

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Signifor 0,3 mg soluție injectabilă
Signifor 0,6 mg soluție injectabilă
Signifor 0,9 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Signifor 0,3 mg soluție injectabilă

O fiolă de 1 ml conține pasireotidă 0,3 mg (sub formă de diaspartat de pasireotidă).

Signifor 0,6 mg soluție injectabilă

O fiolă de 1 ml conține pasireotidă 0,6 mg (sub formă de diaspartat de pasireotidă).

Signifor 0,9 mg soluție injectabilă

O fiolă de 1 ml conține pasireotidă 0,9 mg (sub formă de diaspartat de pasireotidă).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (soluție injectabilă).

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților adulți cu boală Cushing pentru care o intervenție chirurgicală nu constituie o opțiune sau la care o intervenție chirurgicală a eșuat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială recomandată este de 0,6 mg pasireotidă, administrată prin injecție subcutanată, de două ori pe zi.

La două luni de la începerea administrării tratamentului cu Signifor, pacienții trebuie evaluați pentru a se identifica beneficiul clinic. Pacienții care prezintă o reducere semnificativă a concentrațiilor de cortizol liber din urină (CLU) trebuie să continue administrarea Signifor atât timp cât se menține beneficiul. Poate fi avută în vedere o creștere a dozei până la 0,9 mg, în funcție de răspunsul la tratament, atât timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient. După două luni de tratament, pacienții care nu au răspuns la administrarea Signifor trebuie avuți în vedere pentru întreruperea tratamentului.

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse suspectate în orice moment în timpul tratamentului poate necesita o reducere temporară a dozei de Signifor. Se recomandă reducerea treptată a dozei cu câte 0,3 mg, de două ori pe zi.

Dacă se omite o doză de Signifor, următoarea injecție trebuie administrată la momentul planificat. Dozele nu trebuie administrate de două ori pentru a compensa o doză omisă.

Trecerea de la formula intramusculară la cea subcutanată

Nu sunt disponibile date clinice privind trecerea de la formula de pasireotidă intramusculară la cea subcutanată. Dacă este necesară o astfel de trecere, se recomandă să existe un interval de minimum 28 zile între ultima injecție intramusculară și prima injecție subcutanată și să se înceapă administrarea injecțiilor subcutanate la o doză de 0,6 mg pasireotidă de două ori pe zi. Pacientului trebuie să i se monitorizeze reacția de răspuns și tolerabilitatea, putând fi necesare ajustări ulterioare ale dozei.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Signifor la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici (≥65 ani)

Datele privind utilizarea Signifor la pacienți cu vârsta mai mare de 65 de ani sunt limitate, dar nu există dovezi care să sugereze că ajustarea dozei este necesară la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Ajustarea dozei nu este necesară la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A). Doza inițială recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B) este de 0,3 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.2). Doza maximă recomandată pentru acești pacienți este de 0,6 mg de două ori pe zi. Signifor nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Mod de administrare

Signifor va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienții trebuie să primească instrucțiuni de la medic sau de la profesionistul în domeniul medicinei privind modul de injectare subcutanată a Signifor.

Nu se recomandă utilizarea aceluiași loc pentru injectare pentru două injecții consecutive. Trebuie evitate locurile care prezintă semne de inflamare sau iritare. Locurile preferate pentru injectare subcutanată sunt partea superioară a coapselor și abdomenul (exclusiv zona buricului sau linia taliei).

Pentru alte detalii privind manipularea, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică severă (Child Pugh C).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Metabolismul glucozei

Au fost frecvent raportate modificări ale concentrațiilor glucozei din sânge la voluntarii sănătoși și pacienții tratați cu pasireotidă. Hiperglicemia și, mai puțin frecvent, hipoglicemia, au fost observate la subiecți care participă la studii clinice efectuate cu pasireotidă (vezi pct. 4.8).

Gradul hiperglicemiei a părut să fie mai mare la pacienții cu afecțiuni pre-diabetice sau diabet zaharat instalat. Pe durata studiului pivot, concentrațiile HbA_{1c} au crescut semnificativ și s-au stabilizat, dar nu au revenit la valorile inițiale (vezi pct. 4.8). Au fost raportate mai multe cazuri de întrerupere a

tratamentului și o rată mai ridicată de raportare a reacțiilor adverse severe cauzate de hiperglicemie la pacienții tratați cu doza de 0,9 mg de două ori pe zi.

Apariția hiperglicemiei pare să fie asociată cu scăderi ale secreției de insulină (mai ales în perioada post administrare a dozei) și de hormoni de tip incretină (și anume peptida-1 similară glucagonului [GLP-1] și polipeptida insulinotropică dependentă de glucoză [GIP]).

Status-ul glicemic (concentrația de glucoză din plasmă à jeun/hemoglobina A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) trebuie evaluat anterior începerii tratamentului cu pasireotidă. Monitorizarea FPG/HbA_{1c} în timpul tratamentului trebuie să respecte directivele stabilite. Automonitorizarea concentrației de glucoză din sânge și/sau evaluările FPG trebuie să fie efectuate săptămânal în primele două până la trei luni și, ulterior, periodic, după cum este clinic adecvat, dar și în primele două până la patru săptămâni după orice creștere a dozei. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea FPG la 4 săptămâni și a HbA_{1c} la 3 luni de la sfârșitul tratamentului.

Dacă apare hiperglicemia la un pacient tratat cu Signifor, se recomandă inițierea sau ajustarea tratamentului antidiabetic, respectând recomandările stabilite privind tratamentul pentru rezolvarea hiperglicemiei. Dacă hiperglicemia necontrolată persistă în ciuda abordării medicale adecvate, doza de Signifor trebuie redusă sau tratamentul cu Signifor trebuie întrerupt (vezi și pct. 4.5).

Au existat cazuri de cetoacidoză după punerea pe piață, asociate cu administrarea Signifor la pacienți cu și fără antecedente de diabet zaharat. Pacienții care se prezintă cu semne și simptome care corespund acidozei metabolice severe trebuie evaluați pentru depistarea cetoacidozei, indiferent de antecedentele de diabet.

La pacienții cu control redus al glicemiei (definit prin valorile HbA_{1c} >8% în timpul administrării tratamentului antidiabetic), rezolvarea și monitorizarea diabetului zaharat trebuie intensificate anterior inițierii tratamentului cu pasireotidă și în timpul acestuia.

Teste hepatice

S-au observat în mod frecvent creșteri ușoare, tranzitorii, ale concentrațiilor aminotransferazelor la pacienți tratați cu pasireotidă. De asemenea, au fost observate cazuri rare ale creșterilor concomitente ale concentrațiilor ALT (alaninaminotransferazei) mai mari de 3 x LNS și ale bilirubinei mai mari de 2 x LNS (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea funcției hepatice înaintea tratamentului cu pasireotidă și după una, două, patru, opt și douăsprezece săptămâni în timpul tratamentului. Ulterior, funcția hepatică trebuie monitorizată conform indicațiilor clinice.

Pacienții care dezvoltă concentrații plasmatice crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru confirmarea datelor. Dacă datele sunt confirmate, pacientul trebuie urmărit prin monitorizarea frecventă a funcției hepatice până când valorile revin la nivelurile anterioare tratamentului. Tratamentul cu pasireotidă trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă icter sau alte semne care sugerează o disfuncție hepatică semnificativă din punct de vedere clinic în contextul unei creșteri susținute a concentrațiilor AST (aspartataminotransferază) sau ALT de 5 x LNS sau mai mult sau în contextul în care creșteri ale ALT sau AST mai mari de 3 x LNS apar concomitent cu creșteri ale bilirubinei mai mari de 2 x LNS. După întreruperea tratamentului cu pasireotidă, pacienții trebuie monitorizați până la rezolvare. Tratamentul nu trebuie reluat.

Reacții cardiovasculare aferente

A fost raportată bradicardia la utilizarea pasireotidei (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților cu boală cardiacă și/sau factori de risc pentru bradicardie, cum sunt antecedente de bradicardie semnificativă din punct de vedere clinic sau infarct miocardic acut, bloc cardiac de grad înalt, insuficiență cardiacă congestivă (clasa III sau IV NYHA), angină instabilă, tahicardie ventriculară susținută, fibrilație ventriculară. Poate fi necesară ajustarea dozelor unor medicamente, cum sunt beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu sau medicamente pentru controlul echilibrului electrolic (vezi și pct. 4.5).

În cadrul a două studii dedicate efectuate la voluntari sănătoși pasireotida s-a dovedit că prelungește intervalul QT pe EKG. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei prelungiri.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu boala Cushing, s-a observat QTcF >500 msec la doi dintre cei 201 pacienți. Aceste episoade au fost sporadice și au apărut o singură dată, fără consecințe clinice observate. Nu au fost observate episoade de torsada vârfurilor nici în studiile menționate, nici în studiile clinice efectuate la alte populații de pacienți.

Pasireotida trebuie utilizată cu precauție, iar raportul dintre riscuri și beneficii trebuie atent cântărit, la pacienți care prezintă un risc semnificativ de apariție a prelungirii intervalului QT, cum sunt aceia cu:

- sindrom congenital de interval QT lung.
- boală cardiacă necontrolată sau semnificativă, inclusiv infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă, angină instabilă sau bradicardie semnificativă din punct de vedere clinic.
- administrare de medicamente antiaritmice sau de alte substanțe care sunt cunoscute a conduce la prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.5).
- hipopotasemie și/sau hipomagnezemie.

Se recomandă monitorizarea unui efect asupra intervalului QTc, iar un EKG trebuie realizat înainte de inițierea tratamentului cu Signifor, la o săptămână de la începerea tratamentului și ulterior, după cum este recomandat din punct de vedere clinic. Hipopotasemia și/sau hipomagnezemia trebuie corectate înainte de administrarea Signifor și trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului.

Hipocortizolism

Tratamentul cu Signifor conduce la supresia rapidă a secreției de ACTH (hormon adrenocorticotropic) la pacienții care suferă de boala Cushing. Supresia rapidă, completă sau aproape completă a ACTH, poate conduce la o scădere a concentrațiilor circulante ale cortizolului și, posibil, la hipocortizolism/hipoadrenalism tranzitoriu.

Prin urmare, este necesară monitorizarea și instruirea pacienților cu privire la semnele și simptomele asociate cu hipocortizolism (de exemplu, slăbiciune, fatigabilitate, anorexie, greață, vărsături, hipotensiune arterială, hiperpotasemie, hiponatremie, hipoglicemie). În cazul hipocortizolismului documentat, pot fi necesare tratamentul temporar exogen de înlocuire a steroizilor (glucocorticoizilor) și/sau reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Signifor.

Reacții la nivelul vezicii biliare și reacții aferente

Colelitiaza (calculi biliari) este o reacție adversă recunoscută, asociată cu utilizarea pe termen lung a analogilor somatostatinei și a fost raportată frecvent în studiile clinice efectuate cu pasireotidă (vezi pct. 4.8). Au existat cazuri de colangită după punerea pe piață la pacienții care au administrat Signifor, care, în majoritatea cazurilor, a fost raportată ca o complicație a calculilor biliari. Prin urmare, se recomandă examinarea ecografică a vezicii biliare înaintea inițierii tratamentului și la intervale de 6 până la 12 luni în timpul tratamentului cu Signifor. Prezența calculilor biliari la pacienții tratați cu Signifor este, în mare, asimptomatică; calculii simptomatici trebuie abordați în conformitate cu practica clinică.

Hormoni hipofizari

Deoarece activitatea farmacologică a pasireotidei o imită pe cea a somatostatinei, nu poate fi exclusă inhibarea hormonilor hipofizari, alții decât ACTH. Monitorizarea funcției hipofizei (de exemplu, TSH/T₄ liber, GH/IGF-1), înainte și, periodic, în timpul tratamentului cu Signifor, trebuie, prin urmare, avută în vedere după cum este adecvat din punct de vedere clinic.

Efect asupra fertilității la femei

Beneficiile terapeutice ale reducerii sau ale normalizării concentrațiilor serice de cortizol la pacienți

cu boala Cushing ar putea determina recuperarea fertilității. Pacientelor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande utilizarea unor metode adecvate de contracepție în timpul tratamentului cu Signifor (vezi pct. 4.6).

Insuficiență renală

Din cauza expunerii la medicamentul nelegat de proteinele plasmatică, Signifor trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală cronică în stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, ceea ce înseamnă că nu conține sare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice anticipate care conduc la efecte asupra pasireotidei

Influența inhibitorului P-gp, verapamil, asupra farmacocineticii pasireotidei cu administrare subcutanată a fost testată într-un studiu privind interacțiunea dintre medicamente la voluntari sănătoși. Nu s-a observat nicio modificare a farmacocineticii (a ratei sau gradului de expunere).

Interacțiuni farmacocinetice anticipate care conduc la efecte asupra altor medicamente

Pasireotida poate reduce biodisponibilitatea relativă a ciclosporinei. Administrarea concomitentă a pasireotidei și ciclosporinei poate necesita ajustarea dozei de ciclosporină pentru a menține concentrațiile terapeutice.

Interacțiuni farmacodinamice anticipate

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Pasireotida trebuie utilizată cu precauție la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care prelungesc intervalul QT, cum sunt antiaritmice clasa Ia (de exemplu, chinidină, procainamidă, disopiramidă), antiaritmice clasa III (de exemplu, amiodaronă, dronedaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), anumite medicamente antibacteriene (eritromicină administrată intravenos, injecție cu pentamidină, claritromicină, moxifloxacin), anumite antipsihotice (de exemplu, clorpromazină, tioridazină, flufenazină, pimozidă, haloperidol, tiapridă, amisulpridă, sertindol, metadonă), anumite antihistaminice (de exemplu, terfenadină, astemizol, mizolastin), medicamente anti-malarie (de exemplu, clorochină, halofantrină, lumefantrină), anumite medicamente antifungice (ketoconazol, cu excepția situației în care este conținut de șampon) (vezi și pct. 4.4).

Medicamente care determină bradicardie

Monitorizarea clinică a ritmului cardiac, mai ales la începutul tratamentului, se recomandă la pacienții cărora li se administrează concomitent pasireotidă și medicamente care determină bradicardie, cum sunt beta-blocante (de exemplu, metoprolol, carteolol, propanolol, sotalol), inhibitori ai acetilcolinesterazei (de exemplu, rivastigmină, fisostigmină), anumite blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, verapamil, diltiazem, bepridil), anumite antiaritmice (vezi și pct. 4.4).

Insulină și medicamente antidiabetice

Ajustările dozei (scădere sau creștere) de insulină și medicamente antidiabetice (de exemplu, metformină, liraglutid, vildagliptin, nateglinid) pot fi necesare când acestea sunt administrate concomitent cu pasireotida (vezi și pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există un volum limitat de date privind utilizarea pasireotidei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pasireotida nu este recomandată în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pasireotida se excretă în laptele uman. Datele disponibile la șobolani au arătat eliminarea pasireotidei în lapte (vezi pct. 5.3). Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Signifor.

Fertilitatea

Studiile la șobolani au arătat efecte asupra parametrilor reproducători ai femelelor (vezi pct. 5.3). Relevanța clinică a acestor efecte la om nu este cunoscută.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Signifor poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați să fie precauți când conduc vehicule sau folosesc utilaje dacă prezintă fatigabilitate, amețeli sau cefalee în timpul tratamentului cu Signifor.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Unui total de 201 de pacienți cu boala Cushing li s-a administrat Signifor în studii de fază II și III. Profilul de siguranță al Signifor a fost conform cu clasa analogilor somatostatinei, cu excepția apariției hipocortizolismului și gradului hiperglicemiei.

Datele descrise mai jos reflectă expunerea a 162 de pacienți cu boala Cushing la Signifor în cadrul studiului de fază III. La înscrierea în studiu, pacienții au fost randomizați pentru a li se administra doze de două ori pe zi, fie de 0,6 mg, fie de 0,9 mg Signifor. Vârsta medie a pacienților a fost de aproximativ 40 de ani, iar majoritatea pacienților (77,8%) au fost femei. Majoritatea pacienților (83,3%) suferă de boala Cushing, persistentă sau recurentă, și câtorva pacienți ($\leq 5\%$) din oricare grup de tratament li s-a administrat radioterapie hipofizară în prealabil. Expunerea mediană la tratament până la data centralizării datelor analizei primare privind eficacitatea și siguranța a fost de 10,37 luni (0,03-37,8), cu 66,0% dintre pacienți având o expunere de minimum șase luni.

Reacțiile adverse la medicament de gradul 1 și 2 au fost raportate la 57,4% dintre pacienți. Reacțiile adverse de gradul 3 au fost observate la 35,8% dintre pacienți, iar reacțiile adverse de gradul 4 la 2,5% dintre pacienți. Reacțiile adverse de gradele 3 și 4 au fost asociate, în principal, cu hiperglicemia. Cele mai frecvente reacții adverse (incidență $\geq 10\%$) au fost diaree, greață, durere abdominală, colelitiază, reacții la locul injectării, hiperglicemie, diabet zaharat, fatigabilitate și valoare crescută a hemoglobinei glicozilate.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate până la data centralizării datelor analizei sunt prezentate în Tabelul 1. Reacțiile adverse sunt enumerate conform sistemului primar MedDRA pe clase, aparate și sisteme. În cadrul fiecărei clase, de aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt enumerate după frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);

mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Reacții adverse în studiul de fază III și din experiența de după punerea pe piață la pacienți cu boala Cushing

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie	
Tulburări endocrine		Insuficiență adrenală		
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperglicemie, diabet zaharat	Apetit alimentar scăzut, diabet zaharat de tip 2, toleranța alterată la glucoză		Cetoacidoză diabetică
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli		
Tulburări cardiace		Bradycardie sinusală, prelungire a intervalului QT		
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială		
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, durere abdominală, greață	Vărsături, durere în partea superioară a abdomenului		Steatoze Scaune decolorate
Tulburări hepatobiliare	Colelitiază	Colecistită*, coleastă		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Alopecie, prurit		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie, artralgie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul injectării, fatigabilitate			
Investigații diagnostice	Valoare crescută a hemoglobinei glicozilate	Valoare crescută a gamma-glutamyltransferazei, valoare crescută a alanin aminotransferazei, valoarea crescută a aspartat aminotransferazei, valoare crescută a lipazei, valoare crescută a glucozei din sânge, valoare crescută a amilazei din sânge, timp prelungit de protrombină		
* Colecistita include colecistita acută.				

Descrierea anumitor reacții adverse

Tulburări ale metabolismului glucozei

Concentrația crescută a glucozei a fost cea mai frecvent raportată anomalie de laborator de grad 3 (23,2% dintre pacienți) în cadrul studiului de fază III la pacienți cu boala Cushing. Creșterile medii ale HbA_{1c} au fost mai puțin accentuate la pacienți cu glicemie normală (n=62 în total) la înscrierea în studiu (și anume 5,29% și 5,22% la valoarea inițială și 6,50% și 6,75% în luna 6 pentru grupele de dozare de 0,6, respectiv 0,9 mg de două ori pe zi) decât la pacienții pre-diabetici (și anume n=38 în total; 5,77% și 5,71% la valoarea de bază și 7,45% și 7,13% în luna 6) sau pacienții diabetici (și anume n=54 în total; 6,50% și 6,42% la valoarea de bază și 7,95% și 8,30% în luna 6). Concentrațiile medii ale glucozei plasmatice à jeun au crescut în mod frecvent în prima lună de tratament, scăderile și stabilizarea fiind observate în lunile ulterioare. Valorile glucozei plasmatice a jeun și HbA_{1c} au scăzut, în general, în intervalul de 28 de zile de la întreruperea administrării pasireotidei, dar au rămas peste valorile inițiale. Nu sunt disponibile date de urmărire pe termen lung. Pacienții cu valori inițiale ale HbA_{1c} ≥7% sau care utilizau medicamente antidiabetice înainte de randomizare au avut tendința să înregistreze modificări medii mai mari ale valorilor glicemiei a jeun și HbA_{1c} spre deosebire de alți pacienți. Reacțiile adverse, cum sunt hiperglicemia și diabetul zaharat au condus la întreruperea studiului la 5 (3,1%), respectiv 4 (2,5%) pacienți. Au fost raportate un caz de cetoză și un caz de cetoacidoză în timpul utilizării Signifor.

