

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Signifor 0,3 mg roztwór do wstrzykiwań

Jedna ampułka zawiera 0,3 mg pasyreotydu w 1 ml (w postaci diasparaginanu pasyreotydu).

Signifor 0,6 mg roztwór do wstrzykiwań

Jedna ampułka zawiera 0,6 mg pasyreotydu w 1 ml (w postaci diasparaginanu pasyreotydu).

Signifor 0,9 mg roztwór do wstrzykiwań

Jedna ampułka zawiera 0,9 mg pasyreotydu w 1 ml (w postaci diasparaginanu pasyreotydu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

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

Zmiana z postaci domięśniowej na postać podskórną

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących zmiany z leczenia pasyreotydem w postaci domięśniowej na postać podskórną. Jeśli zmiana taka będzie konieczna, zaleca się zachowanie przynajmniej 28-dniowego odstępu pomiędzy ostatnim wstrzyknięciem domięśniowym a pierwszym wstrzyknięciem podskórnym oraz rozpoczęcie wstrzyknięć podskórnych od dawki 0,6 mg pasyreotydu dwa razy na dobę. Należy monitorować stan pacjenta pod kątem odpowiedzi na leczenie i tolerancji, a w razie potrzeby dokonać dalszej modyfikacji dawki.

Specjalne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Metabolizm glukozy

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

pasyreotydem (patrz punkt 4.8).

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

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

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

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

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

Próby wątrobowe

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

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

Zdarzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego

W czasie stosowania pasyreotydu zgłaszano przypadki bradykardii (patrz punkt 4.8). Zaleca się

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

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

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

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

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

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

Hipokortyzolemia

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

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

Pęcherzyk żółciowy i zdarzenia związane

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

Hormony wydzielane przez przysadkę mózgową

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

Wpływ na płodność kobiet

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zawartość sodu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Spodziewane interakcje farmakokinetyczne skutkujące wpływem na pasyreotydy

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

Spodziewane interakcje farmakokinetyczne skutkujące wpływem na inne produkty lecznicze

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

Spodziewane interakcje farmakodynamiczne

Produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT

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

Produkty lecznicze mogące powodować bradykardię

Kliniczne monitorowanie pracy serca, szczególnie na początku leczenia, jest zalecane u pacjentów przyjmujących równocześnie pasyreotydy i produkty lecznicze, które mogą powodować bradykardię, takie jak beta-adrenolityki (np. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), inhibitory

acetylocholinesterazy (np. rywastygmina, fizostygmina), niektóre blokery kanałów wapniowych (np. werapamil, diltiazem, beprydil), niektóre leki przeciwartmyczne (patrz punkt 4.4).

Insulina i leki przeciwcukrzycowe

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

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

* Zapalenie pęcherzyka żółciowego w tym ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia metabolizmu glukozy

Zwiększone stężenie glukozy było najczęściej zgłaszanym nieprawidłowym wynikiem badań laboratoryjnych 3. stopnia (23,2% pacjentów) w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga. Wzrost średniego stężenia HbA_{1c} był mniej wyraźny u pacjentów z prawidłową glikemią (n=62) w momencie rozpoczęcia badania (tj. 5,29% i 5,22% na początku oraz 6,50% i 6,75% w

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

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Stany w miejscu podania

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

Enzymy wątrobowe

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

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

Enzymy trzustki

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Aleje Jerozolimskie 181C
02 - 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Badania *in vitro* pokazały, że kortykotropowe komórki guza u pacjentów z chorobą Cushinga wykazują wysoką ekspresję receptora hsst5, podczas gdy inne podtypy receptora nie ulegają ekspresji bądź ulegają ekspresji w mniejszym stopniu. Pasyreotyd wiąże się i aktywuje cztery z pięciu receptorów hsst, zwłaszcza hsst5 w komórkach kortykotropowych gruczolaków wytwarzających ACTH, co prowadzi do zahamowania wydzielania ACTH.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

Wyniki

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

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

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Nie przeprowadzono badań w celu oceny biodostępności pasyreotydu u ludzi.

