažení a injekčnímu podání roztoku, nebo za použití jedné krátké tenké jehly pro oba kroky. Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám na základě místní klinické praxe sdělí, který postup máte použít. Řiďte se prosím jejich instrukcemi.

Uchovávejte ampulky Signiforu podle podmínek uchovávání uvedených na krabičce.

Důležité bezpečnostní informace

Upozornění: Uchovávejte ampulky mimo dosah dětí.

Co budete potřebovat

Při podání injekce budete potřebovat:

1. Jednu ampulku Signifor
2. Alkoholové nebo podobné tampony
3. Jednu sterilní injekční stříkačku
4. Jednu dlouhou silnou tupou sterilní jehlu k natažení roztoku (v případě potřeby budete instruováni Vaším lékařem nebo zdravotní sestrou)
5. Jednu krátkou tenkou sterilní jehlu
6. Nádobu na ostré předměty nebo jinou pevně uzavíratelnou nádobu

Místo vpichu

Místo vpichu je místo na Vašem těle, kam si budete podávat injekci. Signifor je určený k podkožnímu podání. To znamená, že se podává krátkou injekční jehlou přímo do tkáně pod kůži. Vhodným místem pro podání podkožní injekce jsou stehna a břicho. Měňte místa podávání injekcí, abyste se vyhnuli bolestivosti a podráždění kůže. Také byste neměl(a) podávat injekce do citlivých míst nebo do míst s podrážděnou kůží.

Co udělat před podáním

Pokud jste připravený(á) podat si injekci, pečlivě dodržujte níže uvedené kroky:

- Pečlivě si umyjte ruce mýdlem a vodou.
- Při každém podání injekce použijte nové jednorázové jehly a injekční stříkačky. Injekční stříkačky a jehly používejte pouze jednou. **Nikdy** nesdílejte jehly a injekční stříkačky.
- Vyjměte ampulku z krabičky.
- Zkontrolujte ampulku. **NEPOUŽÍVEJTE** ji, pokud je poškozená nebo je tekutina zakalená nebo obsahuje částice. V těchto případech vraťte celé balení do lékárny.

Je vhodné, aby ampulka v době aplikace dosáhla pokojové teploty.

Ampulka smí být otevřena pouze bezprostředně před aplikací a případný zbytek je nutné zlikvidovat.

Zkontrolujte datum použitelnosti a dávku

Zkontrolujte datum použitelnosti uvedené na štítku ampulky (za „EXP“) a zkontrolujte, zda ampulka obsahuje dávku, kterou Vám lékař předepsal.

NEPOUŽÍVEJTE přípravek po uplynutí doby použitelnosti nebo pokud neobsahuje správnou dávku. V obou případech vraťte celé balení do lékárny.

Jak podat Signifor



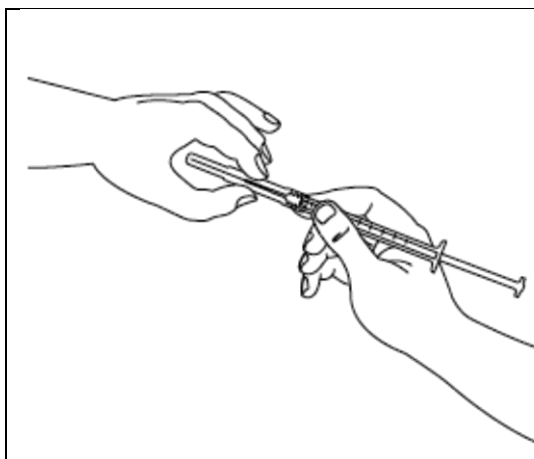
Krok 1:

Signifor injekční roztok je plněn v odlamovacích ampulkách. Barevný bod na horní části označuje místo odlomení v hrdle ampulky. Poklepejte na ampulku prstem, abyste se ujistil(a), že při otvírání ampulky není v horní části ampulky žádná tekutina.



Krok 2:

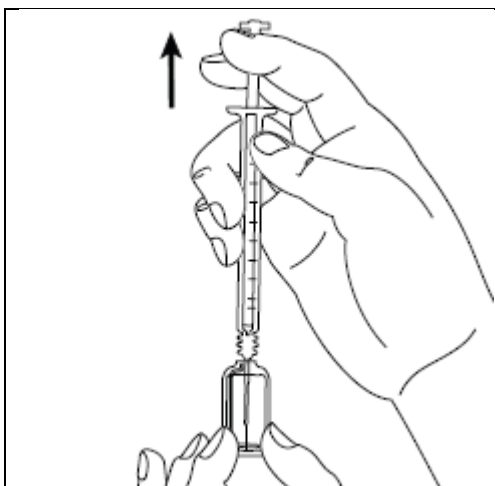
Doporučený postup: držte ampulku ve svislé poloze s barevným bodem na opačné straně od Vás. Držte spodní část ampulky v jedné ruce. Přidržujte ampulku palci pod a nad hrdlem, odlomte horní část v místě odlomení. Po otevření postavte ampulku na čistou rovnou podložku.