Se recomandă monitorizarea concentrațiilor glucozei din sânge la pacienți tratați cu Signifor (vezi pct. 4.4).

Tulburări gastro-intestinale

Tulburările gastro-intestinale au fost frecvent raportate la administrarea Signifor. Aceste reacții au fost, de regulă, de grad redus, nu au necesitat nicio intervenție și s-au ameliorat pe parcursul administrării tratamentului.

Reacții la locul injectării

Reacțiile la locul injectării au fost raportate la 13,6% dintre pacienții înscriși în studiul de fază III privind boala Cushing. De asemenea, reacții la locul injectării au fost raportate în cadrul studiilor clinice efectuate la alte grupe de pacienți. Reacțiile cel mai frecvent raportate au fost durere locală, eritem, hematom, hemoragie și prurit. Aceste reacții s-au rezolvat în mod spontan și nu au necesitat intervenții.

Enzime hepatice

Creșteri tranzitorii ale enzimelor hepatice au fost raportate la utilizarea analogilor somatostatinei și au fost, de asemenea, observate la pacienți cărora li s-a administrat pasireotidă în cadrul studiilor clinice. Creșterile au fost, în mare parte, asimptomatice, de grad redus și reversibile pe parcursul administrării tratamentului. Au fost observate cazuri rare de creșteri concomitente ale ALT mai mari de 3 x LNS și ale bilirubinei mai mari de 2 x LNS. Toate cazurile de creșteri concomitente au fost identificate într-un interval de zece zile de la inițierea tratamentului cu Signifor. Pacienții s-au recuperat fără sechele clinice, iar rezultatele funcției hepatice au revenit la valorile inițiale după întreruperea tratamentului.

Se recomandă monitorizarea valorilor enzimelor hepatice înainte și în timpul tratamentului cu Signifor (vezi pct. 4.4), după cum este adecvat din punct de vedere clinic.

Enzime pancreatice

Au fost observate creșteri asimptomatice ale valorilor lipazei și amilazei la pacienți cărora li s-a administrat pasireotidă în studii clinice. Creșterile au fost, în principal, de grad redus și reversibile în timpul administrării tratamentului. Pancreatita este o reacție adversă potențială asociată cu utilizarea analogilor somatostatinei, din cauza asocierii dintre colelitiază și pancreatită acută.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului**

național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Dozele de până la 2,1 mg de două ori pe zi au fost utilizate la voluntari sănătoși, observându-se diareea ca reacție adversă la o frecvență ridicată.

În cazul supradozajului, se recomandă să se inițieze tratament adecvat de susținere, așa cum impune statusul clinic al pacientului până la ameliorarea simptomelor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni și analogi hipofizari și hipotalamici, somatostatină și analogi, codul ATC: H01CB05

Mecanism de acțiune

Pasireotida este o ciclohexapeptidă nouă, analog al somatostatinei injectabil. Ca și hormonii naturali peptidici, somatostatină-14 și somatostatină-28 (cunoscuți și sub denumirea de factor de inhibare a secreției de somatotropină [FISS]) și alți analogi ai somatostatinei, pasireotida își exercită activitatea farmacologică prin legarea la receptorii somatostatinei. Sunt cunoscute cinci subtipuri de receptori ai somatostatinei umane: hsst1, 2, 3, 4 și 5. Aceste subtipuri de receptori sunt exprimate în diverse țesuturi în condiții fiziologice normale. Analogii somatostatinei se leagă la receptorii hsst cu diverse potențe (vezi Tabelul 2). Pasireotida se leagă cu mare afinitate de patru dintre cei cinci hssts.

Tabelul 2 Afinitățile de legare ale somatostatinei (FISS-14), pasireotidei, octreotidei și lanreotidei la cele cinci subtipuri de receptori umani ai somatostatinei (hsst1-5)

Compus	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatină (FISS-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasireotidă	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1000	0,16±0,01
Octreotidă	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1000	6,3±1,0
Lanreotidă	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Rezultatele sunt valorile medii ±SEM ale IC₅₀ exprimate în nmol/l.

Efecte farmacodinamice

Receptorii somatostatinei sunt exprimați în multe țesuturi, mai ales la nivelul tumorilor neuroendocrine în care hormonii sunt secretați în mod excesiv, inclusiv ACTH în boala Cushing.

Studiile *in vitro* au evidențiat că celulele tumorale corticotrofe de la pacienți cu boala Cushing indică o expresie ridicată a hsst5, în timp ce celelalte subtipuri de receptori fie nu sunt exprimate, fie sunt exprimate la niveluri mai mici. Pasireotida se leagă și activează patru din cei cinci hssts, mai ales hsst5, la corticotrofii adenoamelor care produc ACTH, conducând la inhibarea secreției de ACTH.

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu multicentric, randomizat, de fază III, a fost efectuat pentru a evalua siguranța și eficacitatea diverselor doze de Signifor într-o perioadă de tratament de douăsprezece luni la pacienți cu boala Cushing, cu boală persistentă sau recurentă, sau pacienți *de novo* pentru care intervenția chirurgicală nu a fost indicată sau care au refuzat intervenția chirurgicală.

Studiul a inclus 162 de pacienți, cu un CLU inițial $>1,5 \times \text{LNS}$, care au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra o doză subcutanată fie de 0,6 mg, fie de 0,9 mg Signifor de două ori pe zi. După trei luni de tratament, pacienții cu CLU mediu pe 24 de ore $\leq 2 \times \text{LNS}$ și sub această valoare sau egal cu valoarea inițială au continuat tratamentul orb, la doza randomizată, până în luna 6. Pacienții care nu au îndeplinit aceste criterii au fost trecuți în regim „non-orb”, iar doza a fost crescută cu 0,3 mg de două ori pe zi. După primele 6 luni inițiale din cadrul studiului, pacienții au fost înscrși într-o perioadă suplimentară, deschisă, de 6 luni de tratament. Dacă nu s-a obținut niciun răspuns în luna 6 sau dacă răspunsul nu a fost menținut în perioadă deschisă de tratament, doza a putut fi crescută cu 0,3 mg de două ori pe zi. Doza a putut fi redusă treptat, cu câte 0,3 mg de două ori pe zi, în orice moment al studiului, din motive de intolerabilitate.

Obiectivul final, primar, privind eficacitatea a fost proporția de pacienți din fiecare braț de tratament, care a atins normalizarea concentrațiilor medii de CLU pe 24 de ore ($\text{CLU} \leq \text{LNS}$) după 6 luni de tratament și cărora nu li s-a crescut doza (față de doza de randomizare) în această perioadă. Criteriile secundare au inclus, printre altele, modificări față de valoarea inițială a: CLU pe 24 de ore, concentrațiilor plasmatice ale ACTH, concentrațiilor plasmatice de cortizol și semnelor și simptomelor clinice ale bolii Cushing. Toate analizele au fost efectuate pe baza grupurilor randomizate de dozare.

Datele demografice inițiale au fost bine echilibrate între cele două grupuri randomizate de dozare și conforme cu epidemiologia bolii. Vârsta medie a pacienților a fost de aproximativ 40 de ani și majoritatea pacienților (77,8%) a fost de sex feminin. Majoritatea pacienților (83,3%) a suferit de boală Cushing persistentă sau recurentă și câtorva pacienți ($\leq 5\%$) din oricare grup de tratament li s-a administrat în prealabil radioterapie hipofizară.

Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între cele două grupuri randomizate de dozare, cu excepția diferențelor accentuate ale valorii medii a CLU inițial pe 24 de ore (1156 nmol/24 h pentru grupul căruia i s-a administrat 0,6 mg de două ori pe zi și 782 nmol/24 h pentru grupul căruia i s-a administrat 0,9 mg de două ori pe zi; intervalul normal cuprins între 30 și 145 nmol/24 h).

Rezultate

În luna 6, s-a observat normalizarea concentrațiilor medii ale CLU la 14,6% (Î 95% 7,0-22,3) și la 26,3% (Î 95% 16,6-35,9) dintre pacienții randomizați pentru a li se administra pasireotidă 0,6 mg, respectiv 0,9 mg de două ori pe zi. Studiul a îndeplinit obiectivul primar privind eficacitatea în grupul căruia i s-a administrat 0,9 mg de două ori pe zi deoarece limita inferioară a Î 95% este mai mare decât limita prespecificată de 15%. Răspunsul în cadrul brațului de tratament cu doza de 0,9 mg a părut mai mare la pacienții cu o concentrație medie mai mică a CLU la valoarea inițială. Rata respondenților în luna 12 a fost comparabilă cu cea din luna 6, cu 13,4% și 25,0% în grupurile cărora li s-a administrat 0,6 mg, respectiv 0,9 mg de două ori pe zi.

A fost efectuată o analiză suplimentară a eficacității în cadrul căreia pacienții au fost clasificați în alte 3 categorii de răspuns indiferent de creșterea dozei în luna 3: controlați complet ($\text{CLU} \leq 1,0 \times \text{LNS}$), parțial controlați ($\text{CLU} > 1,0 \times \text{LNS}$, dar cu o reducere a $\text{CLU} \geq 50\%$ comparativ cu valoarea inițială) sau necontrolați (reducerea $\text{CLU} < 50\%$). Procentul total de pacienți cu control al CLU complet sau parțial în luna 6 a fost de 34% și 41% la pacienții randomizați cărora li s-a administrat doza de 0,6 mg, respectiv 0,9 mg. Există probabilitatea (90%) ca pacienții necontrolați atât în luna 1 cât și în luna 2 să rămână necontrolați în lunile 6 și 12.

În ambele grupe de dozare, Signifor a condus la o scădere a valorii CLU medii după 1 lună de tratament, valoare care s-a menținut în timp.

De asemenea, au fost demonstrate reduceri după procentajul general de modificare a concentrațiilor medii și mediane ale CLU în lunile 6 și 12 comparativ cu valorile inițiale (vezi Tabelul 3). S-au observat, de asemenea, reduceri ale concentrațiilor plasmatice ale ACTH la fiecare moment în timp pentru fiecare grup de dozare.

Tabelul 3 Procentaj al modificării concentrațiilor medii și mediane ale CLU per grup randomizat de dozare în lunile 6 și 12 comparativ cu valorile inițiale

		Pasireotidă 0,6 mg de două ori pe zi % modificare (n)	Pasireotidă 0,9 mg de două ori pe zi % modificare (n)
Modificare medie a CLU (% față de valoarea inițială)	Luna 6	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	Luna 12	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Modificare mediană a CLU (% față de valoarea inițială)	Luna 6	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	Luna 12	-67,6 (37)	-62,4 (35)

* Include un pacient cu rezultate semnificative care a prezentat un procent al modificării față de valoarea de bază de +542,2%.

S-au observat reduceri ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în clinostatism, indicelui de masă corporală (IMC) și colesterolului total în ambele grupe de dozare în luna 6. Reducerile generale ale acestor parametri au fost observate la pacienți cu control complet sau parțial al CLU, dar au avut tendința de a fi mai mari la pacienții cu CLU normalizat. Au fost observate tendințe similare în luna 12.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Signifor la toate subgrupele de copii și adolescenți în boala Cushing dependentă de hipofiză, supraproducția de ACTH hipofizar și hiperadrenocorticismul dependent de hipofiză (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La voluntarii sănătoși, pasireotida este rapid absorbită, iar concentrația plasmatică maximă este atinsă între 0,25 și 0,5 h. C_{max} și ASC sunt aproximativ proporționale cu doza după administrarea de doze unice și multiple.

Nu au fost efectuate studii pentru a evalua biodisponibilitatea pasireotidei la om.

Distribuție

La voluntarii sănătoși, pasireotida este larg distribuită, cu un volum aparent mare de distribuție ($V_z/F > 100$ litri). Distribuția dintre celulele sanguine și plasmă este independentă de concentrație și indică faptul că pasireotida este localizată, în principal, în plasmă (91%). Legarea de proteinele plasmatică este moderată (88%) și independentă de concentrație.

Pe baza datelor *in vitro*, pasireotida pare să fie un substrat al transportorului de reflux P-gp (P-glicoproteină). Pe baza datelor *in vitro*, pasireotida nu este un substrat al transportorului de reflux PRCM (proteina de rezistență la cancerul mamar), nici al transportorilor de influx TCO1 (transportor 1 de cationi organici), PTAO (polipeptidă pentru transportul anionilor organici) 1B1, 1B3 sau 2B1. De asemenea, la nivelurile dozei terapeutice, pasireotida nu este un inhibitor al UGT1A1, PTAO, 1B1 sau 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 și BSEP.

Metabolizare

Pasireotida este extrem de stabilă din punct de vedere metabolic și datele *in vitro* indică faptul că pasireotida nu este un substrat, inhibitor sau inductor al niciunor enzime majore ale CYP450. La voluntari sănătoși, pasireotida se găsește, cu precădere, nemodificată în plasmă, urină și materii fecale.

Eliminare

Pasireotida este eliminată, în principal, prin clearance hepatic (excreție biliară), cu o contribuție redusă a căii renale. În cadrul unui studiu ADME efectuat la om, $55,9 \pm 6,63\%$ din doza radioactivă a fost recuperată în primele 10 zile de la administrare, inclusiv $48,3 \pm 8,16\%$ din radioactivitate în materiile fecale și $7,63 \pm 2,03\%$ în urină.

Pasireotida demonstrează un nivel redus de eliminare ($CL/F \sim 7,6$ litri/h la voluntarii sănătoși și $\sim 3,8$ litri/h pentru pacienții cu boala Cushing). Pe baza rapoartelor de acumulare ale ASC, timpul de înjumătățire efectiv calculat ($t_{1/2,eff}$) la voluntari sănătoși a fost de aproximativ 12 ore.

Liniaritate și dependența de timp

La pacienții cu boala Cushing, pasireotida demonstrează o farmacocinetică lineară și independentă de timp în intervalul de dozare de la 0,3 mg la 1,2 mg de două ori pe zi. Analiza farmacocineticii populației sugerează faptul că, pe baza C_{max} și ASC, nivelul de 90% din starea de echilibru la pacienții cu boala Cushing este atins după aproximativ 1,5, respectiv 15 zile.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii la copii și adolescenți.

Pacienți cu insuficiență renală

Eliminarea renală are o contribuție minoră la eliminarea pasireotidei la om. Într-un studiu clinic, administrarea subcutanată a unei doze unice de pasireotidă 900 μ g la subiecți cu disfuncție renală, insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau boală cronică renală în stadiu terminal (BCRT) nu a avut un impact semnificativ asupra expunerii plasmatice totale la pasireotidă. Expunerea la pasireotidă nelegată de proteinele plasmatice ($ASC_{inf,u}$) a fost crescută la pacienții cu insuficiență renală (insuficiență renală ușoară: 33%; insuficiență renală moderată: 25%, insuficiență renală severă: 99%, BCRT: 143%), comparativ cu pacienții din grupul de control.

Pacienți cu insuficiență hepatică

În cadrul unui studiu clinic efectuat la subiecți cu funcția hepatică afectată (Child-Pugh A, B și C), au fost identificate diferențe semnificative din punct de vedere statistic la subiecți cu insuficiență hepatică moderată și severă (Child-Pugh B și C). La subiecți cu insuficiență hepatică moderată și severă, ASC_{inf} a crescut cu 60%, respectiv 79%, C_{max} a crescut cu 67%, respectiv 69%, iar CL/F a scăzut cu 37%, respectiv 44%.

Vârstnici (≥ 65 ani)

S-a dovedit că vârsta este o covariabilă în cadrul analizei farmacocineticii populației la pacienții cu boala Cushing. Au fost observate eliminarea totală redusă la nivelul organismului și expuneri farmacocinetice crescute cu vârsta înaintată. În intervalul de vârstă studiat cuprins între 18 și 73 de ani, se anticipează că aria de sub curbă la starea de echilibru pentru un interval de dozare de 12 ore (ASC_{ss}) va varia de la 86% la 111% din valoarea asociată pacientului tipic în vârstă de 41 de ani. Această variație este moderată și considerată de importanță minoră, având în vedere intervalul mare de vârstă în care efectul a fost observat.

Datele privind pacienții cu boala Cushing cu vârsta de peste 65 de ani sunt limitate, dar nu sugerează diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ce privește siguranța și eficacitate în raport cu pacienții mai tineri.

Date demografice

Analizele farmacocineticii populației privind Signifor sugerează faptul că rasa și sexul nu influențează parametrii farmacocineticii.

S-a descoperit că greutatea corporală este o covariabilă a analizei farmacocineticii populației la pacienții cu boala Cushing. Pentru un interval cuprins între 60 și 100 kg, reducerea ASC_{ss} odată cu creșterea greutății corporale este anticipată a fi de aproximativ 27%, ceea ce se consideră a fi de semnificație clinică moderată și minoră.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice de siguranță nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Majoritatea datelor descoperite în cadrul studiilor de toxicitate repetată au fost reversibile și au putut fi atribuite farmacologiei pasireotidei. Efectele din cadrul studiilor non-clinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient peste nivelul maxim de expunere la om, indicând o relevanță redusă pentru utilizarea clinică.

Pasireotida nu a fost genotoxică în cadrul testelor *in vitro* și *in vivo*.

Studiile de carcinogenicitate efectuate la șobolani și șoareci transgenici nu au identificat niciun potențial carcinogenic.

Pasireotida nu a afectat fertilitatea la șobolanii masculi, dar, așa cum se anticipează din farmacologia pasireotidei, femelele au prezentat cicluri anormale sau aciclicitate și un număr redus de corpi luteali și locuri de implantare. S-a observat toxicitate embrionară la șobolani și iepuri la doze care au condus la toxicitate pentru mamă, dar nu a fost detectat potențial teratogenic. În studiile prenatale și postnatale efectuate la șobolani, pasireotida nu a avut efecte asupra travaliului și nașterii, dar a cauzat o ușoară întârziere în dezvoltarea desprinderii urechii externe și scăderea greutății corporale a puilor.

Datele toxicologice disponibile la animale au evidențiat eliminarea pasireotidei în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Acid tartaric
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiolă din sticlă, incoloră, tip I, cu 1 punct de rupere, conținând 1 ml de soluție.

Fiecare fiolă este ambalată într-o tăviță de carton care se află într-o cutie exterioară.

Ambalaje conținând 6 fiole sau ambalaje multiple conținând 18 (3 x 6), 30 (5 x 6) sau 60 (10 x 6) fiole.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Signifor soluție injectabilă trebuie să nu prezinte particule vizibile și să fie limpede și incoloră. Nu utilizați Signifor dacă soluția nu este limpede sau conține particule.

Pentru informații privind instrucțiunile de utilizare, vă rugăm să consultați sfârșitul prospectului „Cum să injectați Signifor”.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Signifor 0,3 mg soluție injectabilă
EU/1/12/753/001-004

Signifor 0,6 mg soluție injectabilă
EU/1/12/753/005-008

Signifor 0,9 mg soluție injectabilă
EU/1/12/753/009-0012

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 aprilie 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 noiembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Signifor 10 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
Signifor 20 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
Signifor 30 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
Signifor 40 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
Signifor 60 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Signifor 10 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă

Un flacon conține pasireotidă 10 mg (sub formă de pamoat de pasireotidă).

Signifor 20 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă

Un flacon conține pasireotidă 20 mg (sub formă de pamoat de pasireotidă).

Signifor 30 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă

Un flacon conține pasireotidă 30 mg (sub formă de pamoat de pasireotidă).

Signifor 40 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă

Un flacon conține pasireotidă 40 mg (sub formă de pamoat de pasireotidă).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă (pulbere injectabilă).

Pulbere: pulbere ușor gălbuie până la gălbuie.

Solvent: soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie sau ușor maronie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților adulți cu acromegalie pentru care o intervenție chirurgicală nu constituie o opțiune sau care nu a avut rezultate curative și care nu sunt controlați corespunzător prin tratament cu alt analog al somatostatinei.

Tratamentul pacienților adulți cu boala Cushing pentru care o intervenție chirurgicală nu constituie o opțiune sau la care o intervenție chirurgicală a eșuat.

Concentrația de 60 mg se va utiliza numai în tratamentul acromegaliei.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Acromegalie

Doza inițială recomandată pentru tratamentul acromegaliei este de pasireotidă 40 mg la fiecare 4 săptămâni.