Dystrybucja

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

Na podstawie danych z badań *in vitro* pasyreotyd wydaje się być substratem pompy lekowej P-gp (glikoproteina P). Na podstawie danych z badań *in vitro* pasyreotyd nie jest substratem pompy lekowej BCRP (białko oporności raka piersi, ang. *breast cancer resistance protein*) ani transporterów napływu

białka OCT1 (transporter kationów organicznych 1, ang. *organic cation transporter 1*), polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion-transporting polypeptide*) 1B1, 1B3 i 2B1. Podczas stosowania dawki terapeutycznej pasyreotydu nie jest również inhibitorem UGT1A1, OATP, 1B1 lub 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 i BSEP.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Liniowość i zależność od czasu

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

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Okazało się, że wiek jest współzmienną w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z chorobą Cushinga. Wraz ze wzrostem wieku obserwowano zmniejszony klirens ogólny i zwiększoną ekspozycję farmakokinetyczną. Przewiduje się, że w badanym przedziale wiekowym od 18 do 73 lat, pole powierzchni pod krzywą zależności od czasu w stanie stacjonarnym dla jednej 12-

godzinnej przerwy pomiędzy dawkami (AUC_{ss}) wyniesie od 86% do 111% pola powierzchni typowego pacjenta w wieku 41 lat. Zmiana ta jest umiarkowana i uważana za mało istotną ze względu na zakres wieku, w którym była obserwowana.

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

Dane demograficzne

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas winowy
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano

badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Każda ampłka jest umieszczona na kartonowej tacy znajdującej się w pudełku.

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

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

Signifor 0,3 mg roztwór do wstrzykiwań
EU/1/12/753/001-004

Signifor 0,6 mg roztwór do wstrzykiwań
EU/1/12/753/005-008

Signifor 0,9 mg roztwór do wstrzykiwań
EU/1/12/753/009-012

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 listopada 2016

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

04/2018

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Signifor 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Signifor 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Signifor 30 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Signifor 40 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Signifor 60 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Signifor 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Jedna fiolka zawiera 10 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu).

Signifor 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Jedna fiolka zawiera 20 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu).

Signifor 30 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Jedna fiolka zawiera 30 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu).

Signifor 40 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Jedna fiolka zawiera 40 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu).

Signifor 60 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Jedna fiolka zawiera 60 mg pasyreotydu (w postaci embonianu pasyreotydu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

Proszek: proszek w kolorze od lekko żółtawego do żółtawego.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Leczenie choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

Dawka 60 mg jest przeznaczona do stosowania wyłącznie w leczeniu akromegalii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Akromegalia

Zalecana dawka początkowa w leczeniu akromegalii wynosi 40 mg pasyreotydu podawana co

4 tygodnie.

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

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

Choroba Cushinga

Zalecana dawka początkowa w leczeniu choroby Cushinga wynosi 10 mg pasyreotydu podawana w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym co 4 tygodnie.

Należy ocenić korzyści kliniczne u pacjenta po pierwszym miesiącu leczenia, a następnie oceniać je okresowo. Dawkę można stopniowo dostosować co 2 do 4 miesięcy, w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji. Maksymalna dawka produktu leczniczego Signifor w chorobie Cushinga wynosi 40 mg co 4 tygodnie. W przypadku braku korzyści klinicznej u pacjenta, należy rozważyć odstawienie leku.

Postępowanie w przypadku możliwych działań niepożądanych lub nadmiernej odpowiedzi na leczenie (stężenie kortyzolu < dolna granica normy) może wymagać zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub zakończenia przyjmowania produktu leczniczego Signifor.

Zmiana z postaci podskórnej na postać domięśniową w chorobie Cushinga

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących zmiany z leczenia pasyreotydem w postaci podskórnej na postać domięśniową. Jeśli zmiana taka będzie konieczna, zalecana dawka początkowa w leczeniu choroby Cushinga wynosi 10 mg pasyreotydu podawana w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym co 4 tygodnie. Należy monitorować stan pacjenta pod kątem odpowiedzi na leczenie i tolerancji, a w razie potrzeby dokonać dalszej modyfikacji dawki.