Krok 3:

Vezměte sterilní injekční stříkačku a nasadte na ni jehlu. Pokud Vám bylo sděleno, že máte použít dvě jehly, použijte v tomto kroku dlouhou silnou tupou jehlu.

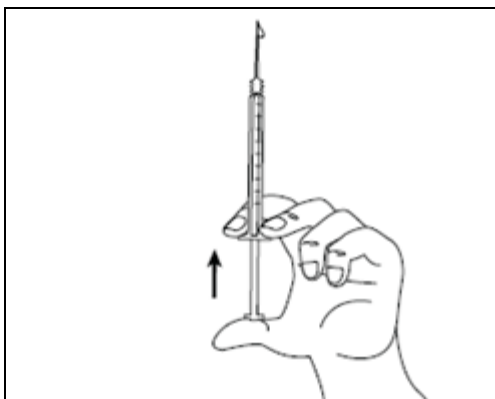
Dříve než přejdete ke kroku 4, otřete vybrané místo podání injekce alkoholovým tamponem.



Krok 4:

Sejměte kryt z jehly. Vložte jehlu do ampulky a stlačte píst, abyste natáhl(a) veškerý obsah ampulky do injekční stříkačky.

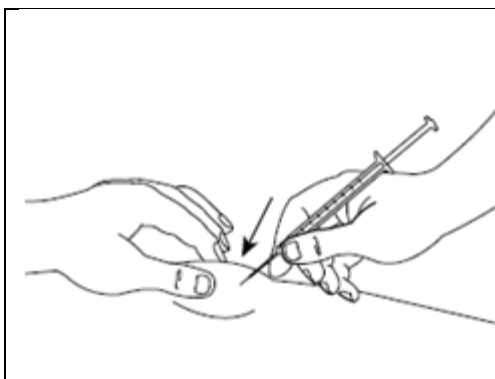
Pokud Vám bylo sděleno, že máte použít dvě jehly, nahrad'te nyní dlouhou jehlu krátkou jehlou.



Krok 5:

Držte injekční stříkačku v jedné ruce mezi dvěma prsty s palcem na zadním konci pístu. Poklepejte na stříkačku prsty, aby došlo k uvolnění vzduchových bublin. Ujistěte se stlačením pístu až do vystříknutí první kapky na špičce jehly, že v injekční stříkačce nejsou žádné vzduchové bubliny.

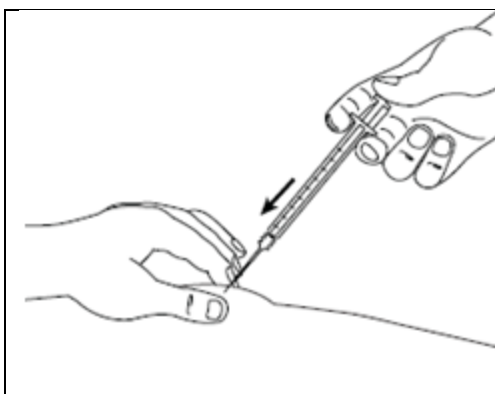
Jehlou se ničeho nedotýkejte. Nyní jste připraven(a) podat injekci.



Krok 6:

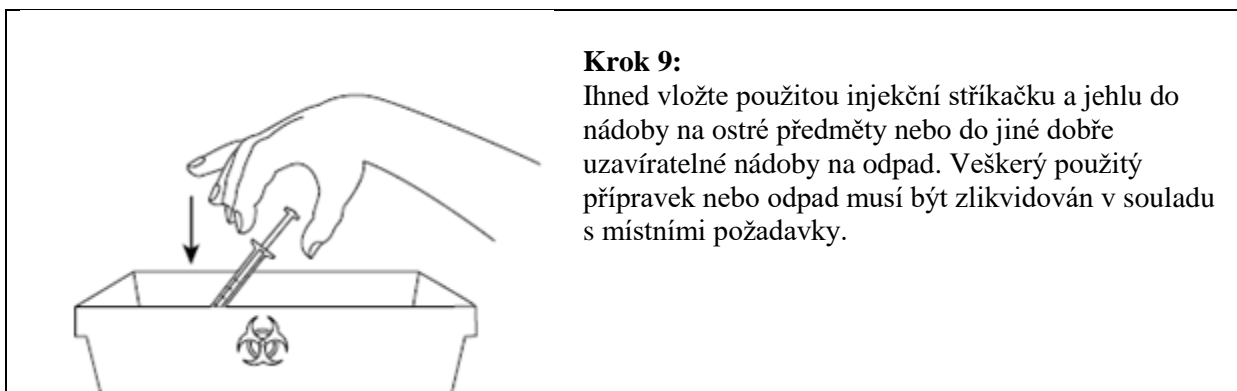
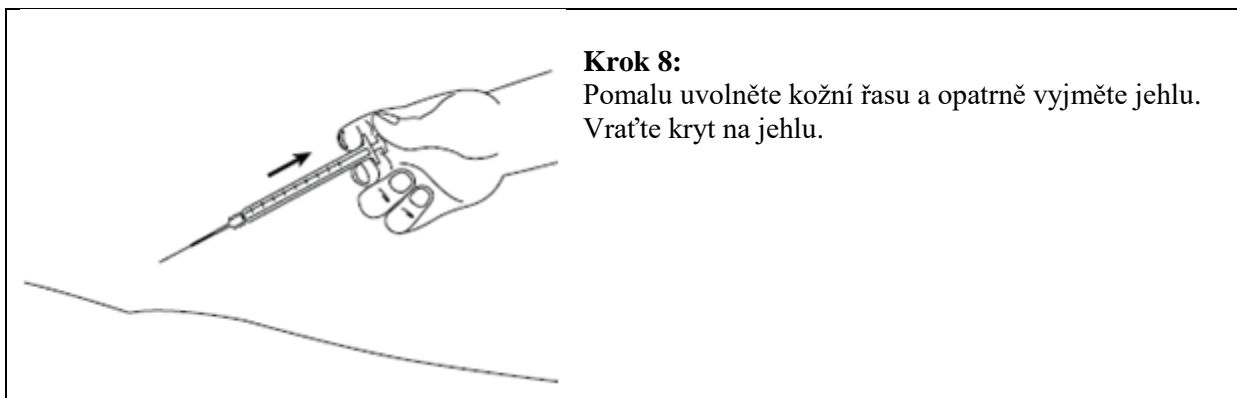
Jemně uchopte kožní řasu v místě vpichu, držte jehlu v úhlu přibližně 45 stupňů (viz obrázek) a aplikujte ji do místa vpichu.