Doza poate fi crescută până la maximum 60 mg pentru pacienții la care nivelurile hormonului de

creștere (GH) și/sau factorului de creștere de tip insulenic (IGF-1) nu sunt complet controlate după 3 luni de tratament cu Signifor la o doză de 40 mg.

Abordarea terapeutică reacțiilor adverse suspectate sau a răspunsului exagerat la tratament (IGF-1 < limita normală inferioară) poate necesita o reducere temporară a dozei de Signifor. Doza poate fi redusă fie temporar, fie permanent.

Boala Cushing

Doza inițială recomandată pentru tratamentul bolii Cushing este 10 mg de pasireotidă, administrată prin injectare intramusculară, la interval de 4 săptămâni.

Pacientului trebuie să i se evalueze beneficiile clinice după prima lună de tratament și, ulterior, periodic. Doza poate fi mărită, la fiecare 2 până la 4 luni, în funcție de răspuns și tolerabilitate. Doza maximă de Signifor în boala Cushing este de 40 mg la interval de 4 săptămâni. Dacă nu se observă niciun beneficiu clinic, trebuie avută în vedere întreruperea definitivă a tratamentului.

Tratamentul reacțiilor adverse suspectate sau răspunsul excesiv la tratament (concentrații de cortizol < limita normală inferioară) poate necesita o scădere a dozei, întreruperea temporară sau definitivă a administrării Signifor.

Trecerea de la formula subcutanată la cea intramusculară în boala Cushing

Nu sunt disponibile date clinice privind trecerea de la formula de pasireotidă subcutanată la cea intramusculară. Dacă este necesară o astfel de trecere, doza inițială recomandată pentru tratamentul bolii Cushing este 10 mg pasireotidă prin injectare profundă intramusculară, la interval de 4 săptămâni. Pacientului trebuie să i se monitorizeze reacția de răspuns și tolerabilitatea, putând fi necesare ajustări ulterioare ale dozei.

Doză omisă

Dacă se omite o doză de Signifor, injecția omisă trebuie administrată cât mai repede posibil. În acest caz, doza următoare trebuie planificată după un interval de 4 săptămâni de la administrarea injecției pentru a se relua schema normală de administrare a unei doze la interval de 4 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥65 ani)

Datele privind utilizarea Signifor la pacienți cu vârsta mai mare de 65 de ani sunt limitate, dar nu există dovezi care să sugereze că ajustarea dozei este necesară la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Ajustarea dozei nu este necesară la pacienți cu acromegalie și insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A).

Acromegalie: Doza inițială recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B) este de 20 mg la fiecare 4 săptămâni și doza maximă recomandată la acești pacienți este de 40 mg la interval de 4 săptămâni (vezi pct. 5.2).

Boala Cushing: Doza inițială recomandată la pacienți cu boala Cushing și insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B) este de 10 mg la interval de 4 săptămâni și doza maximă recomandată la acești pacienți este de 20 mg la interval de 4 săptămâni (vezi pct. 5.2).

Signifor nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Signifor la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Signifor va fi administrat prin injectare intramusculară profundă de către un profesionist din domeniul sănătății. Suspensia Signifor trebuie pregătită numai înaintea administrării.

Locul de administrare a injecțiilor intramusculare repetate trebuie alternat între mușchiul gluteal stâng și cel drept.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică severă (Child Pugh C).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Metabolismul glucozei

Au fost frecvent raportate modificări ale concentrațiilor glucozei din sânge la voluntarii sănătoși și pacienții tratați cu pasireotidă. Hiperglicemia și, mai puțin frecvent, hipoglicemia, au fost observate la subiecți care participă la studii clinice efectuate cu pasireotidă (vezi pct. 4.8).

La pacienții care au dezvoltat hiperglicemie, starea pacienților a părut, în general, să răspundă terapiei antidiabetice. În cadrul studiilor cu pasireotidă, reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu pasireotidă cauzate de hiperglicemie nu au fost frecvente.

Apariția hiperglicemiei pare să fie asociată cu scăderi ale secreției de insulină și de hormoni de tip incretină (și anume peptida-1 similară glucagonului [GLP-1] și polipeptida insulinotropică dependentă de glucoză [GIP]).

Status-ul glicemic (concentrația de glucoză din plasmă à jeun/hemoglobina A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) trebuie evaluat anterior începerii tratamentului cu pasireotidă. Monitorizarea FPG/HbA_{1c} în timpul tratamentului trebuie să respecte directivele stabilite. Automonitorizarea concentrației de glucoză din sânge și/sau evaluările FPG trebuie să fie efectuate săptămânal în primele trei luni și, ulterior, periodic, după cum este clinic adecvat, dar și în primele patru până la șase săptămâni după orice creștere a dozei. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea FPG la 4 săptămâni și a HbA_{1c} la 3 luni de la sfârșitul tratamentului.

Dacă apare hiperglicemia la un pacient tratat cu Signifor, se recomandă inițierea sau ajustarea tratamentului antidiabetic, respectând recomandările stabilite privind tratamentul pentru rezolvarea hiperglicemiei. Dacă hiperglicemia necontrolată persistă în ciuda abordării medicale adecvate, doza de Signifor trebuie redusă sau tratamentul cu Signifor trebuie întrerupt (vezi și pct. 4.5).

Au existat cazuri de cetoacidoză după punerea pe piață, asociate cu administrarea Signifor la pacienți cu și fără antecedente de diabet zaharat. Pacienții care se prezintă cu semne și simptome care corespund acidozei metabolice severe trebuie evaluați pentru depistarea cetoacidozei, indiferent de antecedentele de diabet.

La pacienții cu control redus al glicemiei (definit prin valorile HbA_{1c} >8% în timpul administrării tratamentului antidiabetic), rezolvarea și monitorizarea diabetului zaharat trebuie intensificate anterior inițierii tratamentului cu pasireotidă și în timpul acestuia.

Teste hepatice

S-au observat în mod frecvent creșteri ușoare, tranzitorii, ale concentrațiilor aminotransferazelor la pacienți tratați cu pasireotidă. De asemenea, au fost observate cazuri rare ale creșterilor concomitente ale concentrațiilor ALT (alaninaminotransferazei) mai mari de 3 x LNS și ale bilirubinei mai mari de 2 x LNS (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea funcției hepatice înaintea tratamentului cu pasireotidă administrată intramuscular și după primele două până la trei săptămâni, apoi, lunar, timp de trei luni de tratament. Ulterior, funcția hepatică trebuie monitorizată conform indicațiilor clinice.

Pacienții care dezvoltă concentrații plasmatice crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați frecvent până când valorile revin la nivelurile anterioare tratamentului. Tratamentul cu pasireotidă trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă icter sau alte semne care sugerează o disfuncție hepatică semnificativă din punct de vedere clinic în contextul unei creșteri susținute a concentrațiilor AST (aspartataminotransferază) sau ALT de 5 x LNS sau mai mult sau în contextul în care creșteri ale ALT sau AST mai mari de 3 x LNS apar concomitent cu creșteri ale bilirubinei mai mari de 2 x LNS. După întreruperea tratamentului cu pasireotidă, pacienții trebuie monitorizați până la rezolvare. Tratamentul nu trebuie reluat dacă se suspectează că tulburările funcției hepatice sunt legate de administrarea pasireotidei.

Reacții cardiovasculare aferente

A fost raportată bradicardia la utilizarea pasireotidei (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților cu boală cardiacă și/sau factori de risc pentru bradicardie, cum sunt antecedente de bradicardie semnificativă din punct de vedere clinic sau infarct miocardic acut, bloc cardiac de grad înalt, insuficiență cardiacă congestivă (clasa III sau IV NYHA), angină instabilă, tahicardie ventriculară susținută, fibrilație ventriculară. Poate fi necesară ajustarea dozelor unor medicamente, cum sunt beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu sau medicamente pentru controlul echilibrului electrolitic (vezi și pct. 4.5).

În cadrul a două studii dedicate efectuate cu formula subcutanată la voluntari sănătoși pasireotida s-a dovedit că prelungește intervalul QT pe EKG. Semnificația clinică a acestei prelungiri nu este cunoscută. Studiile clinice de fază III la pacienții cu acromegalie nu au identificat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ce privește evenimentele de prelungire a intervalului QT între administrarea intramusculară a pasireotidei și substanțele analoge somatostatinei care au fost testate ca și comparator activ. Toate evenimentele asociate QT au fost tranzitorii și remediate fără intervenție terapeutică.

În niciunul dintre studiile clinice cu pasireotidă nu au fost observate episoade de torsada vârfurilor.

Pasireotida trebuie utilizată cu precauție, iar raportul dintre riscuri și beneficii trebuie atent cântărit, la pacienți care prezintă un risc semnificativ de apariție a prelungirii intervalului QT, cum sunt aceia cu:

- sindrom congenital de interval QT lung.
- boală cardiacă necontrolată sau semnificativă, inclusiv infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă, angină instabilă sau bradicardie semnificativă din punct de vedere clinic.
- administrare de medicamente antiaritmice sau de alte substanțe care sunt cunoscute a conduce la prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.5).
- hipopotasemie și/sau hipomagnezemie.

Se recomandă un EKG inițial înainte de inițierea tratamentului cu Signifor. Se recomandă monitorizarea efectului asupra intervalului QTc la 21 zile de la inițierea tratamentului și după cum este recomandat din punct de vedere clinic. Hipopotasemia și/sau hipomagnezemia trebuie corectate înainte de administrarea Signifor și trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului.

Hipocortizolism

Supresia secreției de ACTH (hormon adrenocorticotropic) poate duce la hipocortizolism la pacienții

tratați cu Signifor. Prin urmare, este necesară monitorizarea și instruirea pacienților cu privire la semnele și simptomele asociate cu hipocortizolism (de exemplu, slăbiciune, fatigabilitate, anorexie, greață, vărsături, hipotensiune arterială, hiperpotasemie, hiponatremie, hipoglicemie). În cazul hipocortizolismului documentat, pot fi necesare tratamentul temporar exogen de înlocuire a steroizilor (glucocorticoizilor) și/sau reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Signifor. Scăderile rapide ale concentrațiilor de cortizol pot fi asociate cu scăderi ale numărului de leucocite.

Reacții la nivelul vezicii biliare și reacții aferente

Colelitiiza (calculii biliari) este o reacție adversă recunoscută, asociată cu utilizarea analogilor somatostatinei și a fost raportată frecvent în studiile clinice efectuate cu pasireotidă (vezi pct. 4.8). Au existat cazuri de colangită după punerea pe piață la pacienții care au administrat Signifor, care, în majoritatea cazurilor, a fost raportată ca o complicație a calculilor biliari. Prin urmare, se recomandă examinarea ecografică a vezicii biliare înainte de inițierea tratamentului și la intervale de 6 până la 12 luni în timpul tratamentului cu Signifor. Prezența calculilor biliari la pacienții tratați cu Signifor este, în mare, asimptomatică; calculii simptomatici trebuie abordați în conformitate cu practica clinică.

Hormoni hipofizari

Deoarece activitatea farmacologică a pasireotidei o imită pe cea a somatostatinei, nu poate fi exclusă inhibarea hormonilor hipofizari, alții decât GH și/sau IGF-1, la pacienții cu acromegalie și ACTH/cortizol la pacienții cu boala Cushing. Monitorizarea funcției hipofizei (de exemplu, TSH/T₄ liber), înainte și, periodic, în timpul tratamentului cu Signifor, trebuie, prin urmare, avută în vedere după cum este adecvat din punct de vedere clinic.

Efect asupra fertilității feminine

Beneficiile terapeutice ale reducerii nivelurilor hormonului de creștere (GH) și ale normalizării concentrației factorului de creștere de tip insulenic (IGF-1) la pacienții de sex feminin, cu acromegalie, și ale scăderii sau normalizării concentrațiilor plasmatice de cortizol, la pacienții de sex feminin cu boala Cushing ar putea duce la recuperarea fertilității. Pacientelor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande utilizarea unor metode adecvate de contracepție, dacă este necesar, în timpul tratamentului cu Signifor (vezi pct. 4.6).

Tulburări de coagulare

Pacienții cu valori crescute semnificativ ale timpului de protrombină (PT) și timpul de tromboplastină parțial (PTT) sau pacienții cărora li se administrează anticoagulante derivate cumarinice sau heparinice au fost excluși din studiile clinice cu pasireotidă deoarece siguranța combinației cu astfel de anticoagulante nu a fost stabilită. Dacă administrarea concomitentă a anticoagulantelor derivate cumarinice sau heparinice cu Signifor administrat intramuscular nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați în mod regulat pentru detectarea modificărilor parametrilor lor de coagulare (PT și PTT) și doza de anticoagulant trebuie ajustată corespunzător.

Insuficiență renală

Din cauza expunerii la medicamentul nelegat de proteinele plasmatice, Signifor trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală cronică în stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, ceea ce înseamnă că nu conține sare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice anticipate care conduc la efecte asupra pasireotidei

Influența inhibitorului P-gp, verapamil, asupra farmacocineticii pasireotidei cu administrare subcutanată a fost testată într-un studiu privind interacțiunea dintre medicamente la voluntari sănătoși. Nu s-a observat nicio modificare a farmacocineticii (a ratei sau gradului de expunere).

Interacțiuni farmacocinetice anticipate care conduc la efecte asupra altor medicamente

Pasireotida poate reduce biodisponibilitatea relativă a ciclosporinei. Administrarea concomitentă a pasireotidei și ciclosporinei poate necesita ajustarea dozei de ciclosporină pentru a menține concentrațiile terapeutice.

Interacțiuni farmacodinamice anticipate

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Pasireotida trebuie utilizată cu precauție la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care prelungesc intervalul QT, cum sunt antiaritmice clasa Ia (de exemplu, chinidină, procainamidă, disopiramidă), antiaritmice clasa III (de exemplu, amiodaronă, dronedaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), anumite medicamente antibacteriene (eritromicină administrată intravenos, injecție cu pentamidină, claritromicină, moxifloxacin), anumite antipsihotice (de exemplu, clorpromazină, tioridazină, flufenazină, pimozidă, haloperidol, tiapridă, amisulpridă, sertindol, metadonă), anumite antihistaminice (de exemplu, terfenadină, astemizol, mizolastin), medicamente anti-malarie (de exemplu, clorochină, halofantrină, lumefantrină), anumite medicamente antifungice (ketoconazol, cu excepția situației în care este conținut de șampon) (vezi și pct. 4.4).

Medicamente care determină bradicardie

Monitorizarea clinică a ritmului cardiac, mai ales la începutul tratamentului, se recomandă la pacienții cărora li se administrează concomitent pasireotidă și medicamente care determină bradicardie, cum sunt beta-blocante (de exemplu, metoprolol, carteolol, propanolol, sotalol), inhibitori ai acetilcolinesterazei (de exemplu, rivastigmină, fisostigmină), anumite blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, verapamil, diltiazem, bepridil), anumite antiaritmice (vezi și pct. 4.4).

Insulină și medicamente antidiabetice

Ajustările dozei (scădere sau creștere) de insulină și medicamente antidiabetice (de exemplu, metformină, liraglutid, vildagliptin, nateglinid) pot fi necesare când acestea sunt administrate concomitent cu pasireotida (vezi și pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există un volum limitat de date privind utilizarea pasireotidei la femeile gravide. Studiile la animale în care pasireotida a fost administrată subcutanat au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pasireotida nu este recomandată în timpul sarcinii și la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pasireotida se excretă în laptele uman. Datele disponibile la șobolani la care pasireotida a fost administrată subcutanat au arătat eliminarea pasireotidei în lapte (vezi pct. 5.3). Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Signifor.

Fertilitatea

Studiile la șobolani la care pasireotida a fost administrată subcutanat au arătat efecte asupra

parametrilor reproducători ai femelelor (vezi pct. 5.3). Relevanța clinică a acestor efecte la om nu este cunoscută.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Signifor poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați să fie precauți când conduc vehicule sau folosesc utilaje dacă prezintă fatigabilitate, amețeli sau cefalee în timpul tratamentului cu Signifor.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Profilul de siguranță privind utilizarea intramusculară a pasireotidei corespunde profilului clasei analogilor de somatostatină, cu excepția nivelului mai mare și frecvenței hiperglicemiei, observate la utilizarea intramusculară a pasireotidei. Profilul de siguranță privind utilizarea intramusculară a pasireotidei a fost, în mare, similar în indicațiile acromegalie și boală Cushing.

Acromegalie

În acromegalie, evaluarea de siguranță a fost efectuată pe baza a 491 pacienți cărora li s-a administrat pasireotidă (419 pacienți au primit pasireotidă administrată intramuscular și 72 pacienți au primit pasireotidă administrată subcutanat) în studii de fază I, II și III. Cele mai frecvente reacții adverse (incidență $\geq 1/10$) din datele centralizate de siguranță provenite din studiile de fază III C2305 și C2402 au fost (în ordine descrescătoare): diaree (foarte frecventă în studiul C2305), colelitiază, hiperglicemie (foarte frecventă în studiul C2402) și diabet zaharat. Reacțiile adverse conform Criteriilor Comune privind Toxicitatea (CCT) Gradele 3 și 4 au fost, în principal, legate de hiperglicemie.

Boala Cushing

În boala Cushing, evaluarea siguranței formulei intramusculare s-a bazat pe 150 pacienți care au administrat pasireotidă în studiul G2304 de fază III (durata mediană a expunerii: 57 săptămâni). Pacienții au fost randomizați în raport 1:1 pentru a li se administra doze inițiale de 10 mg sau 30 mg de pasireotidă, cu posibilitatea de a crește doza la o doză maximă de 40 mg la interval de 28 zile. Cele mai frecvente reacții adverse (incidență $\geq 1/10$) în studiul G2304 de fază III au fost hiperglicemie, diaree, colelitiază și diabet zaharat. Frecvența și severitatea reacțiilor adverse a tins să fie mai mare la administrarea unei doze inițiale mai mari, și anume de 30 mg, dar acest lucru nu a corespuns tuturor reacțiilor adverse.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse din Tabelul 1 includ evenimente raportate în studiile pivot privind administrarea formulei intramusculare la pacienții cu acromegalie și boala Cushing. Reacțiile adverse sunt enumerate conform sistemului primar MedDRA pe clase, aparate și sisteme. În cadrul fiecărei clase, de aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt enumerate după frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Reacții adverse conform terminologiei agreeate asociate cu pasireotida administrată intramuscular

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie		
Tulburări endocrine		Insuficiență suprarenală*		
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperglicemie, diabet zaharat	Diabet zaharat tip 2, toleranță alterată la glucoză, apetit alimentar scăzut		Cetoacidoză diabetică
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli		
Tulburări cardiace		Bradicardie sinusală*, Prolungirea intervalului QT		
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, greață, durere abdominală	Distensie abdominală, vărsături		Steatooree Scaune decolorate
Tulburări hepatobiliare	Colelitiază	Colecistită*, colestază		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Alopecie, prurit		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate*	Reacție la locul de injectare*		
Investigații diagnostice		Valori crescute ale hemoglobinei glicozilate, alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale gamma-glutamilttransferazei, glucozei, creatin fosfokinazei, valori crescute ale lipazemiei	Valoare crescută a amilazei, timp prelungit de protrombină	
* Termeni grupați: Insuficiența suprarenală include insuficiență adrenală și valori scăzute ale cortizolului sanguin. Bradicardia sinusală include următoarea terminologie agreeată: bradicardie și bradicardie sinusală. Durerea abdominală include durere abdominală și durere în partea superioară a abdomenului. Reacția la locul injectării include durere la locul injectării, nodul la locul injectării, disconfort la locul injectării, învinețire la locul injectării, prurit la locul injectării, reacție la locul injectării, hipersensibilitate la locul injectării și umflare la locul injectării. Colecistita include colecistitiă acută și colecistită cronică. Fatigabilitatea include fatigabilitate și astenie.				