Pominięcie dawki

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

Specjalne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugha).

Akromegalia: zalecana dawka początkowa u pacjentów z akromegalią i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugha) wynosi 20 mg co 4 tygodnie, a maksymalna zalecana dawka dla tych pacjentów wynosi 40 mg co 4 tygodnie (patrz punkt 5.2).

Choroba Cushinga: zalecana dawka początkowa u pacjentów z chorobą Cushinga i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugha) wynosi 10 mg co 4 tygodnie, a

maksymalna zalecana dawka dla tych pacjentów wynosi 20 mg co 4 tygodnie (patrz punkt 5.2).

Nie należy stosować produktu Signifor u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Metabolizm glukozy

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

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

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

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

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

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

Próby wątrobowe

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

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

Zdarzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego

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

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

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

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

- wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.
- niekontrolowanymi lub istotnymi chorobami serca, w tym niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą bolesną lub istotną klinicznie bradykardią.
- pacjenci przyjmujący antyarytmiczne produkty lecznicze lub inne substancje, o których

- wiadomo, że prowadzą do wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.5).
- hipokaliemią i (lub) hipomagnezemią.

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

Hipokortyzolemia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Signifor zmniejszenie wydzielania hormonu ACTH (hormon adrenokortykotropowy) może prowadzić do hipokortyzolemii. Tym samym, konieczne jest monitorowanie i poinformowanie pacjentów o oznakach i objawach hipokortyzolemii (np. osłabienie, zmęczenie, brak łaknienia, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia, hiponatremia, hipoglikemia). W przypadku potwierdzonego wystąpienia hipokortyzolemii, konieczne może być zastosowanie tymczasowego leczenia zastępczego egzogennymi steroidami (glukokortykoidy) i (lub) zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym Signifor. Szybkie zmniejszenie stężenia kortyzolu może wiązać się ze zmniejszeniem liczby białych krwinek.

Pęcherzyk żółciowy i zdarzenia związane

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

Hormony wydzielane przez przysadkę mózgową

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

Wpływ na płodność kobiet

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

Zaburzenia krzepnięcia

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zawartość sodu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Spodziewane interakcje farmakokinetyczne skutkujące wpływem na pasyreotyd

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

Spodziewane interakcje farmakokinetyczne skutkujące wpływem na inne produkty lecznicze

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

Spodziewane interakcje farmakodynamiczne

Produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT

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

Produkty lecznicze mogące powodować bradykardię

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

Insulina i leki przeciwcukrzycowe

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa pasyreotydu podawanego domięśniowo jest zgodny z profilem klasy analogów somatostatyny, poza większym nasileniem i częstością występowania hiperglikemii obserwowaną po domięśniowym podaniu pasyreotydu. Profil bezpieczeństwa pasyreotydu stosowanego domięśniowo był w dużym stopniu podobny we wskazaniach dotyczących akromegalii i choroby Cushinga.

Akromegalia

W akromegalii oceny bezpieczeństwa dokonano na podstawie badań I, II i III fazy z udziałem 491 pacjentów, którzy otrzymywali pasyreotyd (419 pacjentów otrzymywało pasyreotyd podawany domięśniowo, a 72 pacjentów otrzymywało pasyreotyd podawany podskórną). Do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 1/10$) w puli danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z badań C2305 i C2402 należały (malejąco): biegunka (najczęściej występująca w badaniu C2305), kamica żółciowa, hiperglikemia (najczęściej występująca w badaniu C2402) i cukrzyca. Działania niepożądane 3. i 4. stopnia według klasyfikacji CTC (Common Toxicity Criteria) były głównie związane z hiperglikemią.