Lehce povytáhněte píst, abyste zkontroloval(a), zda nebyla poškozena céva. Pokud si všimnete krve v injekční stříkačce, nejdříve vyjměte jehlu z kůže, poté nahrad'te krátkou jehlu novou a aplikujte ji do odlišného místa vpichu.



Krok 7:

Pomalou stlačujte píst dolů až do doby, kdy je veškerý roztok injikován. Držte píst zcela stlačený a přidržujte ho na místě 5 sekund



Příbalová informace: informace pro uživatele

Signifor 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
Signifor 20 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
Signifor 30 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
Signifor 40 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
Signifor 60 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
pasireotidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Signifor a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Signifor používat
3. Jak se Signifor používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Signifor uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Signifor a k čemu se používá

Signifor je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku pasireotid. Používá se k léčbě akromegalie u dospělých pacientů. Používá se také k léčbě Cushingovy choroby u dospělých pacientů, u kterých není vhodná operace nebo u nich operace nepomohla.

Akromegalie

Akromegalie je onemocnění způsobené určitým typem nádoru nazývaným adenom hypofýzy. Tento nádor vzniká v hypofýze (podvěsek mozkový), což je žláza uložená na spodině mozku. Adenom hypofýzy způsobuje zvýšenou tvorbu hormonu, který kontroluje růst tkání, orgánů a kostí, čímž dochází ke zvětšení velikosti kostí a tkání, zejména horních a dolních končetin.

Signifor snižuje tvorbu těchto hormonů a pravděpodobně také velikost adenomu. Výsledkem je snížení příznaků akromegalie, které zahrnují bolest hlavy, zvýšené pocení, necitlivost horních a dolních končetin, únavu a bolest kloubů.

Cushingova choroba

Cushingova choroba je způsobená zvětšením hypofýzy (žláza na spodině mozku) nazývaným adenom hypofýzy. To vede k tomu, že tělo nadměrně produkuje hormon nazývaný adrenokortikotropní hormon (ACTH), což způsobuje nadprodukcii jiného hormonu nazývaného kortizol.

Lidské tělo přirozeně produkuje látku nazývanou somatostatin, která blokuje produkci určitých hormonů včetně ACTH. Pasireotid působí velmi podobným způsobem jako somatostatin. Přípravek Signifor je tak schopný blokovat produkci ACTH, což pomáhá omezovat nadměrnou tvorbu kortizolu a zlepšovat příznaky Cushingovy choroby.

Jestliže máte nějaké dotazy ohledně působení Signiforu, nebo proč byl tento lék předepsán právě Vám, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Signifor používat

Nepoužívejte Signifor

- jestliže jste alergický(á) na pasireotid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže trpíte závažnými poruchami funkce jater.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Signifor se porad'te se svým lékařem, pokud v současné době máte, nebo jste měl(a):

- problémy s hladinami cukru v krvi, ať již příliš vysokými (jako je tomu u **hyperglykemie**/cukrovky) či příliš nízkými (hypoglykemie);
- problémy se srdcem jako je nedávný infarkt, městnavé srdeční selhání (typ poruchy srdce, kdy srdce nemůže pumpovat dostatečné množství krve do těla) nebo náhlá a svíravá bolest na hrudi (obvykle se projevující tlakem, těžkostí, stahy, svíravými nebo bodavými bolestmi na hrudi);
- poruchy srdečního rytmu, jako je nepravidelný srdeční tep nebo poruchy vedení srdečního vzruchu, nazývané „prodloužení QT intervalu“ nebo „QT prodloužení“;
- nízké hladiny draslíku nebo hořčíku v krvi;
- žlučové kameny;
- pokud užíváte antikoagulanty (léky užívané ke snížení srážlivosti krve), Váš lékař bude sledovat Vaše koagulační parametry a může upravit Vaši dávku antikoagulantů.