Descrierea anumitor reacții adverse

Tulburări ale metabolismului glucozei

Acromegaly

La pacienții cu acromegalie, valoarea crescută a glicemiei à jeun a fost cea mai frecvent raportată

anomalie a investigațiilor de laborator, de grad 3/4, în cele două studii de fază III. În studiul C2305, au fost raportate valori crescute de grad 3 ale glicemiei à jeun la 9,7%, respectiv 0,6% și de grad 4 la 0,6%, respectiv 0% dintre pacienții cu acromegalie, tratați cu pasireotidă administrată intramuscular, respectiv octreotidă administrată intramuscular. În studiul C2402, au fost raportate valori crescute de grad 3 ale glicemiei à jeun la 14,3%, respectiv 17,7% din pacienții cu acromegalie, tratați cu pasireotidă administrată intramuscular 40 mg, respectiv 60 mg, și la niciun pacient în grupul cu comparator activ. Au fost raportate două cazuri urgente asociate hiperglicemiei (ketoacidoză diabetică și comă hiperglicemică diabetică) după administrarea unei doze de pasireotidă crescute până la 60 mg la pacienți cărora nu li se mai administrase tratament; un caz la un pacient cu hiperglicemie netratată și $HbA_{1c} > 8\%$ anterior inițierii administrării pasireotidei și celălalt caz cu hiperglicemie netratată, respectiv o valoare a glicemiei à jeun de 359 mg/dl. În ambele studii, valorile medii ale FPG și HbA_{1c} au atins nivelul maxim în primele trei luni de tratament cu pasireotidă administrată intramuscular. La pacienții cărora nu li se administrase tratament în prealabil (studiul C2305), creșterea medie absolută a FPG și HbA_{1c} a fost similară la cele mai multe momente în timp pentru toți pacienții tratați cu pasireotidă administrată intramuscular, indiferent de valorile inițiale.

Nivelul și frecvența hiperglicemiei, observate în două studii pivot, la pacienții cu acromegalie, au fost mai mari la administrarea intramusculară a Signifor decât la administrarea martorului (octreotidă cu administrare intramusculară sau lanreotidă cu administrare subcutanată profundă). Într-o analiză centralizată a celor două studii pivot, incidența generală a reacțiilor adverse privind hiperglicemia a fost de 58,6% (toate gradele) și 9,9% (gradele CTC 3 și 4) pentru administrarea intramusculară a Signifor comparativ cu 18,0% (toate gradele) și 1,1% (gradele CTC 3 și 4) pentru martorul activ. În studiul pivot în care pacienții nu au fost controlați adecvat cu un alt analog al somatostatinei, proporția de pacienți care nu au fost tratați anterior cu medicamente anti-diabetice, care au necesitat inițierea unei terapii anti-diabetice pe durata studiului, a fost de 17,5% și 16,1% în brațele de tratament în care s-a administrat Signifor 40 mg și 60 mg comparativ cu 1,5% din brațul în care s-a administrat martorul activ. În studiul pivot la pacienții care nu au administrat tratament medicamentos anterior, proporția de pacienți care au necesitat inițierea terapiei antidiabetice în timpul studiului a fost 36% în brațul de tratament în care s-a administrat Signifor comparativ cu 4,4% în brațul în care s-a administrat martorul activ.

Boala Cushing

La pacienții cu boala Cushing, valorile crescute ale FPG au fost cel mai frecvent raportate anomalii ale valorilor de laborator de grad CTC 3 (14,7% dintre pacienți) în studiul G2304 de fază III; fără cazuri de grad 4 raportate. Creșterile medii HbA_{1c} au fost mai puțin pronunțate la pacienții cu glicemie normală la înrolarea în studiu în comparație cu pacienții prediabetici sau diabetici. Valorile medii ale FPG au crescut în mod frecvent în prima lună de tratament, scăderi și stabilizare ale acestora fiind observate în lunile ulterioare. Creșterile FPG și HbA_{1c} au fost dependente de doză și, în general, valorile au scăzut după întreruperea administrării intramusculare a pasireotidei, dar au rămas peste valorile inițiale. Incidența totală a reacțiilor adverse asociate cu hiperglicemia a fost de 75,3% (toate gradele) și 22,7% (grad CTC 3). Reacțiile adverse de hiperglicemie și diabet zaharat au determinat întreruperea definitivă a participării la studiu la 3 (2,0%), respectiv 4 pacienți (2,7%).

Creșterea valorii glicemiei à jeun și a HbA_{1c} observate la tratamentul cu pasireotidă administrată intramuscular este reversibilă după întreruperea tratamentului.

Se recomandă monitorizarea valorilor glicemiei la pacienții tratați cu Signifor (vezi pct. 4.4).

Tulburări gastro-intestinale

Tulburările gastro-intestinale au fost frecvent raportate la administrarea Signifor. Aceste reacții au fost, de regulă, de grad redus, nu au necesitat nicio intervenție și s-au ameliorat pe parcursul administrării tratamentului. La pacienții cu acromegalie, tulburările gastro-intestinale au fost mai puțin frecvente la pacienții inadecvat controlați comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat tratament.

Reacții la locul injectării

În studiile de fază III, reacțiile de la locul de injectare (de exemplu, durere la locul de injectare,

discomfort la locul de injectare) au fost, cele mai multe, de gradul 1 sau 2 în ce privește severitatea. Incidența acestor evenimente atinge nivelul maxim în primele trei luni de tratament. În studiile privind acromegalia, evenimentele au fost comparabile între pasireotidă administrată intramuscular și octreotidă administrată intramuscular și au fost mai puțin frecvente la pacienții inadecvat controlați comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat tratament.

Prelungirea intervalului QT

În studiul C2305 privind acromegalia, procetajul de pacienți cu intervale QT/QTc notabile, noi, a fost comparabil la grupurile în care s-a administrat pasireotidă intramuscular, respectiv octreotidă intramuscular, până la transfer, cu câteva valori deviate notabile. S-a raportat QTcF >480 ms pentru 3 comparativ 2 pacienți din grupurile în care s-a administrat pasireotidă intramuscular, respectiv octreotidă intramuscular, și QTcF >60 ms prelungit față de valoarea inițială a fost raportat pentru 2 comparativ cu 1 pacient din grupurile respective. În studiul C2402, singura deviere notabilă a fost valoarea QTcF >480 ms la 1 pacient din grupul în care s-a administrat pasireotidă 40 mg intramuscular. În studiul G2304 privind boala Cushing, la 2 pacienți, a fost raportată valoarea QTcF >480 ms. Nu au fost observate valori QTcF >500 ms în niciunul dintre studiile pivot.

Enzime hepatice

Creșteri tranzitorii ale enzimelor hepatice au fost raportate la utilizarea analogilor somatostatinei și au fost, de asemenea, observate la subiecți sănătoși și pacienți cărora li s-a administrat pasireotidă în cadrul studiilor clinice. Creșterile au fost, în mare parte, asimptomatice, de grad redus și reversibile pe parcursul administrării tratamentului. Au fost observate câteva cazuri rare de creșteri concomitente ale ALT mai mari de 3 x LNS și ale bilirubinei mai mari de 2 x LNS la administrarea formulei subcutanate, cu toate acestea, nu la pacienții tratați cu pasireotidă administrată intramuscular. Toate cazurile observate de creșteri concomitente au fost identificate într-un interval de zece zile de la inițierea tratamentului. Pacienții s-au recuperat fără sechele clinice, iar rezultatele funcției hepatice au revenit la valorile inițiale după întreruperea tratamentului.

Se recomandă monitorizarea valorilor enzimelor hepatice înainte și în timpul tratamentului cu Signifor (vezi pct. 4.4), după cum este adecvat din punct de vedere clinic.

Enzime pancreatice

Au fost observate creșteri asimptomatice ale valorilor lipazei și amilazei la pacienți cărora li s-a administrat pasireotidă în studii clinice. Creșterile au fost, în principal, de grad redus și reversibile în timpul administrării tratamentului. Pancreatita este o reacție adversă potențială asociată cu utilizarea analogilor somatostatinei, din cauza asocierii dintre colelitiază și pancreatită acută.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cazul supradozajului, se recomandă să se inițieze tratament adecvat de susținere, așa cum impune statusul clinic al pacientului până la ameliorarea simptomelor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni și analogi hipofizari și hipotalamici, somatostatină și analogi, codul ATC: H01CB05

Mecanism de acțiune

Pasireotida este o ciclohexapeptidă, analog al somatostatinei injectabil. Ca și hormonii naturali peptidici, somatostatina-14 și somatostatina-28 (cunoscuți și sub denumirea de factor de inhibare a secreției de somatotropină [FISS]) și alți analogi ai somatostatinei, pasireotida își exercită activitatea farmacologică prin legarea la receptorii somatostatinei. Sunt cunoscute cinci subtipuri de receptori ai somatostatinei umane: *hsst1*, 2, 3, 4 și 5. Aceste subtipuri de receptori sunt exprimate în diverse țesuturi în condiții fiziologice normale. Analogii somatostatinei se leagă la receptorii *hsst* cu diverse potențe (vezi Tabelul 2). Pasireotida se leagă cu mare afinitate de patru dintre cei cinci *hssts*.

Tabelul 2 Afinitățile de legare ale somatostatinei (FISS-14), pasireotidei, octreotidei și lanreotidei la cele cinci subtipuri de receptori umani ai somatostatinei (*hsst1-5*)

Compus	<i>hsst1</i>	<i>hsst2</i>	<i>hsst3</i>	<i>hsst4</i>	<i>hsst5</i>
Somatostatina (FISS-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasireotidă	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1000	0,16±0,01
Octreotidă	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1000	6,3±1,0
Lanreotidă	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Rezultatele sunt valorile medii ±SEM ale IC₅₀ exprimate în nmol/l.

Efecte farmacodinamice

Receptorii somatostatinei sunt exprimați în multe țesuturi, mai ales la nivelul tumorilor neuroendocrine în care hormonii sunt secretați în mod excesiv, inclusiv GH, la pacienții cu acromegalie și ACTH în boala Cushing.

Studiile *in vitro* au evidențiat faptul că celulele tumorale corticotrope de la pacienții cu boala Cushing prezintă un nivel ridicat de expresie *hsst5*, în timp ce alte subtipuri de receptori fie nu sunt exprimate, fie sunt exprimate la niveluri mai reduse. Pasireotida se leagă și activează patru din cinci *hssts*, mai ales, *hsst5*, în celulele corticotrope ale adenoamelor care secretă ACTH, determinând inhibarea secreției ACTH.

Din cauza profilului extins de legare la receptori de somatostatina, pasireotida are potențialul de a stimula atât receptorii de subtip *hsst2*, cât și receptorii de subtip *hsst5*, care sunt relevanți pentru inhibarea secreției de GH și IGF-1 și, prin urmare, care sunt eficace pentru tratarea acromegaliei.

Metabolismul glucozei

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, efectuat la voluntari sănătoși, apariția hiperglicemiei la administrarea subcutanată a pasireotidei la doze de 0,6 și 0,9 mg, de două ori pe zi, a fost asociată cu scăderea semnificativă a secreției de insulină, ca și a valorilor incretinei (și anume peptidă-1 similară glucagonului [GLP-1] și polipeptidă insulinotropă dependentă de glucoză [GIP]). Pasireotida nu a afectat sensibilitatea insulinei.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea pasireotidei administrate intramuscular a fost demonstrată în două studii multicentrice, de fază III, la pacienții cu acromegalie, și într-un studiu multicentric, de fază III, la pacienții cu boala Cushing.

Studiul C2402 privind acromegalia, pacienți inadecvat controlați

Studiul C2402 a fost un studiu de fază III, multicentric, randomizat, cu grupuri paralele, cu trei brațe de tratament, privind administrarea intramusculară în regim dublu-orb a pasireotidei 40 mg și 60 mg comparativ cu administrarea intramusculară, deschisă, a 30 mg, sau cu administrarea de lanreotidă 120 mg prin injectare subcutanată profundă, la pacienții cu acromegalie inadecvat controlați. În total, au fost randomizați 198 pacienți pentru a li se administra intramuscular pasireotidă 40 mg (n=65),

intramuscular pasireotidă 60 mg (n=65) sau comparator activ (n=68). Au fost tratați 192 pacienți. Un total de 181 pacienți a finalizat etapa principală (24 săptămâni) a studiului.

Pacienții inadecvat controlați din studiul C2402 sunt definiți ca pacienți cu o concentrație medie a GH de 5 puncte într-o perioadă de 2 ore, de $>2,5 \mu\text{g/l}$, și IGF-1 $>1,3 \times \text{ULN}$, în funcție de sex și vârstă. Pacienții trebuie tratați cu dozele maxime indicate de octreotidă administrată intramuscular (30 mg) sau lanreotidă administrată prin injectare subcutanată profundă (120 mg), timp de minimum 6 luni înainte de randomizare. Trei sferturi din pacienți au fost anterior tratați cu octreotidă administrată intramuscular, iar un sfert dintre pacienți au fost anterior tratați cu lanreotidă administrată prin injectare subcutanată profundă. Aproximativ jumătate din pacienți au primit anterior tratament medical pentru acromegalie, altul decât cu analogi ai somatostatinei. Două treimi dintre pacienți suferiseră anterior o intervenție chirurgicală. GH medie inițială a fost de $17,6 \mu\text{g/l}$, $12,1 \mu\text{g/l}$, respectiv $9,5 \mu\text{g/l}$, în grupurile în care s-a administrat 40 mg, 60 mg, respectiv grupurile cu comparator activ. Valorile medii ale IGF-1 la valoarea inițială au fost de 2,6, 2,8, respectiv $2,9 \times \text{ULN}$.

Criteriul final principal de evaluare a fost compararea procentajului de pacienți care au atins un nivel de control biochimic (definit ca niveluri medii ale GH $<2,5 \mu\text{g/l}$ și normalizare a IGF-1, în funcție de sex și vârstă) în săptămâna 24, cu pasireotidă 40 mg sau 60 mg administrată intramuscular comparativ cu tratamentul continuat cu comparatorul activ (octreotidă intramuscular 30 mg sau lanreotidă injectare subcutanată profundă 120 mg), separat. Studiul și-a atins criteriul final principal de evaluare pentru ambele doze de pasireotidă cu administrare intramusculară. Procentajul de pacienți care au atins un nivel de control biochimic a fost de 15,4% (valoare $p = 0,0006$) și 20,0% (valoare $p < 0,0001$) pentru pasireotidă 40 mg și 60 mg, cu administrare intramusculară, la 24 săptămâni, comparativ cu zero în brațul cu comparator activ (Tabelul 3).

Tabelul 3 Rezultate-cheie în săptămâna 24 (Studiul C2402)

	Signifor cu administrare intramusculară 40 mg N=65 n (%), valoare p	Signifor cu administrare intramusculară 60 mg N=65 n (%), valoare p	Comparator activ N=68 n (%)
GH $<2,5 \mu\text{g/l}$ și IGF-1 normalizat*	10 (15,4%), $p=0,0006$	13 (20,0%), $p<0,0001$	0 (0%)
Normalizare IGF-1	16 (24,6%), $p<0,0001$	17 (26,2%), $p<0,0001$	0 (0%)
GH $<2,5 \mu\text{g/l}$	23 (35,4%)-	28 (43,1%)-	9 (13,2%)

* Criteriul final principal (pacienți cu IGF-1 $<$ limita normală inferioară (LLN) nu a luat în considerare „pacienții care au răspuns la tratament”).

La pacienții tratați cu pasireotidă administrată intramuscular la care a fost observată scăderea nivelurilor GH și IGF-1, aceste modificări au apărut în decursul primelor 3 luni de tratament și au fost menținute până în săptămâna 24.

Procentajul de pacienți care au prezentat o scădere sau nu au prezentat nicio modificare a volumului tumorii hipofizare în săptămâna 24 a fost de 81,0% și 70,3% la administrarea de pasireotidă 40 și 60 mg și 50,0% la administrarea comparatorului activ. Suplimentar, un procentaj mai mare de pacienți cărora li s-a administrat pasireotidă intramuscular (18,5% și 10,8% pentru 40 mg, respectiv 60 mg) decât pacienții cărora li s-a administrat comparator activ (1,5%) a atins o scădere a volumului tumorii de minimum 25%.

Calitatea vieții după criteriul stării de sănătate, măsurată prin AcroQol, a indicat statistic îmbunătățiri semnificative față de valoarea inițială până în săptămâna 24, în ce privește scorurile Fizic, Psihologic - Aspect și Global pentru grupul în care s-a administrat 60 mg și sub-scorul Fizic pentru grupul în care

s-a administrat 40 mg. Modificările privind octreotida cu administrare intramusculară sau lanreotida administrată prin injecție subcutanată profundă nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. Îmbunătățirea observată până în săptămâna 24 între grupurile de tratament nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic.

Studiul C2305 privind acromegalia, pacienți cărora nu li s-a administrat anterior tratament medical

Un studiu de fază III, multicentric, randomizat, orb, a fost efectuat pentru a evalua siguranța și eficacitatea pasireotidei administrată intramuscular comparativ cu octreotidă administrată intramuscular la pacienții cu acromegalie activă cărora nu li se administrase tratament în prealabil. În total, au fost randomizați și tratați 358 pacienți. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 în unul din cele două grupe de tratament, în fiecare dintre următoarele două straturi: 1) pacienți care au suferit una sau mai multe intervenții chirurgicale la nivelul glandei hipofize, dar care nu fuseseră tratați medicamentos, sau 2) pacienți *de novo* care prezentau un adenom hipofizar vizibil la RMN, care refuzaseră intervenția chirurgicală la nivelul glandei hipofize sau pentru care intervenția chirurgicală la nivelul glandei hipofize a fost contraindicată.

Cele două grupe de tratament au fost bine echilibrate în ce privește structura demografică inițială și caracteristicile bolii. 59,7% și 56% dintre pacienți din grupele de tratament în care s-a administrat pasireotidă administrată intramuscular, respectiv octreotidă administrată intramuscular, au fost pacienți care nu suferiseră anterior o intervenție chirurgicală (*de novo*).

Doza inițială a fost de 40 mg pentru pasireotidă administrată intramuscular și 20 mg pentru octreotidă administrată intramuscular. Creșterea dozei pentru eficacitate a fost lăsată la latitudinea investigatorilor după trei și șase luni de tratament dacă parametrii biochimici au indicat o valoare medie a GH $\geq 2,5$ $\mu\text{g/l}$ și/sau IGF-1 $> \text{ULN}$ (în funcție de sex și vârstă). Doza maximă permisă a fost de 60 mg pentru pasireotidă administrată intramuscular și 30 mg pentru octreotidă administrată intramuscular.

Criteriul final principal de evaluare a fost procentajul de pacienți care au prezentat o reducere a valorii medii a GH până la $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ și normalizarea IGF-1 până la limitele normale (în funcție de sex și vârstă) în luna 12. Criteriul final principal de evaluare a fost îndeplinit, procentajul de pacienți care atins un nivel de control biochimic a fost de 31,3%, respectiv 19,2% pentru pasireotidă administrată intramuscular, respectiv octreotidă administrată intramuscular, ceea ce a demonstrat un rezultat superior, semnificativ din punct de vedere statistic care a favorizat pasireotida administrată intramuscular (valoare $p = 0,007$) (Tabelul 4).

Tabelul 4 Rezultate-cheie în luna 12 – studiu de fază III la pacienții cu acromegalie

	Pasireotidă cu administrare intramusculară n (%) N=176	Octreotidă cu administrare intramusculară n (%) N=182	valoare p
GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ și IGF-1 normalizat *	31,3%	19,2%	$p=0,007$
GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ și IGF-1 $\leq \text{ULN}$	35,8%	20,9%	-
IGF-1 normalizat	38,6%	23,6%	$p=0,002$
GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$	48,3%	51,6%	$p=0,536$

* Criteriul final principal (pacienți cu IGF-1 $<$ limita inferioară normală (LLN) nu a luat în considerare „pacienții care au răspuns la tratament”).

ULN = limita normală superioară

Controlul biochimic a fost atins devreme în cadrul studiului (și anume, luna 3) de un procentaj mai mare de pacienți din brațul de tratament în care s-a administrat pasireotidă intramuscular decât în brațul de tratament în care s-a administrat octreotidă intramuscular (30,1% și 21,4%) și a fost menținut în toate evaluările ulterioare pe durata etapei principale.

În luna 12, scăderea volumului tumorii a fost comparabil între grupurile de tratament și la pacienții cu și fără intervenție chirurgicală prealabilă la nivelul glandei hipofizare. Procentajul de pacienți care au prezentat o reducere a volumului tumorii mai mare de 20% în luna 12 a fost de 80,8% pentru pasireotidă administrată intramuscular și 77,4% pentru octreotidă administrată intramuscular.