Choroba Cushinga

W chorobie Cushinga oceny bezpieczeństwa postaci domięśniowej dokonano na podstawie danych od 150 pacjentów, którzy otrzymali pasyreotyd w badaniu III fazy G2304 (mediana czasu trwania ekspozycji: 57 tygodni). Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grup otrzymujących dawkę początkową wynoszącą 10 mg lub 30 mg pasyreotydu, z możliwością stopniowego zwiększenia jej do dawki maksymalnej wynoszącej 40 mg co 28 dni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 1/10$) w badaniu III fazy G2304 były hiperglikemia, biegunka, kamica żółciowa i cukrzyca. Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych miały tendencję do zwiększania się przy większej dawce początkowej wynoszącej 30 mg, jednak obserwacja ta nie była spójna dla wszystkich działań niepożądanych.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 1 obejmują zdarzenia zgłaszane w badaniach osiowych z postacią domięśniową stosowaną u pacjentów z akromegalią i chorobą Cushinga. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej klasie narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością występowania. W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według zmniejszającej się ciężkości.

Częstość określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 1 Działania niepożądane według zalecanych terminów występujące po domięśniowym podaniu pasyreotydu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość	
Zaburzenia endokrynologiczne		niewydolność nadnerczy*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperglikemia, cukrzyca	cukrzyca typu 2, zaburzenia tolerancji glukozy, zmniejszony apetyt	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy	
Zaburzenia serca		bradykardia zatokowa*, wydłużenie odstępu QT	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, ból brzucha*	wzdęcia, wymioty	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	kamica żółciowa	zapalenie pęcherzyka żółciowego*, cholestaza	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łysienie, świąd	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia*	reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	
Badania diagnostyczne		wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, wzrost stężenia glukozy we krwi, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności lipazy	wzrost aktywności amylazy, wydłużenie czasu protrombinowego
* Grupy terminów: Niewydolność nadnerczy obejmuje niewydolność nadnerczy i zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi. Bradykardia zatokowa obejmuje bradykardię i bradykardię zatokową. Ból brzucha obejmuje ból brzucha i ból w nadbrzuszu. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują ból w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, siniaki w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, reakcję w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia oraz obrzęk w miejscu wstrzyknięcia. Zapalenie pęcherzyka żółciowego w tym ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego i przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego. Uczucie zmęczenia w tym uczucie zmęczenia i osłabienie.			

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia metabolizmu glukozy

Akromegalia

U pacjentów z akromegalią zwiększone stężenie glukozy na czczo było najczęściej zgłaszanym nieprawidłowym wynikiem badań laboratoryjnych 3/4. stopnia w dwóch badaniach III fazy. W badaniu C2305 zwiększone stężenie glukozy na czczo 3. stopnia zgłaszano u 9,7% i 0,6%, a 4. stopnia - u 0,6% i 0% pacjentów z akromegalią leczonych odpowiednio pasyreotydem podawanym domięśniowo i oktreotydem podawanym domięśniowo. W badaniu C2402 zwiększone stężenie glukozy na czczo 3. stopnia zgłaszano u 14,3% i 17,7% pacjentów z akromegalią leczonych odpowiednio pasyreotydem podawanym domięśniowo w dawce 40 mg i 60 mg oraz u żadnego pacjenta z grupy kontrolnej otrzymującej substancję czynną. Po zwiększeniu dawki pasyreotydu do 60 mg u nieleczonych pacjentów zgłoszono dwa nagłe przypadki związane z hiperglikemią (cukrzycową kwasicę ketonową i śpiączkę hiperglikemiczną): jeden u pacjenta z nieleczoną hiperglikemią i HbA_{1c} >8% przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem, a drugi u pacjenta z nieleczoną hiperglikemią i stężeniem glukozy na czczo wynoszącym 359 mg/dl. W obu badaniach średnie stężenia glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} osiągnęły największe wartości w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia pasyreotydem podawanym domięśniowo. U pacjentów wcześniej nieleczonych (badanie 2305) średni bezwzględny wzrost stężenia glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} był podobny w większości punktów czasowych u wszystkich pacjentów leczonych pasyreotydem podawanym domięśniowo, niezależnie od wartości wyjściowych.