Během Vaší léčby přípravkem Signifor:

- přípravek Signifor může způsobit zvýšení hladiny krevního cukru. Váš lékař může vyžadovat sledování Vašeho krevního cukru a začít nebo upravit léčbu cukrovky.
- přípravek Signifor kontroluje nadměrnou tvorbu kortizolu. Kontrola může být příliš silná a mohou se u Vás projevit známky nebo příznaky spojené s nedostatkem kortizolu, jako je extrémní slabost, únava, snížení tělesné hmotnosti, pocit na zvracení, zvracení nebo nízký krevní tlak. Pokud se objeví tyto příznaky, neprodleně to sdělte svému lékaři.
- přípravek Signifor může snižovat Váš srdeční tep. Váš lékař může chtít sledovat Vaši srdeční frekvenci přístrojem, který měří elektrickou aktivitu srdce („EKG“ nebo elektrokardiogram). Pokud užíváte nějaký léčivý přípravek k léčbě srdce, Váš lékař také může upravit jeho dávkování.
- Váš lékař může také v pravidelných intervalech kontrolovat Váš žlučník, jaterní enzymy a hormony hypofýzy, protože mohou být tímto lékem ovlivněny.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože v této věkové skupině nejsou dostupná žádná data.

Další léčivé přípravky a Signifor

Signifor může ovlivnit působení jiných léčivých přípravků. Pokud užíváte jiné přípravky ve stejnou dobu jako Signifor (včetně přípravků dostupných bez lékařského předpisu), Váš lékař se může rozhodnout k důkladnějšímu sledování Vašeho srdce nebo může změnit dávku Signiforu nebo jiných přípravků. Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval nebo které možná budete užívat. Především informujte svého lékaře, pokud užíváte následující léky:

- přípravky ke snížení aktivity imunitního systému při transplantacích orgánů (cyklosporin);
- přípravky k léčbě vysokých hladin krevního cukru (jako je tomu u cukrovky) nebo naopak k léčbě příliš nízkých hladin cukru (hypoglykemie) jako jsou:
 - inzulin
 - metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid (léky proti cukrovce);
- přípravky k léčbě nepravidelného srdečního tepu, jako jsou přípravky obsahující disopyramid, prokainamid, chinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid, amiodaron nebo dronedaron;
- přípravky k léčbě bakteriálních infekcí (užívané ústy: klarithromycin, moxifloxacin; injekčně: erythromycin, pentamidin);

- přípravky k léčbě plísňových onemocnění (ketokonazol, netýká se šamponu s obsahem ketokonazolu);
- přípravky k léčbě některých psychiatrických poruch (chlorpromazin, thioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, methadon);
- přípravky k léčbě senné rýmy a jiných alergií (terfenadin, astemizol, mizolastin);
- přípravky užívané k prevenci nebo léčbě malárie (chlorochin, halofantrin, lumefantrin);
- přípravky užívané ke kontrole krevního tlaku jako jsou:
 - beta blokátory (metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol)
 - blokátory vápníkových kanálů (bepridil, verapamil, diltiazem)
 - inhibitory cholinesterázy (rivastigmin, fysostigmin)
- přípravky užívané k udržení rovnováhy elektrolytů (draslík, hořčík) ve Vašem těle.

Těhotenství, kojení a plodnost

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

- Nepoužívejte Signifor, jestliže jste těhotná, ledaže by to bylo zcela nezbytné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- Pokud kojíte, porad'te se před zahájením léčby tímto přípravkem se svým lékařem, protože není známo, zda Signifor prochází do mateřského mléka.
- Pokud jste sexuálně aktivní žena, musíte během léčby používat vysoce účinný způsob antikoncepce. Před použitím přípravku Signifor prodiskutujte se svým lékařem nejvhodnější metodu antikoncepce.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Signifor má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože nežádoucí účinky, které se u Vás mohou objevit během používání Signiforu, jako jsou bolesti hlavy, pocit na zvracení a únava, mohou snížit Vaši schopnost bezpečně řídit a obsluhovat stroje.

Důležitá informace o některých složkách Signiforu

Signifor obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se Signifor používá

Tento přípravek smí být podáván pouze zdravotnickým pracovníkem se zkušeností s podáváním tohoto přípravku.

Kolik Signiforu používat

Akromegalie

Doporučená zahajovací dávka Signiforu u akromegalie je 40 mg každé 4 týdny. Po započetí Vaší léčby může lékař také přehodnotit Vaši dávku. K tomu může přistoupit např. na základě vyhodnocení hladin růstového hormonu nebo jiných hormonů v krvi. Na základě výsledků a Vašich subjektivních pocitů může být dávka Signiforu, podávaného v každé injekci, snížena nebo zvýšena. Dávka by neměla přesáhnout 60 mg. Pokud před započtetím léčby akromegalie přípravkem Signifor trpíte jatrným onemocněním, může Váš lékař uvažovat o započtetí léčby dávkou 20 mg.