Calitatea vieții după criteriul stării de sănătate, măsurată prin AcroQol, a indicat statistic îmbunătățiri semnificative în ce privește scorurile Fizic, Psihologic - Aspect și Global în ambele grupe de tratament în luna 12. Modificările medii față de valoarea inițială au fost mai mari pentru pasireotidă administrată intramuscular decât pentru octreotidă administrată intramuscular, fără semnificație din punct de vedere statistic.

Faza de prelungire a studiului

La sfârșitul fazei principale, pacienții care au atins un nivel de control biochimic sau care au beneficiat de tratament, conform evaluărilor investigatorului, au putut continua să fie tratați, în faza de prelungire a studiului, cu tratamentul studiat la care au fost randomizați inițial.

Pe durata fazei de prelungire, 74 pacienți au primit în continuare tratament cu pasireotidă administrată intramuscular și 46 pacienți au primit în continuare tratament cu octreotidă administrată intramuscular. În luna 25, 48,6% dintre pacienți (36/74) din grupa de tratament în care s-a administrat pasireotidă intramuscular și 45,7% dintre pacienți (21/46) din grupa de tratament în care s-a administrat octreotidă intramuscular au atins un nivel de control biochimic. Procentajul de pacienți care au prezentat valori medii ale GH <2,5 µg/l și normalizarea IGF-1 în același moment din timp a fost, de asemenea, comparabil între cele două brațe de tratament.

Pe durata fazei de prelungire, volumul tumorii a continuat să crească.

Faza de transfer

La sfârșitul fazei principale, pacienților care nu au răspuns în mod adecvat la tratamentul inițial nu li s-a permis să treacă de la un tratament la altul. 81 pacienți au trecut de la octreotidă administrată intramuscular la pasireotidă administrată intramuscular și 38 pacienți au fost transferați de la administrarea intramusculară de pasireotidă la administrarea intramusculară de octreotidă.

La douăsprezece luni de la transfer, procentajul de pacienți care atinseseră un nivel de control biochimic a fost de 17,3% (14/81) pentru pasireotidă administrată intramuscular și 0% (0/38) pentru octreotidă administrată intramuscular. Procentajul de pacienți care atinseseră un nivel de control biochimic, inclusiv pacienții cu IGF-1 <LLN, a fost de 25,9% în grupul de tratament în care s-a administrat pasireotidă intramuscular și 0% în grupul de tratament în care s-a administrat octreotidă intramuscular.

A fost observată o reducere ulterioară a volumului tumorii în luna 12 după transfer pentru ambele grupuri de tratament, care a fost mai mare la pacienții care au trecut la pasireotidă administrată intramuscular (-24,7%) decât la pacienții care au trecut la octreotidă administrată intramuscular (-17,9%).

Studiul G2304 privind boala Cushing

Eficacitatea și siguranța utilizării intramusculare a pasireotidei au fost evaluate într-un studiu multucentric, de fază III, pe o perioadă de tratament de 12 luni, la pacienții cu boala Cushing, cu boală persistentă sau recurentă sau la pacienți *de novo* la care o intervenție chirurgicală nu a fost indicată sau care au refuzat intervenția chirurgicală. Criteriile privind eligibilitatea au inclus o valoare medie a cortizolului liber din urină (mCLU) între 1,5 și de 5 ori limita normală superioară (LNS) la screening. Studiul a înrolat 150 pacienți. Vârsta medie a fost de 35,8 ani și cei mai mulți pacienți au fost de sex feminin (78,8%). Cei mai mulți pacienți (82,0%) suferiseră anterior o intervenție chirurgicală la nivelul glandei hipofize și valoarea medie inițială a mCLU a fost de 470 nmol/24h (LNS: 166,5 nmol/24h).

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 la o doză inițială de 10 mg sau 30 mg pasireotidă cu administrare intramusculară la interval de 4 săptămâni. După patru săptămâni de tratament, pacienții

cu mCLU $\leq 1,5 \times \text{LNS}$ au continuat cu o doză administrată în regim orb, la care au fost randomizați, și pacienților cu mCLU $> 1,5 \times \text{LNS}$ li s-au mărit dozele în regim orb, de la 10 mg la 30 mg, sau de la 30 mg la 40 mg, cu condiția să nu existe probleme legate de tolerabilitate. Au fost permise ajustări suplimentare ale dozei (până la maximum de 40 mg) în lunile 7 și 9 ale fazei principale. Criteriul final principal de eficacitate a fost proporția de pacienți din fiecare braț de tratament care au atins niveluri medii la 24 ore ale UFC $\leq \text{LNS}$ după 7 luni de tratament, indiferent de creșterea anterioară a dozei. Criteriile finale secundare au inclus modificări față de valoarea inițială ale: UFC la 24 ore, concentrațiilor plasmatice ale ACTH, concentrațiilor plasmatice ale cortizolului și semnelor și simptomelor clinice ale bolii Cushing. Toate analizele au fost efectuate pe baza grupurilor de dozare randomizate.

Rezultate

Studiul a îndeplinit criteriul principal privind eficacitatea pentru ambele grupe referitoare la doze (limita inferioară a ÎI 95% pentru rata de răspuns a fiecărui braț de tratament $> 15\%$). În luna 7, s-a obținut un răspuns mCLU la 41,9% și 40,8% dintre pacienții randomizați pentru a li se administra doze inițiale de 10 mg, respectiv 30 mg. Proporția de pacienți care fie au atins mCLU $\leq \text{ULN}$ sau au înregistrat o scădere a mCLU față de momentul inițial de minimum 50% a fost de 50,0% în grupul în care s-a administrat doza de 10 mg și 56,6% în grupul în care s-a administrat doza de 30 mg (Tabelul 5).

În ambele grupe de dozare, Signifor a determinat o scădere a valorii medii UFC după 1 lună de tratament, situație care s-a menținut în timp. De asemenea, au fost evidențiate scăderi, cu modificarea procentajului general de la valoarea inițială a nivelurilor mediu și median ale UFC în lunile 7 și 12. Scăderile concentrațiilor plasmatice ale cortizolului și ACTH au fost, de asemenea, observate în lunile 7 și 12 pentru fiecare grup referitor la doză.

Tabelul 5 Rezultate-cheie – studiu de fază III la pacienții cu boala Cushing (formula cu administrare intramusculară)

	Pasireotidă 10 mg N=74	Pasireotidă 30 mg N=76
Procentaj de pacienți cu:		
mCLU $\leq \text{LNS}$ în luna 7 (ÎI 95%)*	41,9 (30,5, 53,9)	40,8 (29,7, 52,7)
mCLU $\leq \text{LNS}$ și fără creșterea anterioară a dozei în luna 7 (ÎI 95%)	28,4 (18,5, 40,1)	31,6 (21,4, 43,3)
mCLU $\leq \text{LNS}$ sau scădere $\geq 50\%$ față de valoare inițială în luna 7 (ÎI 95%)	50,0 (38,1, 61,9)	56,6 (44,7, 67,9)
Modificare mediană (min, max) % a mCLU față de valoare inițială în luna 7	-47,9 (-94,2, 651,1)	-48,5 (-99,7, 181,7)
Modificare mediană (min, max) % a mCLU față de valoare inițială în luna 12	-52,5 (-96,9, 332,8)	-51,9 (-98,7, 422,3)

* Criteriu final principal, utilizând LOCF (ultima observație reportată)

mCLU: concentrație medie a cortizolului liber din urină; LNS: limită normală superioară; ÎI: interval de încredere

A fost observată scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice și a greutății corporale la ambele grupe de tratament în luna 7. Scăderea globală a acestor parametri a avut tendința de a fi mai mare la pacienții care au avut o reacție de răspuns asociată cu mCLU. Tendințe similare au fost observate în luna 12.

În luna 7, cei mai mulți pacienți au demonstrat fie ameliorarea bolii Cushing, fie semne stabile ale acesteia, cum sunt hirsutism, vergeturi, hematoame și tensiune musculară. Eritemul facial s-a ameliorat în 43,5% (47/108) dintre pacienți și mai mult de o treime din pacienți au prezentat ameliorarea stratului adipos (34,3%) și a stratului adipos dorsal (34,6%). Rezultate similare au fost observate în luna 12.

Calitatea vieții prin prisma stării de sănătate a fost evaluată în funcție de criteriul rezultatului specific

bolii raportat de pacient (CushingQoL) și de criteriul calității generice a vieții (Studiul privind starea generală de sănătate SF-12v2). Au fost observate progrese în ambele grupe de tratament pentru CushingQoL și Rezumatul componentelor psihice (MCS) din SF-12v2, dar nu și pentru Rezumatul componentelor fizice (PCS) din SF-12v2.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Signifor la toate subgrupele de copii și adolescenți în acromegalie și gigantism hipofizar și în boala Cushing dependentă de hipofiză, suprasекреția hormonului ACTH hipofizar și hiperadrenocorticism dependent de hipofiză (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Pasireotida cu utilizare intramusculară este disponibilă sub formă de microsfere cu eliberare prelungită. După administrarea unei singure injecții, concentrațiile plasmatice ale pasireotidei evidențiază o eliberare inițială bruscă în ziua injectării, urmată de o scădere a acesteia din ziua 2 până în ziua 7, apoi o creștere lentă până la concentrația maximă în jurul zilei 21, și o fază de declin lent în următoarele săptămâni, concomitent cu faza de degradare terminală a matricei polimerice a formei de dozare.

Absorbție

Biodisponibilitatea relativă a pasireotidei administrate intramuscular comparativ cu biodisponibilitatea pasireotidei administrate subcutanat este completă. Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea biodisponibilității absolute a pasireotidei la om.

Distribuție

La voluntarii sănătoși, pasireotida administrată intramuscular este larg distribuită, cu un volum aparent mare de distribuție ($V_z/F > 100$ litri). Distribuția dintre celulele sanguine și plasmă este independentă de concentrație și indică faptul că pasireotida este localizată, în principal, în plasmă (91%). Legarea de proteinele plasmatice este moderată (88%) și independentă de concentrație.

Pe baza datelor *in vitro*, pasireotida pare să fie un substrat al transportorului de reflux P-gp (P-glicoproteină). Pe baza datelor *in vitro*, pasireotida nu este un substrat al transportorului de reflux PRCM (proteina de rezistență la cancerul mamar), nici al transportorilor de influx TCO1 (transportor 1 de cationi organici), PTAO (polipeptidă pentru transportul anionilor organici) 1B1, 1B3 sau 2B1. De asemenea, la nivelurile dozei terapeutice, pasireotida nu este un inhibitor al UGT1A1, PTAO1B1 sau 1B3, TAO1 sau TAO3, TCO1 sau TCO2, P-gp, BCRP, MRP2 și BSEP.

Metabolizare

Pasireotida este extrem de stabilă din punct de vedere metabolic și datele *in vitro* indică faptul că pasireotida nu este un substrat, inhibitor sau inductor al CYP450. La voluntari sănătoși, pasireotida se găsește, cu precădere, nemodificată în plasmă, urină și materii fecale.

Eliminare

Pasireotida este eliminată, în principal, prin clearance hepatic (excreție biliară), cu o contribuție redusă a căii renale. În cadrul unui studiu ADME efectuat la om, $55,9 \pm 6,63\%$ din doza radioactivă de pasireotidă administrată subcutanat a fost recuperată în primele 10 zile de la administrare, inclusiv $48,3 \pm 8,16\%$ din radioactivitate în materiile fecale și $7,63 \pm 2,03\%$ în urină.

Clearance-ul aparent (CL/F) al pasireotidei administrate intramuscular la voluntari sănătoși este, în medie, de 4,5-8,5 litri/h. Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională (PK), CL/F estimat a fost

de aproximativ 4,8 până la 6,5 litri/h la pacienții cu boala Cushing tipică, și aproximativ 5,6 până la 8,2 litri/h la pacienții cu acromegalie tipică.

Liniaritate și dependența de timp

Starea de echilibru farmacocinetic a pasireotidei administrate intramuscular este atinsă după trei luni. După administrarea de doze lunare multiple, pasireotida administrată intramuscular demonstrează expuneri aproximativ proporționale cu doza în intervalul de dozare de 10 mg până la 60 mg, la fiecare 4 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii la copii și adolescenți.

Pacienți cu insuficiență renală

Eliminarea renală are o contribuție minoră la eliminarea pasireotidei la om. Într-un studiu clinic administrarea subcutanată a unei doze unice de pasireotidă 900 μ g la subiecți cu disfuncție renală, insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau boală cronică renală în stadiu terminal (BCRT) nu a avut un impact semnificativ asupra expunerii plasmatice totale la pasireotidă. Expunerea la pasireotidă nelegată de proteinele plasmatice ($ASC_{inf,u}$) a fost crescută la pacienții cu insuficiență renală (insuficiență renală ușoară: 33%; insuficiență renală moderată: 25%, insuficiență renală severă: 99%, BCRT: 143%) comparativ cu pacienții din grupul de control.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice la subiecții cu insuficiență hepatică cărora li s-a administrat pasireotidă intramuscular. În cadrul unui studiu clinic, în care s-a administrat o doză subcutanată unică de pasireotidă, efectuat la subiecți cu funcția hepatică afectată, au fost identificate diferențe semnificative din punct de vedere statistic la subiecți cu insuficiență hepatică moderată și severă (Child-Pugh B și C). La subiecți cu insuficiență hepatică moderată și severă, ASC_{inf} a crescut cu 60%, respectiv 79%, C_{max} a crescut cu 67%, respectiv 69%, iar CL/F a scăzut cu 37%, respectiv 44%.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Vârsta nu este o covariabilă semnificativă în cadrul analizei farmacocineticii populației.

Date demografice

Analizele farmacocineticii populației privind pasireotida administrată intramuscular sugerează faptul că rasa nu influențează parametrii farmacocineticii. Expunerile farmacocinetice au fost ușor corelate cu masa corporală în studiul la care au participat pacienți care nu au fost tratați anterior, și nu în studiul la care au participat pacienți inadecvat controlați. Pacientele cu acromegalie au avut o expunere mai mare cu 32%, respectiv 51%, comparativ cu pacienții de sex masculin din studiile cu pacienți care nu au fost tratați anterior, respectiv inadecvat controlați; aceste diferențe de expunere nu au fost relevante din punct de vedere clinic pe baza datelor de eficacitate și siguranță.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice de siguranță din studiile efectuate cu pasireotidă administrată subcutanat nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea. Suplimentar, studiile privind tolerabilitatea și toxicitatea dozelor repetate au fost efectuate cu pasireotidă administrată intramuscular. Majoritatea datelor descoperite în cadrul studiilor de toxicitate repetată au fost reversibile și au putut fi atribuite farmacologiei pasireotidei. Efectele din cadrul studiilor non-clinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient peste nivelul maxim de expunere la om, indicând o relevanță redusă pentru utilizarea clinică.

Pasireotida administrată subcutanat nu a afectat fertilitatea la șobolanii masculi, dar, așa cum se anticipează din farmacologia pasireotidei, femelele au prezentat cicluri anormale sau aciclicitate și un

număr redus de corpi luteali și locuri de implantare. S-a observat toxicitate embrionară la șobolani și iepuri la doze care au condus la toxicitate pentru mamă, dar nu a fost detectat potențial teratogenic. În studiile prenatale și postnatale efectuate la șobolani, pasireotida nu a avut efecte asupra travaliului și nașterii, dar a cauzat o ușoară întârziere în dezvoltarea desprinderii urechii externe și scăderea greutateii corporale a puilor.

Datele toxicologice disponibile la animale au evidențiat eliminarea pasireotidei în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50-60:40-50)

Poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50:50)

Solvent

Carmeloză sodică

Manitol

Poloxamer 188

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere: flacon (din sticlă) de culoare maronie, cu dop din cauciuc (cauciuc clorobutilic), conținând substanța activă pasireotidă 20 mg.

Solvent: seringă (din sticlă) preumplută, incoloră, cu componentă frontală și opritor al pistonului (cauciuc clorobutilic), conținând 2 ml de solvent.

Ambalaje pentru unitatea comercială (toate concentrațiile): Fiecare unitate de ambalaj conține o tăviță cu blister, conținând o trusă de injectare (un flacon și, într-o parte separată, sigilată, o seringă preumplută, un adaptor pentru flacon și un ac proiectat pentru injectare în siguranță).

Ambalaje colective (numai concentrațiile 40 mg și 60 mg): Fiecare ambalaj colectiv conține 3 cutii intermediare, fiecare conținând o tăviță cu blister cu un kit de injectare (un flacon și, într-o secțiune separată, sigilată, o seringă preumplută, un adaptor pentru flacon și un ac pentru injectare pentru injectare de siguranță).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Există două etape de importanță majoră în reconstituirea Signifor. **Nerespectarea acestora ar putea conduce la administrarea necorespunzătoare a injecției.**

- **Trusa de injectare trebuie să ajungă la temperatura camerei.** Scoateți trusa de injectare din frigider și lăsați-o la temperatura camerei timp de minimum 30 minute înainte de reconstituire, dar nu mai mult de 24 ore.
- După adăugarea solventului, **agitați moderat flaconul** timp de minimum 30 secunde **până se formează o suspensie uniformă.**

Incluse în trusa de injectare:

- a Un flacon conținând pulberea
- b O seringă preumplută conținând solventul
- c Un adaptor pentru flacon pentru reconstituirea medicamentului
- d Un ac pentru injectare în siguranță (20G x 1,5")

Urmați cu atenție instrucțiunile de mai jos pentru a asigura reconstituirea Signifor pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă înainte de administrarea injecției intramusculare profunde.

Signifor suspensie trebuie preparat înaintea administrării.

Signifor trebuie administrat numai de un profesionist calificat din domeniul sănătății.

Pentru a pregăti Signifor pentru injectare intramusculară profundă, vă rugăm să urmați instrucțiunile de mai jos:

1. Scoateți trusa de injectare Signifor din frigider. **ATENȚIE: Este esențial să începeți procesul de reconstituire numai după ce trusa de injectare atinge temperatura camerei. Lăsați trusa la temperatura camerei timp de minimum 30 minute înainte de reconstituire, dar nu mai mult de 24 ore.** Dacă nu este utilizată în 24 de ore, trusa de injectare poate fi pusă din nou la frigider.
2. Scoateți capacul de plastic de pe flacon și ștergeți opritorul din cauciuc de pe flacon cu un tampon cu alcool.
3. Scoateți folia ambalajului adaptorului pentru flacon, dar NU scoateți adaptorul pentru flacon din ambalaj.
4. Ținând ambalajul adaptorului pentru flacon, poziționați adaptorul pentru flacon pe partea superioară a flaconului și împingeți-l complet în jos până se prinde complet în locul său, confirmat printr-un clic.
5. Scoateți ambalajul de pe adaptorul pentru flacon, ridicându-l drept, în sus.
6. Scoateți capacul de pe seringă preumplută cu solvent și **înșurubați** seringă pe adaptorul pentru flacon.
7. Împingeți lent și complet pistonul pentru a transfera întreaga cantitate de solvent în flacon.
8. **ATENȚIE: Țineți pistonul apăsător și agitați moderat flaconul timp de minimum 30 secunde** astfel încât pulberea să fie complet suspendată. **Repetăți agitarea moderată timp de alte 30 de secunde dacă pulberea nu este complet suspendată.**
9. Întoarceți seringă și flaconul cu josul în sus, trageți **lent** pistonul spre înapoi și extrageți întregul conținut din flacon în seringă.
10. Deșurubați seringă de pe adaptorul pentru flacon.
11. Înșurubați acul proiectat pentru injectare în siguranță pe seringă.
12. Scoateți protecția de pe ac. Pentru a evita sedimentarea, puteți agita ușor seringă pentru a menține o suspensie uniformă. Loviți ușor seringă pentru a îndepărta orice bule vizibile de aer și scoateți-le din seringă. Signifor reconstituit este acum gata pentru administrare **imediată.**
13. Signifor trebuie administrat numai prin injectare intramusculară profundă. Pregătiți locul de injectare, ștergându-l cu un tampon cu alcool. Introduceți acul complet în mușchiul gluteal stâng sau drept, la un unghi de 90° cu pielea. Trageți lent pistonul spre înapoi

pentru a verifica dacă a fost străpuns vreun vas de sânge (repoziționați acul dacă un vas a de sânge a fost străpuns). Apăsați lent pistonul până la golirea seringii. Retrageți acul din locul de injectare și activați protecția.