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

Choroba Cushinga

U pacjentów z chorobą Cushinga zwiększone stężenia glukozy w osoczu na czczo były najczęściej zgłaszanym odchyleniem w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 3. wg klasyfikacji CTC (14,7% pacjentów) w badaniu III fazy G2304; nie zgłoszono żadnego przypadku w 4. stopniu nasilenia. Zwiększenie średniego stężenia HbA_{1c} było mniejsze u pacjentów z prawidłową glikemią w chwili wejścia do badania w porównaniu z pacjentami przedcukrzycowymi i cukrzycowymi. Średnie stężenia glukozy w osoczu na czczo często zwiększały się w pierwszym miesiącu leczenia, a w kolejnych miesiącach obserwowano ich zmniejszenie i stabilizację. Zwiększenie stężenia glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} były zależne od dawki, a wartości te na ogół zmniejszały się po zakończeniu domięśniowego stosowania pasyreotydu, jednak pozostawały powyżej wartości wyjściowych. Ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią wyniosła 75,3% (wszystkie stopnie nasilenia) i 22,7% (3. stopień nasilenia wg klasyfikacji CTC). Działania niepożądane w postaci hiperglikemii i cukrzycy były przyczyną zakończenia udziału w badaniu odpowiednio u 3 (2,0%) i 4 (2,7%) pacjentów.

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

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Stany w miejscu podania

W badaniach III fazy większość stanów w miejscu podania (np. ból w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia) miała nasilenie 1. lub 2. stopnia. Częstość występowania tych zdarzeń była największa w pierwszych 3 miesiącach leczenia. W badaniach z akromegalią zdarzenia te były porównywalne pomiędzy pacjentami leczonymi pasyreotydem podawanym domięśniowo a oktreotydem podawanym domięśniowo i były one rzadsze u pacjentów bez wystarczającej kontroli nad chorobą niż u pacjentów wcześniej nieleczonych farmakologicznie.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniu C2305 z akromegalią odsetek pacjentów z nowo występującymi, znacznymi odstępami QT/QTc był porównywalny pomiędzy grupami leczonymi pasyreotydem podawanym domięśniowo a oktreotydem podawanym domięśniowo aż do chwili krzyżowej zmiany leczenia, z nielicznymi wartościami znacznie odbiegającymi od pozostałych.. QTcF >480 ms zgłaszano u 3 i 2 pacjentów odpowiednio w grupie leczonej pasyreotydem podawanym domięśniowo i oktreotydem podawanym domięśniowo, a wydłużenie wartości QTcF >60ms względem wartości początkowych zgłaszano odpowiednio u 2 i 1 pacjenta we wspomnianych grupach. W badaniu C2402 jedynym zauważalnym odchyleniem była wartość QTcF >480 ms u 1 pacjenta z grupy otrzymującej domięśniowo pasyreotydy w dawce 40 mg. W badaniu G2304 z chorobą Cushinga u 2 pacjentów zgłoszono wartość QTcF >480 ms. W żadnym z badań osiowych nie obserwowano wartości QTcF >500 ms.

Enzymy wątrobowe

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

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

Enzymy trzustki

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Aleje Jerozolimskie 181C
02 - 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

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

Wyniki to średnia±standardowy błąd pomiaru wartości IC_{50} wyrażonych w nmol/l.

Działanie farmakodynamiczne

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

Badania *in vitro* pokazały, że kortykotropowe komórki guza u pacjentów z chorobą Cushinga wykazują wysoką ekspresję receptora *hsst5*, podczas gdy inne podtypy receptora nie ulegają ekspresji bądź ulegają ekspresji w mniejszym stopniu. Pasyreotyd wiąże się i aktywuje cztery z pięciu receptorów *hsst*, zwłaszcza *hsst5*, w komórkach kortykotropowych gruczolaków wytwarzających ACTH, co prowadzi do zahamowania wydzielania ACTH.

Ze względu na szeroki profil wiązania z receptorami somatostatyny pasyreotyd może stymulować zarówno podtyp *hsst2*, jak i *hsst5* receptorów, mających istotne znaczenie dla zahamowania

wydzielania GH i IGF-1 i dlatego może być skuteczny w leczeniu akromegalii.