Cushingova choroba

Obvyklá zahajovací dávka Signiforu u Cushingovy choroby je 10 mg každé 4 týdny. Po zahájení Vaší léčby může lékař přehodnotit Vaši dávku. K tomu může přistoupit na základě vyhodnocení hladin kortizolu v krvi nebo moči. Na základě výsledků a Vašich subjektivních pocitů může být dávka Signiforu, podávaného v každé injekci, snížena nebo zvýšena. Dávka by neměla přesáhnout 40 mg.

Váš lékař bude pravidelně sledovat Vaši odpověď na léčbu Signiforem a stanoví, jaká dávka je pro Vás nejvhodnější.

Jak používat Signifor

Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám podají Signifor injekční cestou. Pokud máte nějaké otázky, kontaktujte Vašeho lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

Signifor je určený k nitrosvalovému podání. To znamená, že je podáván jehlou do Vašich hýžďových svalů.

Jak dlouho používat Signifor

Jde o dlouhodobou léčbu, která bude pravděpodobně trvat několik let. Váš lékař bude pravidelně sledovat Váš zdravotní stav, aby zkontroloval, zda má léčba požadovaný účinek. Vaše léčba Signiforem by měla pokračovat tak dlouho, jak bude Váš lékař považovat za nezbytné.

Jestliže jste přestal(a) používat Signifor

Jestliže jste přerušil(a) Vaši léčbu Signiforem, mohou se u Vás znovu projevit příznaky. Proto nepřestávejte používat Signifor, pokud Vám to Váš lékař neřekne.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás některý z následujících projevů:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)

- Změna hladin krevního cukru. Může se u Vás projevit zvýšený pocit žízně, častější nebo vydatnější močení, zvýšená chuť k jídlu spojená se snížením tělesné hmotnosti, únava, pocit na zvracení, zvracení, bolest břicha.
- Žlučové kameny nebo související komplikace. Může se u Vás projevit horečka, zimnice, žloutnutí kůže/očí, náhlé bolesti zad nebo bolesti na pravé straně břicha.
- Extrémní únava.

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10)

- Nízké hladiny kortizolu. Může se u Vás projevit mimořádná slabost, únava, ztráta tělesné hmotnosti, pocit na zvracení, zvracení a nízký krevní tlak.
- Zpomalení srdečního tepu.
- Prodloužený QT interval (porucha vedení srdečního vzruchu pozorovaná na EKG).
- Problémy s městnáním žluči (cholestáza). Může se u Vás objevit žloutnutí kůže, tmavá moč, světlá stolice a svědění.
- Zánět žlučníku (cholecystitida).

Další nežádoucí účinky Signiforu mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)

- Průjem
- Pocit na zvracení
- Bolest břicha
- Únava

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10)

- Únava, slabost, bledá kůže (příznaky nízké hladiny červených krvinek)
- Ztráta chuti k jídlu
- Bolesti hlavy

- Plynatost
- Zvracení
- Závratě
- Bolest, diskomfort, svědění a otoky v místě vpichu
- Změny výsledků jaterních funkčních testů
- Neobvyklé výsledky krevních testů (známky vyšší hladiny kreatinfosfokinázy, glykovaného hemoglobinu, lipázy v krvi)
- Padání vlasů

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100)

- Změny výsledků krevních testů funkce slinivky břišní (amyláza)
- Neobvyklé parametry krevní srážlivosti

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- Zvýšená hladina ketolátek (látek produkovaných v játrech) v moči nebo krvi (diabetická ketoacidóza) jako komplikace zvýšené hladiny cukru v krvi. Můžete mít dech vonící po ovoci, potíže s dýcháním a zmatenost.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Signifor uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, injekční lahvičce, předplněné stříkačce za „EXP“ Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v lednici (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Signifor obsahuje

- Léčivou látkou je pasireotidum.
Signifor 10 mg: jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 10 mg (jako pasireotidi embonas).
Signifor 20 mg: jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 20 mg (jako pasireotidi embonas).
Signifor 30 mg: jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 30 mg (jako pasireotidi embonas).
Signifor 40 mg: jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 40 mg (jako pasireotidi embonas).
Signifor 60 mg: jedna injekční lahvička obsahuje pasireotidum 60 mg (jako pasireotidi embonas).
- Dalšími složkami jsou:
 - V prášku: Polyglaktin (50-60:40-50), Polyglaktin (1:1).
 - V rozpouštědle: sodná sůl karmelosy, mannitol, poloxamer 188, voda pro injekci.

Jak Signifor vypadá a co obsahuje toto balení

Signifor prášek je slabě nažloutlý až nažloutlý prášek v injekční lahvičce. Rozpouštědlo je čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý nebo slabě nahnědlý roztok v předplněné stříkačce.