14. Activați protecția pe ac în unul dintre cele două moduri arătate:

- fie apăsați secțiunea cu balama pe protecție, pe o suprafață tare,
- fie împingeți balamaua spre înainte cu degetul.

Se va auzi un clic care va confirma activarea corectă a protecției. Aruncați imediat seringă într-un recipient pentru deșeuri medicale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Signifor 10 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
EU/1/12/753/016-017

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 aprilie 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 noiembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Signifor 0,3 mg soluție injectabilă
pasireotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml soluție injectabilă conține pasireotidă 0,3 mg (sub formă de diaspartat de pasireotidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: manitol, acid tartaric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru alte informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

6 fiole

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare de unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/753/001 6 fiole

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Signifor 0,3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ DIN AMBALAJUL COLECTIV (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Signifor 0,3 mg soluție injectabilă
pasireotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml soluție injectabilă conține pasireotidă 0,3 mg (sub formă de diaspartat de pasireotidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: manitol, acid tartaric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru alte informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

6 fiole. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare de unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Signifor 0,3 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ DIN AMBALAJUL COLECTIV (INCLUSIV CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Signifor 0,3 mg soluție injectabilă
pasireotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml soluție injectabilă conține pasireotidă 0,3 mg (sub formă de diaspertat de pasireotidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: manitol, acid tartaric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru alte informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj colectiv: 18 (3 ambalaje a câte 6) fiole.
Ambalaj colectiv: 30 (5 ambalaje a câte 6) fiole.
Ambalaj colectiv: 60 (10 ambalaje a câte 6) fiole.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare de unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Signifor 0,3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FIOLEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Signifor 0,3 mg soluție injectabilă
pasireotidă
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Signifor 0,6 mg soluție injectabilă
pasireotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml soluție injectabilă conține pasireotidă 0,6 mg (sub formă de diaspartat de pasireotidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: manitol, acid tartaric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru alte informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

6 fiole

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare de unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/753/005

6 fiole

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Signifor 0,6 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ DIN AMBALAJUL COLECTIV (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Signifor 0,6 mg soluție injectabilă
pasireotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml soluție injectabilă conține pasireotidă 0,6 mg (sub formă de diaspartat de pasireotidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: manitol, acid tartaric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru alte informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

6 fiole. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare de unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Signifor 0,6 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ DIN AMBALAJUL COLECTIV (INCLUSIV CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Signifor 0,6 mg soluție injectabilă
pasireotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml soluție injectabilă conține pasireotidă 0,6 mg (sub formă de diaspertat de pasireotidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: manitol, acid tartaric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru alte informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj colectiv: 18 (3 ambalaje a câte 6) fiole.

Ambalaj colectiv: 30 (5 ambalaje a câte 6) fiole.

Ambalaj colectiv: 60 (10 ambalaje a câte 6) fiole.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare de unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Signifor 0,6 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FIOLEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Signifor 0,6 mg soluție injectabilă
pasireotidă
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Signifor 0,9 mg soluție injectabilă
pasireotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml soluție injectabilă conține pasireotidă 0,9 mg (sub formă de diaspartat de pasireotidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: manitol, acid tartaric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru alte informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

6 fiole

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare de unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/753/009

6 fiole

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Signifor 0,9 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ DIN AMBALAJUL COLECTIV (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Signifor 0,9 mg soluție injectabilă
pasireotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml soluție injectabilă conține pasireotidă 0,9 mg (sub formă de diaspartat de pasireotidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: manitol, acid tartaric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru alte informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

6 fiole. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare de unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Signifor 0,9 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ DIN AMBALAJUL COLECTIV (INCLUSIV CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Signifor 0,9 mg soluție injectabilă
pasireotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml soluție injectabilă conține pasireotidă 0,9 mg (sub formă de diaspertat de pasireotidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: manitol, acid tartaric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru alte informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj colectiv: 18 (3 ambalaje a câte 6) fiole.

Ambalaj colectiv: 30 (5 ambalaje a câte 6) fiole.

Ambalaj colectiv: 60 (10 ambalaje a câte 6) fiole.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare de unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Signifor 0,9 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FIOLEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Signifor 0,9 mg soluție injectabilă
pasireotidă
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE A UNITĂȚII COMERCIALIZATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Signifor 10 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
pasireotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține pasireotidă 10 mg (sub formă de pamoat de pasireotidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și:

Pulbere: poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50-60:40-50), poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50:50).

Solvent: carmeloză sodică, manitol, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă

1 flacon de pulbere

1 seringă preumplută cu 2 ml de solvent

1 ac proiectat pentru injectare în siguranță

1 adaptor pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare de unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/753/018

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Signifor 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Signifor 10 mg pulbere injectabilă
pasireotidă
IM

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 mg

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Signifor

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE A UNITĂȚII COMERCIALIZATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Signifor 20 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
pasireotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține pasireotidă 20 mg (sub formă de pamoat de pasireotidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și:

Pulbere: poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50-60:40-50), poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50:50).

Solvent: carmeloză sodică, manitol, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă

1 flacon de pulbere

1 seringă preumplută cu 2 ml de solvent

1 ac proiectat pentru injectare în siguranță

1 adaptor pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare de unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/753/013

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Signifor 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Signifor 20 mg pulbere injectabilă
pasireotidă
IM

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

20 mg

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Signifor

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE A UNITĂȚII COMERCIALIZATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Signifor 30 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
pasireotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține pasireotidă 30 mg (sub formă de pamoat de pasireotidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și:

Pulbere: poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50-60:40-50), poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50:50).

Solvent: carmeloză sodică, manitol, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă

1 flacon de pulbere

1 seringă preumplută cu 2 ml de solvent

1 ac proiectat pentru injectare în siguranță

1 adaptor pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare de unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/753/019

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Signifor 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Signifor 30 mg pulbere injectabilă
pasireotidă
IM

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 mg

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Signifor

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE A UNITĂȚII COMERCIALIZATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Signifor 40 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
pasireotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține pasireotidă 40 mg (sub formă de pamoat de pasireotidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și:

Pulbere: poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50-60:40-50), poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50:50).

Solvent: carmeloză sodică, manitol, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă

1 flacon de pulbere

1 seringă preumplută cu 2 ml de solvent

1 ac proiectat pentru injectare în siguranță

1 adaptor pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare de unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/753/014

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Signifor 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ DIN AMBALAJUL COLECTIV (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Signifor 40 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
pasireotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține pasireotidă 40 mg (sub formă de pamoat de pasireotidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și:

Pulbere: poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50-60:40-50), poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50:50).

Solvent: carmeloză sodică, manitol, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă

1 flacon de pulbere + 1 seringă preumplută cu 2 ml de solvent + 1 ac proiectat pentru injectare în siguranță + 1 adaptor pentru flacon.

Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare de unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/753/015

Ambalaj colectiv conținând 3 cutii intermediare

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Signifor 40 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ DIN AMBALAJUL COLECTIV (INCLUSIV CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Signifor 40 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
pasireotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține pasireotidă 40 mg (sub formă de pamoat de pasireotidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și:

Pulbere: poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50-60:40-50), poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50:50).

Solvent: carmeloză sodică, maitol, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă

Ambalaj colectiv: 3 ambalaje a 1 trusă de injectare

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare de unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/753/015

Ambalaj colectiv conținând 3 cutii intermediare

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Signifor 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Signifor 40 mg pulbere injectabilă
pasireotidă
IM

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Signifor

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE A UNITĂȚII COMERCIALIZATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Signifor 60 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
pasireotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține pasireotidă 60 mg (sub formă de pamoat de pasireotidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și:

Pulbere: poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50-60:40-50), poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50:50).

Solvent: carmeloză sodică, manitol, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă

1 flacon de pulbere

1 seringă preumplută cu 2 ml de solvent

1 ac proiectat pentru injectare în siguranță

1 adaptor pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare de unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/753/016

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Signifor 60 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ DIN AMBALAJUL COLECTIV (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Signifor 60 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
pasireotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține pasireotidă 60 mg (sub formă de pamoat de pasireotidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și:

Pulbere: poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50-60:40-50), poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50:50).

Solvent: carmeloză sodică, manitol, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă

1 flacon de pulbere + 1 seringă preumplută cu 2 ml de solvent + 1 ac proiectat pentru injectare în siguranță + 1 adaptor pentru flacon.

Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare de unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/753/017

Ambalaj colectiv conținând 3 cutii intermediare

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Signifor 60 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ DIN AMBALAJUL COLECTIV (INCLUSIV CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Signifor 60 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
pasireotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține pasireotidă 60 mg (sub formă de pamoat de pasireotidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și:

Pulbere: poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50-60:40-50), poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50:50).

Solvent: carmeloză sodică, maitol, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă

Ambalaj colectiv: 3 ambalaje a 1 trusă de injectare

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare de unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/753/017

Ambalaj colectiv conținând 3 cutii intermediare

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Signifor 60 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Signifor 60 mg pulbere injectabilă
pasireotidă
IM

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

60 mg

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Signifor

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Signifor 0,3 mg soluție injectabilă

Signifor 0,6 mg soluție injectabilă

Signifor 0,9 mg soluție injectabilă
pasireotidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Signifor și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Signifor
3. Cum să utilizați Signifor
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Signifor
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Signifor și pentru ce se utilizează

Signifor este un medicament care conține substanța activă pasireotidă. Este utilizat pentru tratarea bolii Cushing la pacienții adulți pentru care o intervenție chirurgicală nu este o opțiune sau la care intervenția chirurgicală a eșuat.

Boala Cushing este cauzată de o mărire a glandei hipofize (o glandă de la baza creierului), numită adenom hipofizar. Aceasta conduce la supraproducția de către organism a unui hormon numit hormon adrenocorticotropic (ACTH), care, la rândul său, conduce la supraproducția unui alt hormon numit cortizol.

Organismul uman produce în mod natural o substanță numită somatostatină, care blochează producția anumitor hormoni, inclusiv ACTH. Pasireotida funcționează într-un mod foarte asemănător somatostatinei. Astfel, Signifor poate bloca producția de ACTH, contribuind la controlul supraproducției de cortizol și ameliorarea simptomelor bolii Cushing.

Dacă aveți orice întrebări despre modul în care funcționează Signifor sau de ce acest medicament v-a fost prescris, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Signifor

Nu utilizați Signifor

- dacă sunteți alergic la pasireotidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți probleme ale ficatului severe.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Signifor, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut vreodată:

- probleme ale cantității de zahăr din sânge, indiferent dacă este/a fost prea mare (ca în cazul

- hiperglicemiei/diabetului zaharat) sau prea mică (hipoglicemie);
- probleme cu inima, cum sunt un atac recent de cord, insuficiență cardiacă congestivă (un tip de boală a inimii în care aceasta nu poate pompa suficient sânge în organism) sau durere de inimă, bruscă sau extremă (de obicei, simțită ca o presiune, greutate, micșorare, strângere sau durere în piept);
- tulburare a bătailor inimii, cum sunt bătaii neregulate sau un semnal electric anormal numit „prelungirea intervalului QT” sau „prelungirea QT”;
- cantități reduse de potasiu sau magneziu din sânge;
- calculi biliari.

În timpul tratamentului cu Signifor

- Signifor controlează supraproducția de cortizol. Controlul poate fi prea puternic și puteți prezenta semne sau simptome asociate cu lipsa cortizolului, cum sunt slăbiciune extremă, oboseală, scădere în greutate, greață, vărsături sau tensiune arterială redusă. Dacă se întâmplă acest lucru, spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- Signifor poate conduce la creșterea cantității de zahăr din sânge. Medicul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze cantitatea de zahăr din sânge și să înceapă tratamentul sau să ajusteze medicația antidiabetică.
- Signifor poate reduce numărul de bătaii ale inimii. Medicul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze bătăile inimii, utilizând un dispozitiv care măsoară activitatea electrică a inimii (un „EKG” sau electrocardiogramă). Dacă utilizați medicamente pentru tratamentul bolilor de inimă, este posibil, de asemenea, ca medicul dumneavoastră să trebuiască să ajusteze dozajul acestora.
- este posibil, de asemenea, ca medicul dumneavoastră să dorească să vă verifice periodic vezica biliară, enzimele hepatice și hormonii hipofizari deoarece toate acestea pot fi afectate de acest medicament.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece nu există date disponibile la această categorie de vârstă.

Signifor împreună cu alte medicamente

Signifor poate afecta modul în care funcționează alte medicamente. Dacă utilizați alte medicamente în același timp cu Signifor (inclusiv medicamente obținute fără prescripție medicală), este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă monitorizeze mai atent inima sau să modifice doza de Signifor sau doza celorlalte medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați:

- medicamente pentru tratarea bătailor neregulate ale inimii, cum sunt medicamente conținând disopiramidă, procainamidă, chinidină, sotalol, dofetilid, ibutilid, amiodaronă sau dronedaronă;
- medicamente pentru tratarea infecțiilor bacteriene (administrare pe cale orală: claritromicină, moxifloxacin; administrare pe cale injectabilă: eritromicină, pentamidină);
- medicamente pentru tratarea infecțiilor fungice (ketoconazol, cu excepția situațiilor în care acesta se găsește în șampon);
- medicamente pentru tratarea anumitor tulburări psihice (clorpromazină, tioridazină, flufenazină, pimozid, haloperidol, tiapridă, amisulpridă, sertindol, metadonă);
- medicamente pentru tratarea rinitei alergice și a altor alergii (terfenadină, astemizol, mizolastin);
- medicamente utilizate pentru prevenirea sau tratamentul malariei (clorochină, halofantrina, lumefantrina);
- medicamente pentru controlul tensiunii arteriale cum sunt:
 - beta blocante (metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol)
 - blocante ale canalelor de calciu (bepridil, verapamil, diltiazem)
 - inhibitori ai colinesterazei (rivastigmină, fisostigmină);
- medicamente pentru controlul echilibrului electrolitic (potasiu, magneziu) din organismul dumneavoastră.

Este extrem de important să menționați oricare dintre următoarele medicamente:

- ciclosporină (utilizată în transplantul de organe pentru a reduce activitatea sistemului imunitar);
- medicamente pentru tratarea cantităților de zahăr din sânge care sunt prea ridicate (ca în cazul diabetului zaharat) sau prea scăzute (hipoglicemie), cum sunt:
 - insulină;
 - metformină, liraglutid, vildagliptin, nateglinid (medicamente antidiabetice).

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza orice medicament.

- Nu trebuie să utilizați Signifor în timpul sarcinii dacă acest lucru nu este necesar în mod clar. Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi, este important să spuneți medicului dumneavoastră care vă va spune dacă puteți utiliza Signifor în timpul sarcinii.
- Nu trebuie să alăptați în timp ce utilizați Signifor. Nu se cunoaște dacă Signifor trece în laptele matern.
- Dacă sunteți femeie activă din punct de vedere sexual, trebuie să utilizați o metodă eficace de contracepție în timpul tratamentului. Întrebați medicul despre necesitatea contracepției înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Signifor poate avea influență mică asupra capacității de conducere a vehiculelor și de folosire a utilajelor pentru că unele dintre reacțiile adverse pe care este posibil să le prezentați la utilizarea Signifor, cum sunt durerea de cap, amețelile și oboseala, vă pot diminua capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje în siguranță.

Informații importante privind unele componente ale Signifor

Signifor conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, ceea ce înseamnă că nu conține sare.

3. Cum să utilizați Signifor

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Acest medicament este furnizat într-o fiolă, adică un recipient mic din sticlă.

Cât de mult Signifor trebuie să utilizați

Doza recomandată este de o fiolă de Signifor 0,6 mg de două ori pe zi. Utilizarea Signifor în același moment al zilei vă va ajuta să vă amintiți când să utilizați medicamentul. După începerea tratamentului, medicul dumneavoastră poate decide, de asemenea, să vă crească doza la o fiolă de Signifor 0,9 mg de două ori pe zi.

Dacă apar reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate reduce doza temporar cu 0,3 mg per injecție.

Dacă suferiți de o boală de ficat înainte de a începe tratamentul cu Signifor, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă înceapă tratamentul cu o doză de o fiolă de Signifor de 0,3 mg de două ori pe zi.

Fiolele de Signifor cu diferite concentrații (0,3 mg, 0,6 mg și 0,9 mg) sunt disponibile pentru a se potrivi dozei specifice prescrise de medicul dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră va verifica regulat cum răspundeți la tratamentul cu Signifor și va stabili care este doza ideală pentru dumneavoastră.

Cum să utilizați Signifor

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor instrui cu privire la modul în care să vă injectați singur Signifor. Trebuie, de asemenea, să citiți instrucțiunile de la sfârșitul acestui prospect. Dacă aveți

orice întrebări, contactați-l pe medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul.

Signifor este destinat utilizării subcutanate, ceea ce înseamnă că este injectat printr-un ac scurt în țesutul gras de sub piele. Zona coapselor și abdomenului este optimă pentru injectarea subcutanată. Evitați apariția durerii și iritației pielii, alegând un loc diferit de cel anterior pentru fiecare injectare. De asemenea, trebuie să evitați injectarea în locurile care dor sau unde pielea este iritată.

Nu utilizați Signifor dacă observați că soluția nu este clară sau conține particule. Soluția nu trebuie să prezinte particule vizibile, trebuie să fie limpede și incoloră.

Cât de mult să utilizați din Signifor

Trebuie să continuați să utilizați Signifor atâta timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

Dacă utilizați mai mult Signifor decât trebuie

Dacă utilizați în mod accidental mai mult Signifor decât v-a prescris medicul, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul.

Dacă uitați să utilizați Signifor

Nu injectați o doză dublă de Signifor pentru a compensa doza uitată. Dacă uitați să injectați o doză de Signifor, injectați doza următoare la ora programată.

Dacă încetați să utilizați Signifor

Dacă întrerupeți tratamentul cu Signifor, cantitatea dumneavoastră de cortizol poate crește din nou, iar simptomele pot reapărea. Prin urmare, nu întrerupeți administrarea Signifor dacă medicul dumneavoastră nu vă spune acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave. Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă prezentați următoarele:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Cantitate modificată a zahărului din sânge. Este posibil să prezentați sete excesivă, volum crescut de urină, poftă de mâncare crescută însoțită de pierdere în greutate, oboseală, greață, vărsături, durere abdominală.
- Calculi biliari sau complicații asociate. Este posibil să prezentați febră, frisoane, îngălbenirea pielii/ochilor, durere bruscă de spate sau durere în partea dreaptă a abdomenului.
- Oboseală extremă.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Cantități reduse de cortizol. Este posibil să prezentați slăbiciune extremă, oboseală, pierdere în greutate, greață, vărsături și tensiune arterială redusă.
- Bătăi lente ale inimii.
- Tensiune arterială redusă. Este posibil să prezentați amețeli, ușoară confuzie și amețeli sau leșin la ridicarea în picioare.
- Probleme cu circulația biliară (colestază). Puteți prezenta îngălbenirea pielii, urină închisă la culoare, scaune deschise la culoare și mâncărime.
- Inflamația vezicii biliare (colecistită).

Celelalte reacții adverse ale Signifor pot include:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult 1 din 10 persoane)

- Diaree
- Greață
- Durere de stomac
- Durere la locul injectării

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Interval QT prelungit (un semnal electric anormal la nivelul inimii, care poate fi detectat la teste)
- Pierdere a poftei de mâncare
- Vărsături
- Durere de cap
- Amețeli
- Cădere a părului
- Mâncărimi (prurit)
- Durere musculară (mialgie)
- Durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- Rezultate anormale ale testelor funcției ficatului
- Rezultate anormale ale testelor funcției pancreasului
- Parametri anormali de coagulare a sângelui

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Număr scăzut de globule roșii (anemie)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Valori crescute ale corpurilor cetonice (un grup de substanțe produse la nivel hepatic) în urina sau sângele dumneavoastră (cetoacidoză diabetică) ca o complicație a unui nivel crescut al glicemiei dumneavoastră. Puteți prezenta respirație cu miros fructat, dificultate la respirație și confuzie.
- Scaune uleioase sau grăsoase
- Scaune decolorate

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Signifor

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta fiolei și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Signifor

- Substanța activă este pasireotidă.
Signifor 0,3 mg: O fiolă de 1 ml soluție conține pasireotidă 0,3 mg (sub formă de diaspartat de

pasireotidă).