Metabolizm glukozy

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność pasyreotydu podawanego domięśniowo wykazano w dwóch wieloośrodkowych badaniach III fazy z udziałem pacjentów z akromegalią i w jednym wieloośrodkowym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga.

Badanie C2402 z akromegalią, pacjenci bez wystarczającej kontroli nad chorobą

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

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

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

Tabela 3 Najważniejsze wyniki po 24 tygodniach (badanie C2402)

	Signifor podanie domięśniowe 40 mg n=65 n (%), wartość p	Signifor podanie domięśniowe 60 mg n=65 n (%), wartość p	Grupa kontrolna z aktywnym leczeniem n=68 n (%)
GH<2,5 µg/l i znormalizowanym IGF-1*	10 (15,4%), p=0,0006	13 (20,0%), p<0,0001	0 (0%)
Normalizacja IGF-1	16 (24,6%), p<0,0001	17 (26,2%), p<0,0001	0 (0%)
GH<2,5 µg/l	23 (35,4%)-	28 (43,1%)-	9 (13,2%)

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

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

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

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

Badanie C2305 z akromegalią, pacjenci bez wcześniejszego leczenia

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

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

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

pacjentów). Maksymalna dozwolona dawka wynosiła 60 mg pasyreotydu podawanego domięśniowo i 30 mg oktreotydu podawanego domięśniowo.

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

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

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

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

GGN = górna granica normy

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

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

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

Faza przedłużona

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

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

Podczas przedłużonej fazy badania obserwowano dalsze zmniejszanie się objętości guza.

Faza leczenia krzyżowego

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

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

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

Badanie G2304 z chorobą Cushinga

Skuteczność i bezpieczeństwo domięśniowego stosowania pasyreotydu oceniano w wieloośrodkowym badaniu III fazy podczas 12-miesięcznego okresu leczenia pacjentów z przetrwałą lub nawracającą chorobą Cushinga lub u pacjentów *de novo*, u których leczenie chirurgiczne było niewskazane lub którzy odmówili zgody na leczenie chirurgiczne. Kryteria włączenia obejmowały średnią wartość wolnego kortyzolu w moczu (mUFC) mieszczącą się od 1,5 do 5-krotności górnej granicy normy (GGN) w skriningu. Do badania włączono 150 pacjentów. Średni wiek pacjentów wyniósł 35,8 lat, a większość pacjentów stanowiły kobiety (78,8%). Większość pacjentów (82,0%) było wcześniej poddanych leczeniu chirurgicznemu przysadki, a średnia wyjściowa wartość mUFC wyniosła 470 nmol/24 h (GGN: 166,5 nmol/24h).

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do leczenia dawką początkową pasyreotydu wynoszącą 10 mg lub 30 mg podawaną domięśniowo co 4 tygodnie. Po czterech miesiącach leczenia pacjenci z mUFC $\leq 1,5 \times$ GGN kontynuowali leczenie zaślepioną dawką, do której zostali losowo przydzieleni, a u pacjentów z mUFC $> 1,5 \times$ GGN dokonano zaślepionego zwiększenia dawki z 10 mg do 30 mg lub z 30 mg do 40 mg, o ile nie występowały u nich problemy z tolerancją leczenia. Dozwolone były dodatkowe modyfikacje dawki (maksymalnie do 40 mg) w 7. i 9. miesiącu głównej fazy badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów w każdej grupie badanej, którzy uzyskali średnie 24-godzinne stężenie UFC \leq GGN po 7 miesiącach leczenia, niezależnie od wcześniejszego zwiększenia dawki. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmiany względem wartości wyjściowych w: 24-godzinnym stężeniu UFC, stężeniu ACTH w osoczu, stężeniu kortyzolu w surowicy oraz podmiotowych i przedmiotowych objawach choroby Cushinga. Wszystkie analizy przeprowadzono w oparciu o grupy z losowym przydziałem dawkowania.