Signifor 10 mg je dostupný v jednotlivém balení obsahujícím jednu injekční lahvičku s práškem s 10 mg pasireotidu a jednu předplněnou injekční stříkačku se 2 ml rozpouštědla.

Signifor 20 mg je dostupný v jednotlivém balení obsahujícím jednu injekční lahvičku s práškem s 20 mg pasireotidu a jednu předplněnou injekční stříkačku se 2 ml rozpouštědla.

Signifor 30 mg je dostupný v jednotlivém balení obsahujícím jednu injekční lahvičku s práškem s 30 mg pasireotidu a jednu předplněnou injekční stříkačku se 2 ml rozpouštědla.

Signifor 40 mg je dostupný v jednotlivém balení obsahujícím jednu injekční lahvičku s práškem s 40 mg pasireotidu a jednu předplněnou injekční stříkačku se 2 ml rozpouštědla.

Signifor 60 mg je dostupný v jednotlivém balení obsahujícím jednu injekční lahvičku s práškem s 60 mg pasireotidu a jednu předplněnou injekční stříkačku se 2 ml rozpouštědla.

Jedno jednotlivé balení obsahuje injekční lahvičku a předplněnou stříkačku v blistru s jedním adaptérem na lahvičky a jednou bezpečnostní injekční jehlou.

Signifor 40 mg a Signifor 60 mg jsou také dostupné ve vícečetných baleních obsahujících 3 vnitřní balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Recordati Rare Diseases

Immeuble Le Wilson

70 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

Výrobce

Recordati Rare Diseases

Immeuble Le Wilson

70 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30 rue des Peupliers

92000 Nanterre

France

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Švédija

България

Recordati Rare Diseases

Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58

Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Belgique/Belgien

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Recordati Rare Diseases

Τηλ : +33 1 47 73 64 58

Γαλλία

Sverige

Recordati AB.

Tel : +46 8 545 80 230

Latvija

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Rare Diseases UK Ltd.

Tel: +44 (0)1491 414333

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace je určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

POKYNY PRO PODÁNÍ PRÁŠKU A ROZPOUŠTĚDLA SIGNIFOR PRO INJEKČNÍ SUSPENZI

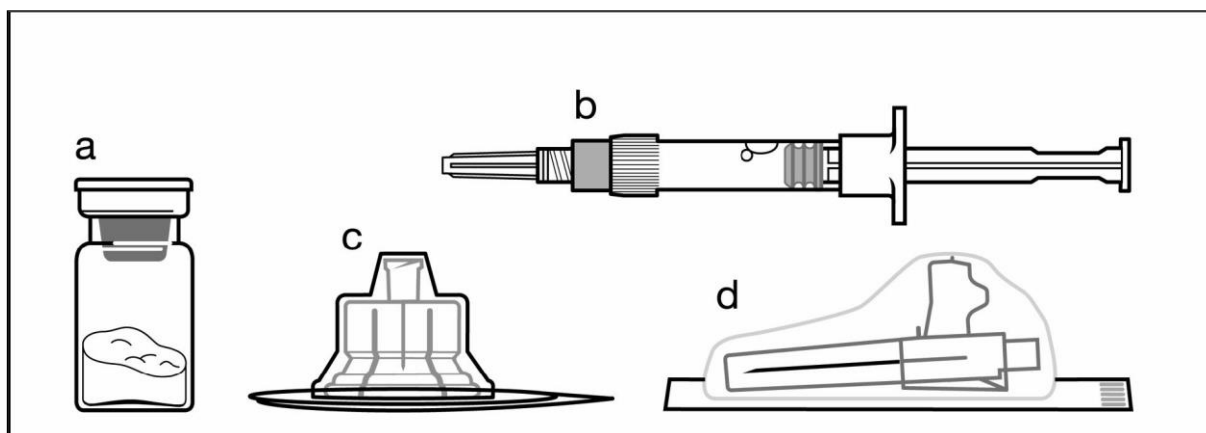
POUZE PRO HLUBOKOU INTRAMUSKULÁRNÍ INJEKCI

UPOZORNĚNÍ:

V postupu rekonstituce Signiforu se nachází dva kritické kroky. **Pokud je neprovedete, nemusí dojít ke správné aplikaci injekce.**

- **Teplota injekčního setu musí dosáhnout pokojové teploty.** Vyměte injekční set z chladničky a nechte jej temperovat na pokojovou teplotu po dobu minimálně 30 minut před rekonstitucí, tato doba nesmí přesáhnout 24 hodin.
- Po doplnění rozpouštědla, **mírně protřepávejte injekční lahvičku** po dobu minimálně 30 sekund **dokud se nevytvoří stejnoměrná suspenze.**

Injekční set obsahuje:



- a Jednu injekční lahvičku obsahující prášek
- b Jednu předplněnou injekční stříkačku obsahující rozpouštědlo
- c Jeden adaptér na injekční lahvičku pro rekonstituci léčivého přípravku
- d Jednu bezpečnostní injekční jehlu (20G x 1.5")

Řiďte se pečlivě níže uvedenými pokyny, aby se zajistila úplná rekonstituce prášku Signifor a rozpouštědla na injekční suspenzi před hlubokou intramuskulární injekcí.