Signifor 0,6 mg: O fiolă de 1 ml soluție conține pasireotidă 0,6 mg (sub formă de diaspartat de pasireotidă).

Signifor 0,9 mg: O fiolă de 1 ml soluție conține pasireotidă 0,9 mg (sub formă de diaspartat de pasireotidă).

- Celelalte componente sunt manitol, acid tartaric, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Signifor și conținutul ambalajului

Signifor soluție injectabilă este o soluție limpede, incoloră, într-o fiolă. Fiecare fiolă conține 1 ml de soluție injectabilă.

Signifor este disponibil în ambalaje conținând 6 fiole sau ambalaje colective conținând 18 (3 ambalaje a câte 6), 30 (5 ambalaje a câte 6) sau 60 (10 ambalaje a câte 6) fiole.

Este posibil ca nu toate concentrațiile și mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Recordati AB.
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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

INSTRUCȚIUNI PENTRU UTILIZAREA SIGNIFOR SOLUȚIE INJECTABILĂ

Acest medicament este furnizat într-o fiolă, adică un recipient mic din sticlă. Signifor trebuie administrat utilizând seringi sterile, de unică folosință, și ace pentru injecții.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor fi instruit cu privire la modul în care să utilizați Signifor fiole. Cu toate acestea, înainte de a utiliza fiola, vă rugăm să citiți informațiile următoare cu atenție. Dacă nu sunteți sigur cu privire la modul de a vă administra singur injecția sau dacă aveți orice întrebări, vă rugăm să cereți ajutorul medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Injecția poate fi pregătită utilizând fie două ace diferite pentru a extrage și injecta soluția, fie un ac pentru injecție scurt, subțire, pentru ambele etape. În funcție de practica clinică locală, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor spune ce metodă trebuie să utilizați. Vă rugăm să respectați instrucțiunile acestora.

Păstrați Signifor fiole în conformitate cu condițiile de depozitare enumerate pe cutie.

Informații importante de siguranță

Atenție: Nu lăsați fiolele la îndemâna copiilor.

Necesar

Pentru a vă administra singur injecția, aveți nevoie de:

1. O fiolă de Signifor
2. Tampoane cu alcool sau altele similare
3. O seringă sterilă
4. Un ac steril, lung, gros și bont pentru extragerea soluției (medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor spune dacă acesta este necesar)
5. Un ac steril, scurt și subțire
6. Un recipient pentru deșeuri medicale sau alt recipient rigid, închis, pentru deșeuri

Locul de injectare

Locul de injectare este locul de pe corpul dumneavoastră unde vă puteți administra singur injecția. Signifor este destinat utilizării subcutanate, ceea ce înseamnă că este injectat printr-un ac scurt în țesutul gras de sub piele. Zona coapselor și abdomenului este optimă pentru injectarea subcutanată. Evitați apariția durerii și iritației pielii, alegând un loc diferit de cel anterior pentru fiecare injectare. De asemenea, trebuie să evitați locurile care dor sau unde pielea este iritată.

Cum să începeți

Când sunteți gata să vă administrați injecția singur, urmați cu atenție pașii de mai jos:

- Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.
- Utilizați ace și seringi noi, de unică folosință, de fiecare dată când vă administrați singur o injecție. Utilizați seringile și acele numai o dată. Nu folosiți **niciodată** acele și seringile împreună cu alte persoane.
- Scoateți fiola din cutie.
- Verificați fiola. **NU O UTILIZAȚI** dacă este ruptă sau dacă lichidul are un aspect tulbure sau prezintă particule. În toate aceste cazuri, returnați ambalajul întreg la farmacie.

Pentru a reduce disconfortul local, se recomandă ca soluția să fie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare.

Fiolele trebuie deschise înaintea administrării și orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

Verificați data de expirare și doza

Verificați data de expirare indicată pe fiolă (după „EXP”) și verificați dacă fiola conține doza pe care v-a prescris-o medicul dumneavoastră.

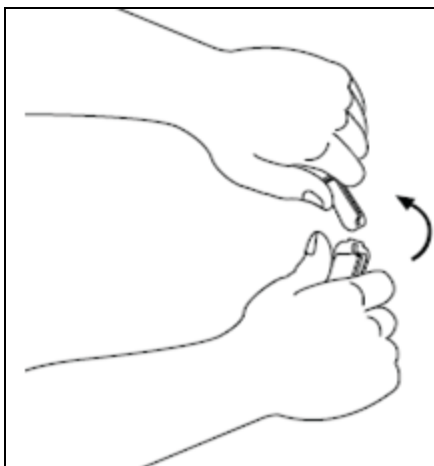
NU UTILIZAȚI dacă medicamentul este expirat sau dacă doza este incorectă. În ambele cazuri, returnați întreg ambalajul la farmacie.

Cum să injectați Signifor



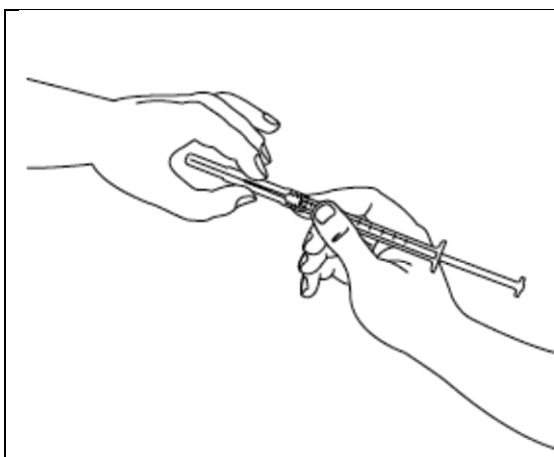
Pasul 1:

Signifor soluție injectabilă este prezentat într-o fiolă cu rupere ușoară. Punctul colorat de pe partea superioară a fiolei marchează locul de rupere de pe gâtul acesteia. Loviți ușor fiola cu degetul pentru a vă asigura că nu rămâne lichid în partea superioară a fiolei când deschideți fiola.



Pasul 2:

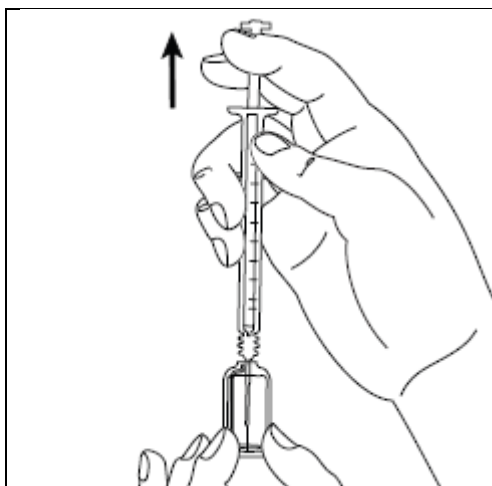
Cum se recomandă să procedați: țineți fiola în poziție verticală, cu punctul colorat spre exterior. Țineți baza fiolei cu o mână. Ținând degetele mari deasupra și sub gâtul fiolei, rupeți partea superioară a fiolei în punctul de rupere. Odată deschisă, puneți fiola, în poziție verticală, pe o suprafață curată și netedă.



Pasul 3:

Luați seringă sterilă și atașați-i acul. Dacă vi s-a spus să utilizați două ace, trebuie să utilizați acul lung și bont pentru acest pas.

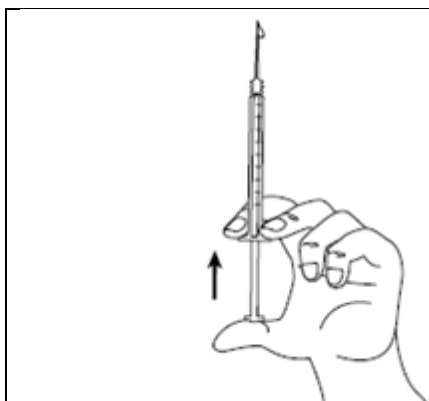
Înainte de a trece la pasul 4, curățați locul în care vă veți administra injecția cu un tampon cu alcool.



Pasul 4:

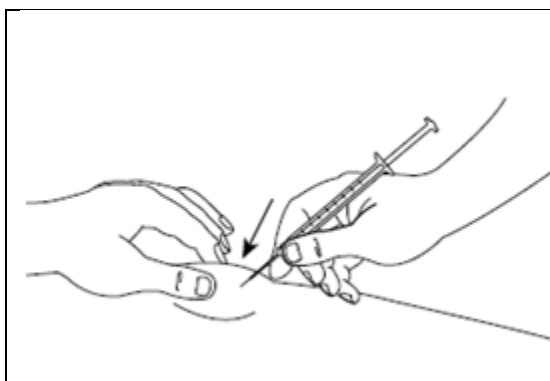
Scoateți capacul de pe ac. Introduceți acul în fiolă și trageți pistonul pentru a extrage întreg conținutul fiolei în seringă.

Dacă vi s-a spus să utilizați două ace, acum trebuie să înlocuiți acul lung cu cel scurt.



Pasul 5:

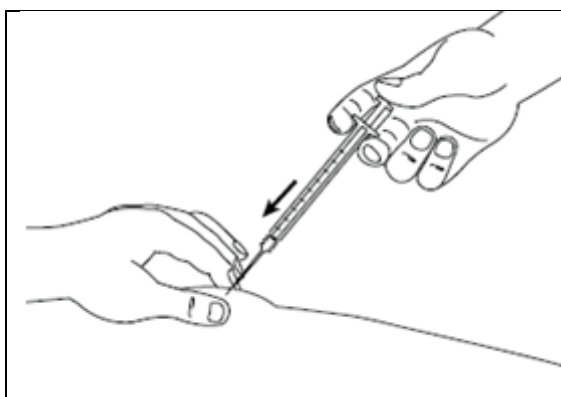
Țineți seringă într-o mână, între arătător și mijlociu, cu degetul mare pe capătul pistonului. Loviți seringă cu degetul pentru a elimina bulele de aer. Asigurați-vă că nu există bule de aer în seringă, apăsând pistonul până când apare prima picătură de lichid în vârful acului. Acul nu trebuie să se atingă de nimic. Acum sunteți gata de administrarea injecției.



Pasul 6:

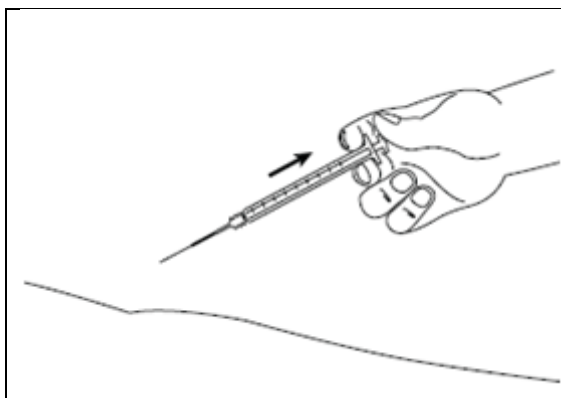
Strângeți ușor pielea de la locul de injectare și, ținând acul la un unghi de aproximativ 45 de grade (ca în figură), introduceți acul.

Trageți ușor pistonul înapoi pentru a vă asigura că acul nu a pătruns într-un vas de sânge. Dacă vedeți sânge în seringă, mai întâi scoateți acul din piele, apoi înlocuiți acul scurt cu unul nou și introduceți-l într-un alt loc de injectare.

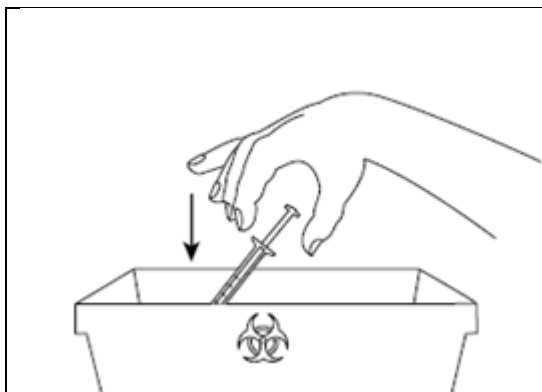


Pasul 7:

Ținând continuu pielea strânsă, apăsați lent pistonul în jos cât de mult posibil până când ați injectat întreaga soluție. Mențineți pistonul apăsat și seringă pe loc timp de 5 secunde.

**Pasul 8:**

Eliberați ușor pliul de piele și trageți ușor acul în afară. Puneți la loc capacul pe ac.

**Pasul 9:**

Aruncați seringă și acul utilizate în recipientul pentru deșeuri medicale sau în alt recipient rigid, închis, pentru deșeuri. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

Signifor 10 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
Signifor 20 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
Signifor 30 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
Signifor 40 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
Signifor 60 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă
pasireotidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Signifor și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Signifor
3. Cum să utilizați Signifor
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Signifor
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Signifor și pentru ce se utilizează

Signifor este un medicament care conține substanța activă pasireotidă. Este utilizat pentru tratarea acromegaliei la pacienții adulți. De asemenea, este utilizat pentru tratarea bolii Cushing la pacienții adulți pentru care o intervenție chirurgicală nu este o opțiune sau la care intervenția chirurgicală a eșuat.

Acromegalie

Acromegalia este cauzată de un tip de tumoră, denumită adenom hipofizar, care se dezvoltă la nivelul glandei hipofize, o glandă de la baza creierului. Adenomul conduce la supraproducția de către organism a unor hormoni care controlează creșterea țesuturilor, organelor și oaselor, ducând la creșterea dimensiunii oaselor și țesuturilor, mai ales la nivelul mâinilor și picioarelor.

Signifor reduce producția acestor hormoni și, posibil, dimensiunea adenomului. Ca urmare, acesta reduce simptomele acromegaliei, care includ cefalee, transpirație crescută, amorțirea mâinilor și picioarelor, oboseală și durere la nivelul articulațiilor.

Boala Cushing

Boala Cushing este cauzată de o mărire a glandei hipofize (o glandă de la baza creierului), numită adenom hipofizar. Aceasta conduce la supraproducția de către organism a unui hormon numit hormon adrenocorticotropic (ACTH), care, la rândul său, conduce la supraproducția unui alt hormon numit cortizol.

Organismul uman produce în mod natural o substanță numită somatostatină, care blochează producția anumitor hormoni, inclusiv ACTH. Pasireotida funcționează într-un mod foarte asemănător somatostatinei. Astfel, Signifor poate bloca producția de ACTH, contribuind la controlul supraproducției de cortizol și ameliorarea simptomelor bolii Cushing.

Dacă aveți orice întrebări despre modul în care funcționează Signifor sau de ce acest medicament v-a fost prescris, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Signifor

Nu utilizați Signifor

- dacă sunteți alergic la pasireotidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți probleme ale ficatului severe.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Signifor, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut vreodată:

- probleme ale cantității de zahăr din sânge, indiferent dacă este/a fost prea mare (ca în cazul hiperglicemiei/diabetului zaharat) sau prea mică (hipoglicemie);
- probleme cu inima, cum sunt un atac recent de cord, insuficiență cardiacă congestivă (un tip de boală a inimii în care aceasta nu poate pompa suficient sânge în organism) sau durere de inimă, bruscă sau extremă (de obicei, simțită ca o presiune, greutate, micșorare, strângere sau durere în piept);
- tulburare a bătailor inimii, cum sunt băți neregulate sau un semnal electric anormal numit „prelungirea intervalului QT” sau „prelungirea QT”;
- cantități reduse de potasiu sau magneziu din sânge;
- calculi biliari;
- sau dacă luați anticoagulante (medicamente utilizate pentru a reduce capacitatea sângelui de a se coagula), medicul dumneavoastră vă va monitoriza parametrii de coagulare și vă poate modifica doza de anticoagulant.

În timpul tratamentului cu Signifor:

- Signifor poate conduce la creșterea cantității de zahăr din sânge. Medicul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze cantitatea de zahăr din sânge și să înceapă tratamentul sau să ajusteze medicația antidiabetică.
- Signifor controlează supraproducția de cortizol. Controlul poate fi prea puternic și puteți prezenta semne sau simptome asociate cu lipsa cortizolului, cum sunt slăbiciune extremă, oboseală, scădere în greutate, greață, vărsături sau tensiune arterială redusă. Dacă se întâmplă acest lucru, spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- Signifor poate reduce numărul de băți ale inimii. Medicul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze bătăile inimii, utilizând un dispozitiv care măsoară activitatea electrică a inimii (un „EKG” sau electrocardiogramă). Dacă utilizați medicamente pentru tratamentul bolilor de inimă, este posibil, de asemenea, ca medicul dumneavoastră să trebuiască să ajusteze dozajul acestora.
- este posibil, de asemenea, ca medicul dumneavoastră să dorească să vă verifice periodic vezica biliară, enzimele hepatice și hormonii hipofizari deoarece toate acestea pot fi afectate de acest medicament.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece nu există date disponibile la această categorie de vârstă.

Signifor împreună cu alte medicamente

Signifor poate afecta modul în care funcționează alte medicamente. Dacă utilizați alte medicamente în același timp cu Signifor (inclusiv medicamente obținute fără prescripție medicală), este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă monitorizeze mai atent inima sau să modifice doza de Signifor sau doza celorlalte medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați:

- medicamente utilizate în transplantul de organe pentru reducerea activității sistemului imunitar (ciclosporină);

- medicamente utilizate pentru tratarea valorilor crescute ale cantității de zahăr din sânge care sunt prea mari (ca în cazul diabetului) sau prea mici (hipoglicemie), cum sunt:
 - insulina
 - metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid (medicamente antidiabetice);
- medicamente pentru tratarea bătailor neregulate ale inimii, cum sunt medicamente conținând disopiramidă, procainamidă, chinidină, sotalol, dofetilid, ibutilid, amiodaronă sau dronedaronă;
- medicamente pentru tratarea infecțiilor bacteriene (administrare pe cale orală: claritromicină, moxifloxacin; administrate pe cale injectabilă: eritromicină, pentamidină);
- medicamente pentru tratarea infecțiilor fungice (ketoconazol, cu excepția situațiilor în care acesta se găsește în șampon);
- medicamente pentru tratarea anumitor tulburări psihice (clorpromazină, tioridazină, flufenazină, pimozid, haloperidol, tiapridă, amisulpridă, sertindol, metadonă);
- medicamente pentru tratarea rinitei alergice și a altor alergii (terfenadină, astemizol, mizolastin);
- medicamente utilizate pentru prevenirea sau tratamentul malariei (cloroquină, halofantrîn, lumefantrîn);
- medicamente pentru controlul tensiunii arteriale cum sunt:
 - beta blocante (metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol)
 - blocante ale canalelor de calciu (bepiridil, verapamil, diltiazem)
 - inhibitori ai colinesterazei (rivastigmină, fisostigmină);
- medicamente pentru controlul echilibrului electrolitic (potasiu, magneziu) din organismul dumneavoastră.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza orice medicament.

- Nu trebuie să utilizați Signifor în timpul sarcinii dacă acest lucru nu este necesar în mod clar. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Dacă alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament, deoarece nu se cunoaște dacă Signifor trece în laptele matern.
- Dacă sunteți femeie activă din punct de vedere sexual, trebuie să utilizați o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului. Întrebați medicul despre necesitatea contracepției înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Signifor poate avea influență mică asupra capacității de conducere a vehiculelor și de folosire a utilajelor pentru că unele dintre reacțiile adverse pe care este posibil să le prezentați la utilizarea Signifor, cum sunt durerea de cap, amețelile și oboseala, vă pot diminua capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje în siguranță.

Informații importante privind unele componente ale Signifor

Signifor conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, ceea ce înseamnă că nu conține sare.

3. Cum să utilizați Signifor

Acest medicament vă va fi administrat de un profesionist calificat din domeniul sănătății.

Cât de mult Signifor trebuie să utilizați

Acromegalie

Doza inițială recomandată de Signifor în acromegalie este de 40 mg la fiecare 4 săptămâni. După începerea tratamentului, medicul dumneavoastră poate reevalua doza dumneavoastră. Acest lucru poate implica măsurarea nivelurilor de hormon de creștere sau ale altor hormoni din sângele dumneavoastră. În funcție de rezultate și de modul în care vă simțiți, este posibil să fie necesară scăderea sau creșterea dozei de Signifor administrată la fiecare injecție. Doza nu trebuie să depășească 60 mg. Dacă suferiți de o boală de ficat înainte de a începe tratamentul cu Signifor pentru acromegalie,

este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă înceapă tratamentul cu o doză de 20 mg.