Wyniki

Badanie osiągnęło swój główny cel dotyczący skuteczności w obu grupach dawkowania (dolna granica 95% CI dla odsetka odpowiedzi w każdej grupie leczenia $> 15\%$). W miesiącu 7. odpowiedź ze strony mUFC osiągnęło 41,9% i 40,8% pacjentów losowo przydzielonych odpowiednio do dawki początkowej wynoszącej 10 mg i 30 mg. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wartość mUFC \leq GGN lub zmniejszenie mUFC względem wartości początkowych o co najmniej 50% wyniósł 50,0% w grupie dawki 10 mg i 56,6% w grupie dawki 30 mg (Tabela 5).

W obu grupach dawkowania Signifor spowodował zmniejszenie średniego stężenia UFC po 1 miesiącu leczenia, które utrzymywało się w miarę upływu czasu. Wykazano również spadki wartości w zakresie całkowitej procentowej zmiany średnich stężeń mUFC i mediany stężeń mUFC w miesiącu 7. i 12. względem pomiaru wyjściowego. Zmniejszenie stężenia kortyzolu w surowicy i stężenia ACTH w osoczu obserwowano również w miesiącu 7. i 12. w każdej grupie dawkowania.

Tabela 5 Najważniejsze wyniki – badanie III fazy z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga (postać domięśniowa)

	Pasyreotyd 10 mg N=74	Pasyreotyd 30 mg N=76
Odsetek pacjentów z:		
mUFC \leq GGN w miesiącu 7. (95% CI) *	41,9 (30,5; 53,9)	40,8 (29,7; 52,7)
mUFC \leq GGN, bez wcześniejszego zwiększenia dawki w miesiącu 7. (95% CI)	28,4 (18,5; 40,1)	31,6 (21,4; 43,3)
mUFC \leq GGN lub \geq 50% zmniejszenie względem wartości wyjściowych w miesiącu 7. (95% CI)	50,0 (38,1; 61,9)	56,6 (44,7; 67,9)
Mediana (min, maks) % zmiany mUFC w miesiącu 7. względem wartości wyjściowych	-47,9 (-94,2; 651,1)	-48,5 (-99,7; 181,7)
Mediana (min, maks) % zmiany mUFC w miesiącu 12. względem wartości wyjściowych	-52,5 (-96,9; 332,8)	-51,9 (-98,7; 422,3)

* Pierwszorzędowy punkt końcowy przy użyciu metody LOCF (ostatnia obserwacja przeniesiona dalej)

mUFC średnie stężenie wolnego kortyzolu w moczu; GGN: górna granica normy; CI: przedział ufności

W obu grupach dawkowania w miesiącu 7. obserwowano zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz masy ciała. Ogólne zmniejszenie wartości tych parametrów było na ogół większe u pacjentów z odpowiedzią ze strony mUFC. Podobne tendencje obserwowano w miesiącu 12.

W miesiącu 7. większość pacjentów wykazywała poprawę lub stabilizację takich objawów choroby Cushinga jak hirsutyzm, rozstępy, krwawe wylewy podskórne i siła mięśniowa. Zaczerwienienie twarzy zmniejszyło się u 43,5% (47/108) pacjentów, a u ponad jednej trzeciej pacjentów wykazano zmniejszenie poduszczek tłuszczowych nad obojczykami (34,3%) i grzbietowych poduszczek tłuszczowych (34,6%). Podobne wyniki obserwowano również w miesiącu 12.