Suspenze přípravku Signifor musí být připravena bezprostředně před podáním.

Signifor smí aplikovat pouze zkušení zdravotničtí pracovníci.

Krok 1

Vyjměte Signifor injekční set z chladničky.

UPOZORNĚNÍ: Je nezbytné započít postup rekonstituce až poté, kdy injekční set dosáhne pokojové teploty. Ponechte jej při pokojové teplotě po dobu minimálně 30 minut před rekonstitucí, tato doba nesmí přesáhnout 24 hodin.

Poznámka: Pokud není využit během 24 hodin, musí být injekční set vrácen do chladničky.

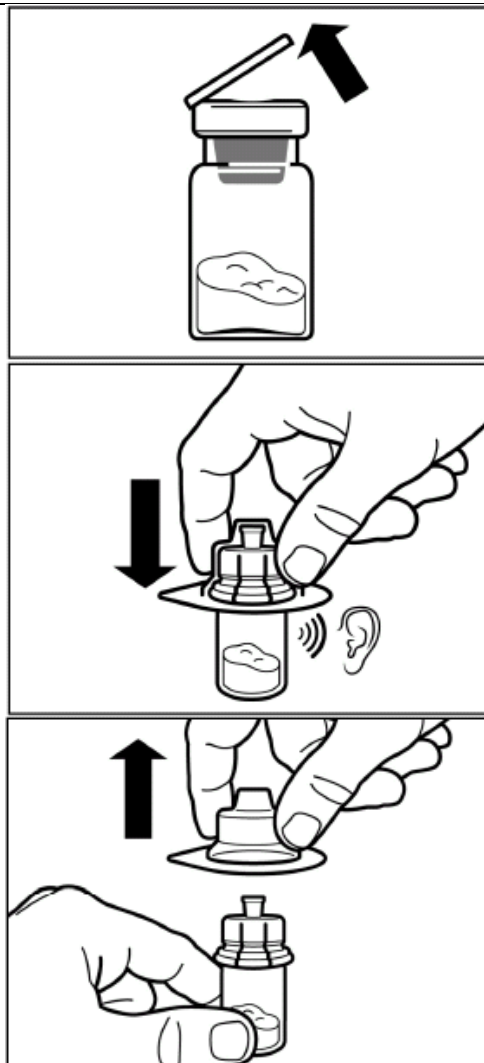
**Krok 2**

Z injekční lahvičky sejměte plastovou čepičku a alkoholovým tampónem vydezinfikujte pryžovou zátku na lahvičce.

Sejměte folii z obalu s adaptérem, ale **NEVYJÍMEJTE** adaptér z obalu.

Uchopte obal adaptéru, umístěte adaptér na hrdlo lahvičky a zatlačte ho až dolů, čímž dojde k přichycení na místě, které je potvrzené "cvaknutím".

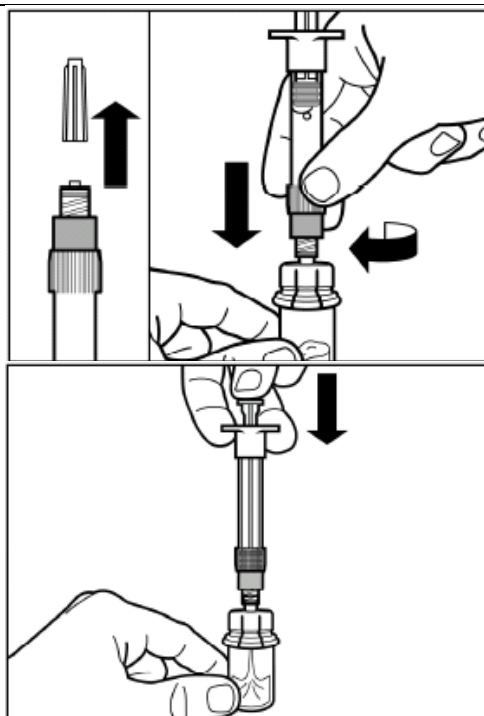
Kolmým pohybem vyjměte adaptér z obalu, jak je ukázáno na obrázku.



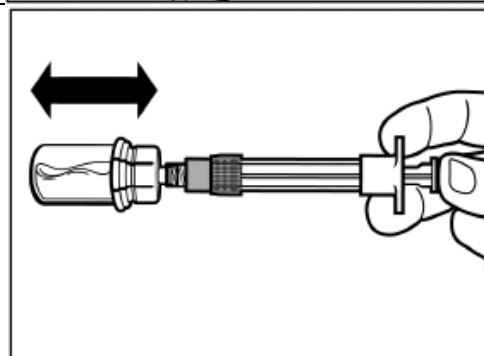
Krok 3

Sejměte kryt z předplněné injekční stříkačky s rozpouštědlem a **našroubujte** stříkačku na adaptér.

Pomalu stlačte celý píst dolů, aby došlo k přemístění rozpouštědla do lahvičky.