Boala Cushing

Doza inițială uzuală de Signifor în boala Cushing este de 10 mg la interval de 4 săptămâni. După ce ați început tratamentul, medicul dumneavoastră poate reevalua doza pe care o administrați. Aceasta poate implica măsurarea concentrațiilor de cortizol din sânge sau urină. În funcție de rezultate și de cum vă simțiți, doza de Signifor administrată cu fiecare injecție poate să trebuiască redusă sau crescută. Doza nu trebuie să depășească 40 mg.

Medicul dumneavoastră va verifica regulat cum răspundeți la tratamentul cu Signifor și va stabili care este doza ideală pentru dumneavoastră.

Cum să utilizați Signifor

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor injecta Signifor. Dacă aveți orice întrebări, contactați medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul.

Signifor este destinat administrării intramusculare. Acest lucru înseamnă că este injectat printr-un ac în mușchii fesieri.

Cât de mult să utilizați din Signifor

Acesta este un tratament pe termen lung care este posibil să vă fie administrat ani de zile. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza în mod regulat starea de sănătate pentru a verifica dacă tratamentul are efectul dorit. Tratamentul dumneavoastră cu Signifor trebuie să continue atâta timp cât medicul dumneavoastră vă spune că este necesar.

Dacă încetați să utilizați Signifor

Dacă întrerupeți tratamentul cu Signifor, simptomele dumneavoastră pot reveni. Prin urmare, nu încetați utilizarea Signifor dacă medicul dumneavoastră nu vă spune acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave. Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă prezentați următoarele:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult 1 din 10 persoane)

- Cantitate mare a zahărului din sânge. Este posibil să prezentați sete excesivă, volum crescut de urină, poftă de mâncare crescută însoțită de pierdere în greutate, oboseală, greață, vărsături, durere abdominală.
- Calculi biliari sau complicații asociate. Este posibil să prezentați febră, frisoane, îngălbenirea pielii/ochilor, durere bruscă de spate sau durere în partea dreaptă a abdomenului.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Cantități reduse de cortizol. Este posibil să prezentați slăbiciune extremă, oboseală, pierdere în greutate, greață, vărsături și tensiune arterială redusă.
- Bătăi lente ale inimii.
- Interval QT prelungit (un semnal electric anormal în inima dumneavoastră care poate fi observat în cadrul investigațiilor).
- Probleme cu circulația biliară (colestază). Puteți prezenta îngălbenirea pielii, urină închisă la culoare, scaune deschise la culoare și mâncărime.
- Inflamația vezicii biliare (colecistită)

Celelalte reacții adverse ale Signifor pot include:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult 1 din 10 persoane)

- Diaree
- Greață
- Durere abdominală
- Fatigabilitate

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Oboseală, fatigabilitate, piele palidă (semne ale unui nivel scăzut de globule roșii)
- Pierderea apetitului alimentar
- Durere de cap
- Balonare
- Vărsături
- Amețeli
- Durere, disconfort, prurit și umflare la locul de injectare
- Modificare a valorilor testelor funcției ficatului
- Valori anormale ale analizelor de sânge (semn al unui nivel crescut al creatin fosfokinazei, hemoglobinei glicozilate, lipazei din sânge)
- Căderea părului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Modificare a valorilor testelor funcției pancreasului (amilază)
- Proprietăți anormale ale coagulării sângelui

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Valori crescute ale corpurilor cetonice (un grup de substanțe produse de ficat) în urina sau sângele dumneavoastră (Cetoacidoză diabetică) ca o complicație a unui nivel crescut al glicemiei dumneavoastră. Puteți prezenta respirație cu miros fructat, dificultate la respirație și confuzie.
- Scaune uleioase sau grăsoase
- Scaune decolorate

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Signifor

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, flacon și seringă preumplută după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Signifor

- Substanța activă este pasireotidă.
Signifor 10 mg: fiecare flacon conține pasireotidă 10 mg (sub formă de pamoat de pasireotidă).

- Signifor 20 mg: fiecare flacon conține pasireotidă 20 mg (sub formă de pamoat de pasireotidă).
Signifor 30 mg: fiecare flacon conține pasireotidă 30 mg (sub formă de pamoat de pasireotidă).
Signifor 40 mg: fiecare flacon conține pasireotidă 40 mg (sub formă de pamoat de pasireotidă).
Signifor 60 mg: fiecare flacon conține pasireotidă 60 mg (sub formă de pamoat de pasireotidă).
- Celelalte componente sunt:
 - În pulbere: poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50-60:40-50), poli(D,L-lactid-co-glicolid) (50:50).
 - În solvent: carmeloză sodică, manitol, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Signifor și conținutul ambalajului

Signifor pulbere este o pulbere ușor gălbuie până la gălbuie, în flacon. Solventul este o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie sau ușor maronie într-o seringă preumplută.

Signifor 10 mg este disponibil în unități comercializate conținând un flacon de pulbere cu 10 mg pasireotidă și o seringă preumplută cu 2 ml de solvent.

Signifor 20 mg este disponibil în unități comercializate conținând un flacon de pulbere cu 20 mg pasireotidă și o seringă preumplută cu 2 ml de solvent.

Signifor 30 mg este disponibil în unități comercializate conținând un flacon de pulbere cu 30 mg pasireotidă și o seringă preumplută cu 2 ml de solvent.

Signifor 40 mg este disponibil în unități comercializate conținând un flacon de pulbere cu 40 mg pasireotidă și o seringă preumplută cu 2 ml de solvent.

Signifor 60 mg este disponibil în unități comercializate conținând un flacon de pulbere cu 60 mg pasireotidă și o seringă preumplută cu 2 ml de solvent.

Fiecare unitate comercializată conține flaconul și seringă preumplută într-un blister, cu un adaptor pentru flacon și un ac proiectat pentru injectare în siguranță.

Signifor 40 mg și Signifor 60 mg sunt disponibile și în ambalaje colective conținând 3 ambalaje intermediare.

Este posibil ca nu toate concentrațiile și mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a

deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

България

Recordati Rare Diseases

Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58

Франция

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

Lietuva

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Švedija

Luxembourg/Luxemburg

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Belgique/Belgien

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

Ísland

Recordati AB.

Simi: + 46 8 545 80 230

Svíþjóð

Slovenská republika

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francúzsko

Italia

Recordati Rare Diseases Italy Srl

Tel: +39 02 487 87 173

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri cu alte website-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

INSTRUCȚIUNI PENTRU UTILIZAREA SIGNIFOR PULBERE ȘI SOLVENT PENTRU SUSPENSIE INJECTABILĂ

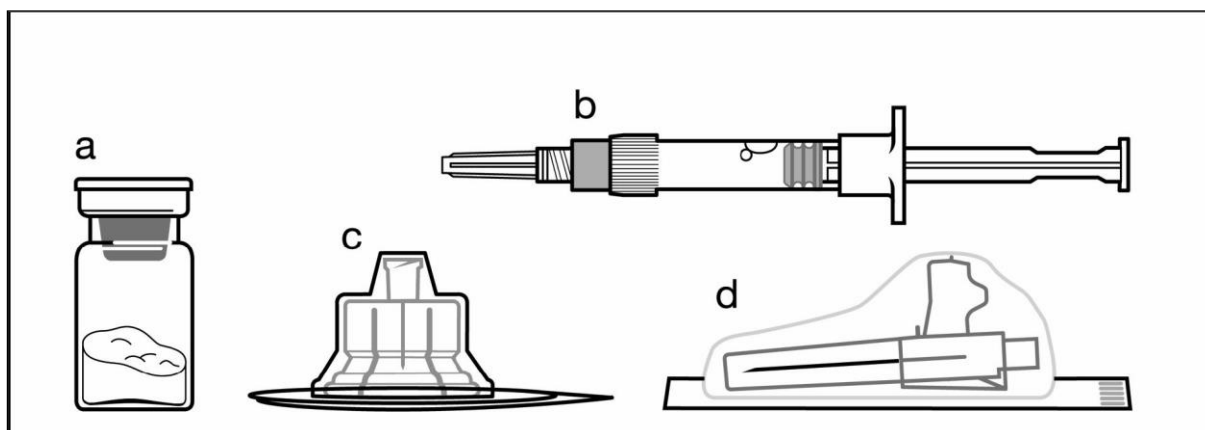
NUMAI PENTRU INJECTARE INTRAMUSCULARĂ PROFUNDĂ.

ATENȚIE:

Există două etape de importanță majoră în reconstituirea Signifor. **Nerespectarea acestora ar putea conduce la administrarea necorespunzătoare a injecției.**

- **Trusa de injectare trebuie să ajungă la temperatura camerei.** Scoateți trusa de injectare din frigider și lăsați-o la temperatura camerei timp de minimum 30 minute înainte de reconstituire, dar nu mai mult de 24 ore.
- După adăugarea solventului, **agitați moderat flaconul** timp de minimum 30 secunde **până se formează o suspensie uniformă.**

Incluse în trusa de injectare:



- a Un flacon conținând pulberea
- b O seringă preumplută conținând solventul
- c Un adaptor pentru flacon pentru reconstituirea medicamentului
- d Un ac pentru injectare în siguranță (20G x 1,5")

Urmați cu atenție instrucțiunile de mai jos pentru a asigura reconstituirea Signifor pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă înainte de administrarea injecției intramusculare profunde.

Signifor suspensie trebuie preparat înaintea administrării.

Signifor trebuie administrat numai de un profesionst calificat din domeniul sănătății.

Pasul 1

Scoateți trusa de injectare Signifor din frigider.
ATENȚIE: Este esențial să începeți procesul de reconstituire numai după ce trusa de injectare atinge temperatura camerei. Lăsați trusa la temperatura camerei timp de minimum 30 minute înainte de reconstituire, dar nu mai mult de 24 ore.

Notă: Dacă nu este utilizată în 24 de ore, trusa de injectare poate fi pusă din nou la frigider.

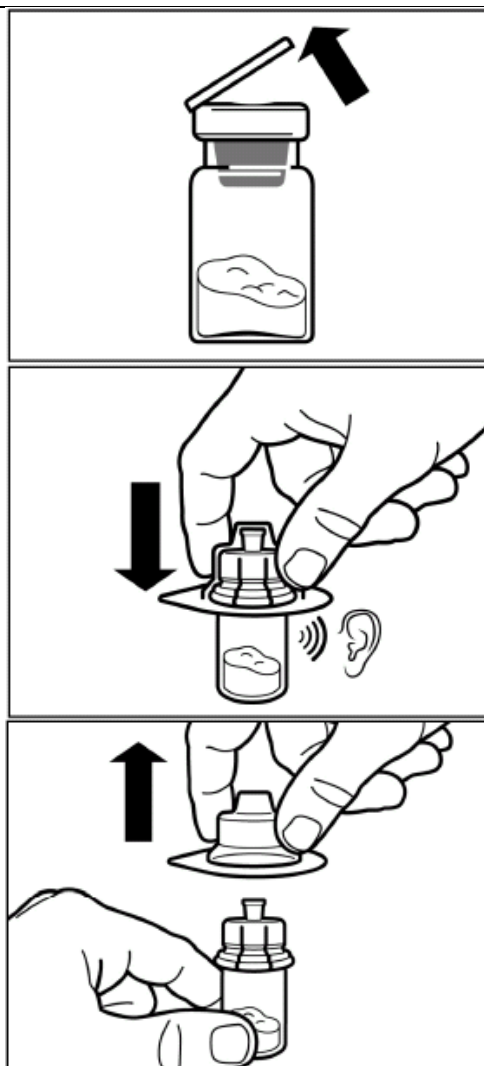
**Pasul 2**

Scoateți capacul de plastic de pe flacon și ștergeți opritorul din cauciuc de pe flacon cu un tampon cu alcool.

Scoateți folia ambalajului adaptorului pentru flacon, dar NU scoateți adaptorul pentru flacon din ambalaj.

Ținând ambalajul adaptorului pentru flacon, poziționați adaptorul pentru flacon pe partea superioară a flaconului și împingeți-l complet în jos până se prinde complet în locașul său, confirmat printr-un clic.

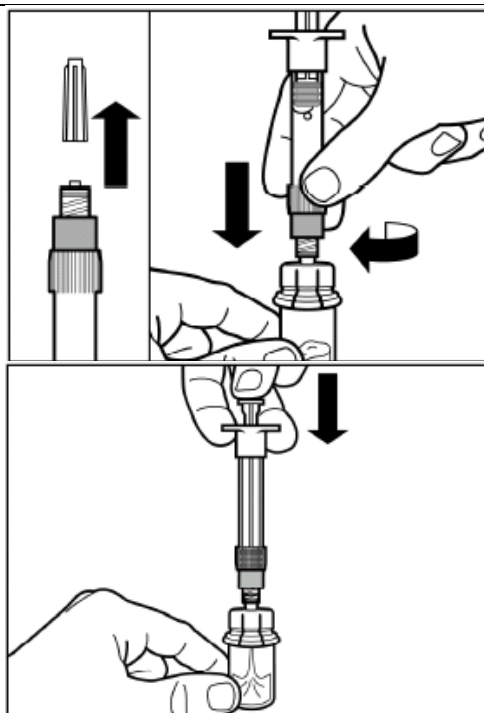
Scoateți ambalajul de pe adaptorul pentru flacon, ridicându-l drept, în sus, ca în ilustrație.



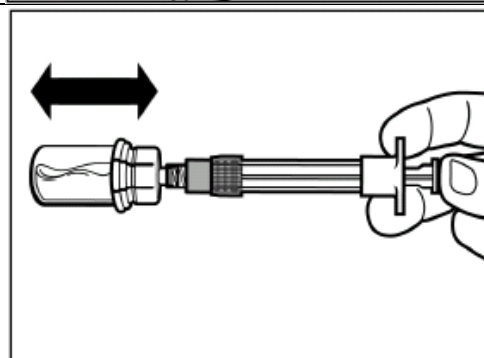
Pasul 3

Scoateți capacul de pe seringă preumplută cu solvent și **înșurubați** seringă pe adaptorul pentru flacon.

Împingeți lent și complet pistonul pentru a transfera întreaga cantitate de solvent în flacon.

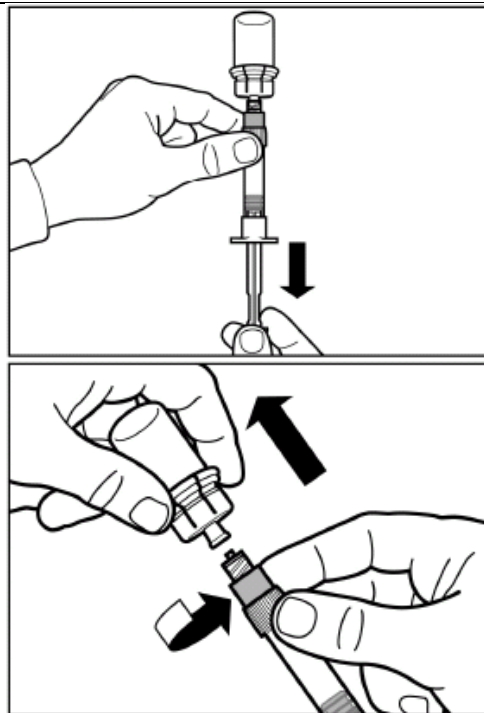
**Pasul 4**

ATENȚIE: Țineți pistonul apăsat și agitați **moderat** flaconul **timp de minimum 30 secunde** astfel încât pulberea să fie complet suspendată. **Repețiți agitarea moderată timp de alte 30 de secunde dacă pulberea nu este complet suspendată.**

**Pasul 5**

Întoarceți seringă și flaconul cu josul în sus, trageți **lent** pistonul spre înapoi și extrageți întregul conținut din flacon în seringă.

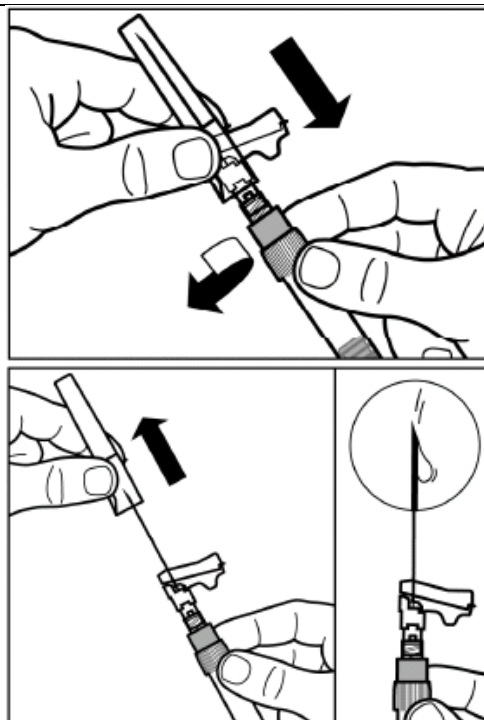
Deșurubați seringă de pe adaptorul pentru flacon.



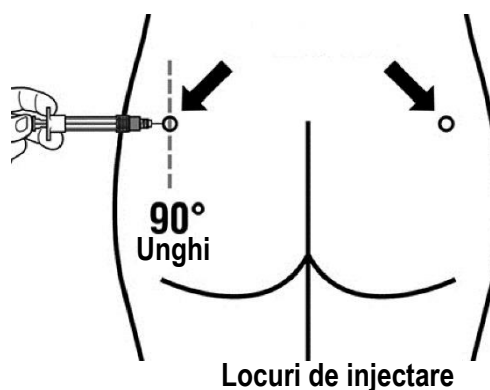
Pasul 6

Înșurubați acul proiectat pentru injectare în siguranță pe seringă.

Scoateți protecția de pe ac. Pentru a evita sedimentarea, puteți agita ușor seringă pentru a menține o suspensie uniformă. Loviți ușor seringă pentru a îndepărta orice bule vizibile de aer și scoateți-le din seringă. Signifor reconstituit este acum gata pentru administrare **imediată**.

**Pasul 7**

Signifor trebuie administrat numai prin injectare intramusculară profundă. Pregătiți locul de injectare, ștergându-l cu un tampon cu alcool. Introduceți acul complet în mușchiul gluteal stâng sau drept, la un unghi de 90° cu pielea. Trageți lent pistonul spre înapoi pentru a verifica dacă a fost străpuns vreun vas de sânge (repoziționați acul dacă un vas de sânge a fost străpuns). Apăsați lent pistonul până la golirea seringii. Retrageți acul din locul de injectare și activați protecția (așa cum se arată în Pasul 8).

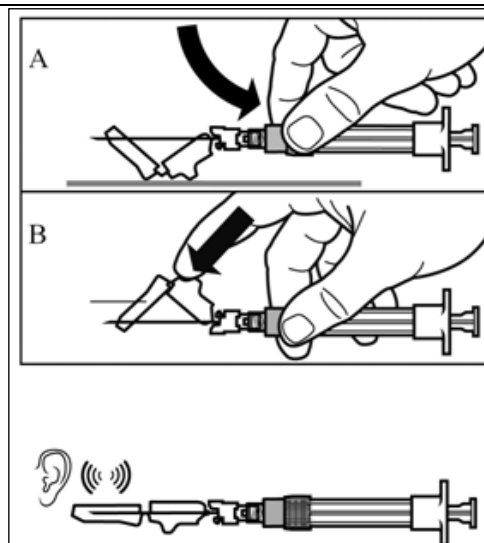
**Pasul 8**

Activați protecția pe ac în unul dintre cele două moduri arătate:

- fie apăsați secțiunea cu balama pe protecție, pe o suprafață tare (figura A),
- fie împingeți balamaua spre înainte cu degetul (figura B).

Se va auzi un clic care va confirma activarea corectă a protecției.

Aruncați imediat seringă într-un recipient pentru deșeuri medicale.



ANEXA IV

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor
de punere pe piață**

Concluzii științifice

Ținând cont de Raportul de evaluare a PRAC privind PSUR(urile) pentru pasireotidă, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile cu privire la riscul de steatoree/scaune decolorate din raportări spontane, inclusiv în 17 cazuri cu o relație temporală strânsă și 4 cazuri cu o eliminare pozitivă și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între pasireotidă și steatoree/scaune decolorate este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre produs ale medicamentelor care conțin pasireotidă ar trebui modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru pasireotidă, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin pasireotidă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.