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą właściwego dla choroby pomiaru wyników leczenia w ocenie pacjenta (CushingQoL) oraz ogólnego pomiaru jakości życia (kwestionariusz ogólnego stanu zdrowia SF-12v2). W grupach obu dawek obserwowano poprawę w wyniku CushingQoL oraz składowej dotyczącej zdrowia psychicznego (ang. Mental Component Summary, MCS) kwestionariusza SF-12v2, natomiast nie obserwowano poprawy w składowej dotyczącej zdrowia fizycznego (ang. Physical Component Summary, PCS) kwestionariusza SF-12v2.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Pasyreotyd do stosowania domięśniowego ma postać mikrosfer do długotrwałego uwalniania. Po pojedynczym wstrzyknięciu stężenie pasyreotydu w osoczu wykazuje początkowy gwałtowny wzrost w dniu wykonania wstrzyknięcia, po którym następuje spadek od dnia 2. do dnia 7., a następnie powolny wzrost aż do stężenia maksymalnego, które występuje około 21. dnia, po czym w kolejnych tygodniach następuje faza powolnego spadku stężenia, jednocześnie z fazą końcowego rozkładu polimerowej matrycy tej postaci dawkowania.

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Pozorny klirens pasyreotydu (CL/F) po podaniu domięśniowym u zdrowych ochotników wynosi przeciętnie 4,5-8,5 litrów/h. Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej (PK) szacowany CL/F wyniósł około 4,8 do 6,5 litrów/h dla typowych pacjentów z chorobą Cushinga oraz około 5,6 do 8,2 litrów/h dla typowych pacjentów z akromegalią.

Liniowość i zależność od czasu

Pasyreotyd podawany domięśniowo osiąga farmakokinetyczny stan stacjonarny po trzech miesiącach. Po wielokrotnym podaniu comiesięcznych dawek leku ekspozycja farmakokinetyczna na pasyreotyd podawany domięśniowo jest w przybliżeniu proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 mg do 60 mg podawanych co 4 tygodnie.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Klirens nerkowy ma niewielki wpływ na eliminację pasyreotydu u ludzi. W badaniu klinicznym z podaniem pojedynczej podskórnej dawki 900 µg pasyreotydu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek, zaburzenia nerek stopnia łagodnego, umiarkowanego lub ciężkiego bądź schyłkowa niewydolność nerek nie miały istotnego wpływu na całkowitą ekspozycję na pasyreotyd w osoczu. Ekspozycja na niezwiązaną postać pasyreotydu w osoczu (AUC_{inf,u}) uległa zwiększeniu u pacjentów

z zaburzeniami czynności nerek (stopnia łagodnego: 33%, umiarkowanego: 25%, ciężkiego: 99%, schyłkowa niewydolność nerek: 143%) w porównaniu z grupą kontrolną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Dane demograficzne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Pasyreotyd podawany drogą podskórną nie wpływał na płodność samców szczurów. Zgodnie z oczekiwaniami opartymi na właściwościach farmakologicznych pasyreotydu, u samic występowały zaburzenia cyklu lub brak cyklu, zmniejszona ilość ciała żółtego i miejsc wszczępienia.

Obserwowano działanie toksyczne na płód u szczurów i królików w dawkach, które były toksyczne dla samicy, ale nie obserwowano działania teratogennego. W badaniach prenatalnych i w badaniach po urodzeniu prowadzonych u szczurów pasyreotyd nie wpływał na poród, ale prowadził do niewielkiego opóźnienia oddzielania się małżowiny usznej i zmniejszonej masy ciała narodzonych szczurów.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

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

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

Rozpuszczalnik

Karmeloza sodowa
Mannitol
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek: brązowawa fiolka (szkło) z gumową zatyczką (kautucz chlorobutyłowy), zawierająca substancję czynną (pasyreotyd).

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

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

Opakowania zbiorcze (tylko dawka 40 mg i 60 mg): każde opakowanie zbiorcze zawiera 3 opakowania pośrednie w postaci pudełek kartonowych, z których każde zawiera tackę z jednym zestawem do wstrzykiwań (jedna fiolka oraz, w odrębnym szczelnie zamkniętym przedziale, jedna ampułko-strzykawka, jeden łącznik fiolki i jedna bezpieczna igła do wstrzykiwań).

Nie wszystkie wielkości opakowań lub dawki muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Zestaw do wstrzykiwań zawiera:

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

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

Zawiesinę z produktem leczniczym Signifor należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

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

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

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

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

lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

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

Signifor 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
EU/1/12/753/016-017

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 listopada 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2018

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