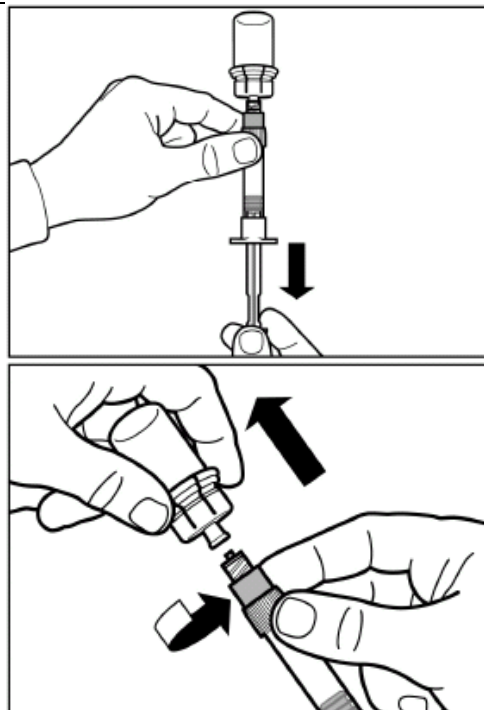
**Krok 4**

UPOZORNĚNÍ: Držte píst stlačený a **mírně** protřepávejte injekční lahvičku po dobu **minimálně 30 sekund**, aby se prášek zcela rozpustil. **Opakujte mírné protřepávání dalších 30 sekund, pokud se prášek zcela nerozpustil.**

**Krok 5**

Otočte injekční stříkačku a lahvičku dnem vzhůru, **pomalu** vtáhněte píst a přemístěte celý obsah z lahvičky do stříkačky.

Odšroubujte injekční stříkačku od adaptéru.



Krok 6

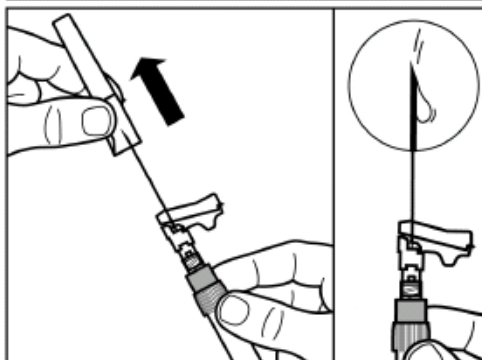
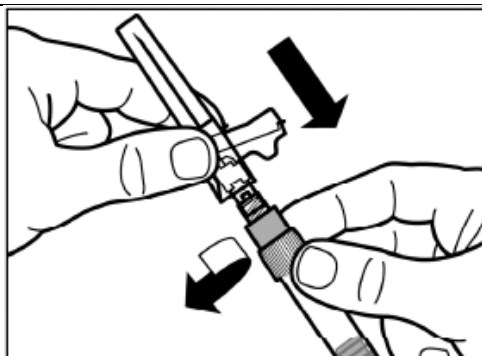
Našroubujte bezpečnostní injekční jehlu na stříkačku.

Odstraňte ochranný kryt z jehly.

Pomalou obraťte stříkačku k získání rovnoměrné suspenze a zamezení sedimentace.

Opatrně klepněte na stříkačku, abyste odstranil(a) všechny viditelné bubliny a vytlačte je ze stříkačky.

Rekonstituovaný Signifor je nyní připravený pro **okamžité** podání.

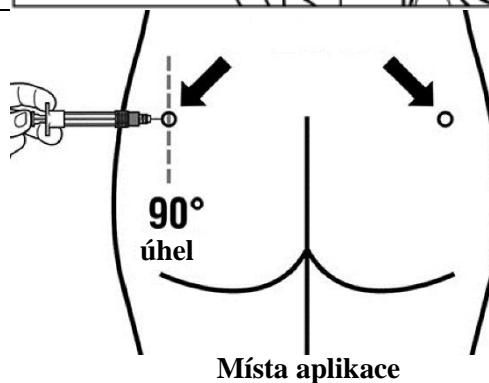
**Krok 7**

Signifor se podává pouze hlubokou intramuskulární injekcí. Alkoholovým tampónem vydezinfikujte místo podání injekce.

Vpíchněte jehlu do pravého nebo levého hýžd'ového svalu pod úhlem 90° k pokožce.

Pomalou povytáhněte píst, abyste se přesvědčil(a), že nebyla narušena žádná céva, (změňte polohu jehly, pokud byla céva narušena).

Pomalou stlačte píst až do úplného vyprázdnění stříkačky. Vyjměte jehlu z místa aplikace a aktivujte bezpečnostní kryt (viz krok 8).

**Krok 8**

Jednou ze dvou níže popsaných metod aktivujte bezpečnostní kryt jehly:

- tlakem sklopné části bezpečnostního krytu směrem dolů k pevné podložce (obrázek A),
- nebo tlakem ukazováku shora na pant (obrázek B).

Slyšitelné "cvaknutí" potvrzuje řádnou aktivaci bezpečnostního mechanismu.

Okamžitě uložte stříkačku do nádoby na ostré předměty.

