

UPUTSTVO ZA LEK

Signifor[®], 0,6 mg/mL, rastvor za injekciju

Signifor[®], 0,9 mg/mL, rastvor za injekciju

pasireotid

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primenjujete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročit ćete:

1. Šta je lek Signifor i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primenite lek Signifor
3. Kako se primenjuje lek Signifor
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Signifor
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Signifor i čemu je namenjen

Lek Signifor sadrži aktivnu supstancu pasireotid. Koristi se za lečenje Kušingove bolesti kod odraslih pacijenata kod kojih operativni zahvat nije moguć ili kod kojih je operativni zahvat bio neuspešan.

Kušingova bolest je prouzrokovana uvećanjem hipofize (žlezda koja je smeštena na bazi mozga), koje se naziva hipofizni adenom. Ovo dovodi do prekomernog stvaranja hormona koji se naziva adrenokortikotropni hormon (ACTH), što dodatno dovodi do prekomernog stvaranja drugog hormona koji se naziva kortizol.

Ljudski organizam prirodno stvara supstancu koja se naziva somatostatin, koji blokira proizvodnju određenih hormona, uključujući i ACTH. Pasireotid deluje na vrlo sličan način kao i somatostatin. Lek Signifor zbog toga može da spreči stvaranje ACTH, pomažući u kontroli prekomernog stvaranja kortizola i poboljšanju simptoma Kušingove bolesti.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako lek Signifor deluje ili zašto Vam je propisan ovaj lek, obratite se Vašem lekaru.

2. Šta treba da znate pre nego što primenite lek Signifor

Lek Signifor ne smete primenjivati:

- ako ste alergični (preosetljivi) na pasireotid ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).
- ako imate teških problema sa jetrom.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa Vašim lekarom pre nego što primenite lek Signifor ako trenutno imate ili ste nekad imali:

- probleme sa nivoom šećera u krvi, bilo da je previsoka (kao u šećernoj bolesti) ili previše niska (hipoglikemija);
- probleme sa srcem kao što su skorašnji srčani udar, kongestivna slabost srca (vrsta bolesti srca u kojoj srce ne može da pumpa dovoljnu količinu krvi kroz telo) ili iznenadni i teški bol u grudima (obično se oseti kao pritisak, težina, zatezanje, stezanje ili bol u grudnom košu);
- poremećaji srčanog ritma, kao što su nepravilni otkucaji srca ili nepravilni električni signali koji se nazivaju „produženje QT intervala“ ili „QT prolongacija“;
- nizak nivo kalijuma ili magnezijuma u krvi;
- kamenčiće u žučnoj kesi.

Za vreme Vašeg lečenja lekom Signifor:

- Lek Signifor kontroliše prekomerno stvaranje kortizola. Ova kontrola može biti prejaka i Vi ćete možda osetiti znakove ili simptome koji su povezani sa nedostatkom kortizola kao što su izražena slabost, umor, gubitak telesne mase, mučnina, povraćanje ili nizak krvni pritisak. Ako Vam se ovo desi, odmah se obratite svom lekaru.
- Lek Signifor može da prouzrokuje povećanje koncentracije šećera u krvi. Vaš lekar će možda želeti da prati i kontroliše nivo šećera u Vašoj krvi i da započne ili prilagodi lečenje antidijabetesnim lekovima.
- Lek Signifor može da Vam smanji broj otkucaja srca. Vaš lekar će možda želeti da prati otkucaje Vašeg srca koristeći aparat koji meri električnu aktivnost rada srca (EKG ili elektrokardiogram). Ako upotrebljavate lekove za srce, Vaš lekar će takođe možda trebati da prilagodi dozu tih lekova.
- Vaš lekar će takođe možda želeti da periodično proverava stanje Vaše žučne kese, enzima jetre ili hormona hipofize, jer ovaj lek bi mogao da ima uticaj na njih.

Deca i adolescenti

Nemojte davati lek Signifor deci i adolescentima mlađim od 18 godina, pošto nema dostupnih podataka za ovu starosnu grupu.

Drugi lekovi i lek Signifor

Lek Signifor može da utiče na dejstvo drugih lekova. Ako koristite druge lekove u isto vreme kad i lek Signifor (uključujući i lekove koji se dobijaju bez lekarskog recepta), Vaš lekar će možda morati pažljivo da prati rad Vašeg srca ili će promeniti dozu leka Signifor ili drugih lekova. Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ako uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Naročito recite svom lekaru ako uzimate:

- lekove za lečenje nepravilnog srčanog ritma, kao što su lekovi koji sadrže dizopiramid, prokainamid, hinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid, amjodaron ili dronedaron;
- lekove za lečenje bakterijskih infekcija (koji se uzimaju oralno: klaritromicin, moksifloksacin; u obliku injekcija: eritromicin, pentamidin);
- lekove za lečenje gljivičnih infekcija (ketokonazol, osim u obliku šampona);
- lekove za lečenje određenih psihijatrijskih poremećaja (hlorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon);
- lekove za lečenje polenske groznice i drugih alergija (terfenadin, astemizol, mizolastin);
- lekove koji se upotrebljavaju za sprečavanje ili lečenje malarije (hlorohin, halofantrin, lumefantrin);
- lekove za kontrolu krvnog pritiska, kao što su:
 - beta blokatori (metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol)
 - blokatori kalcijumskih kanala (bepridil, verapamil, diltiazem)
 - inhibitori holinesteraze (rivastigmin, fizostigmin);
- lekove za kontrolu ravnoteže elektrolita u telu (kalijum, magnezijum).

Naročito je važno da napomenete ako uzimate bilo koji od sledećih lekova:

- ciklosporin (koristi se kod transplantacije organa da bi se smanjila aktivnost imunskog sistema);
- lekove za lečenje nivoa šećera u krvi koji su previsoki (kao u šećernoj bolesti) ili preniski (kao u hipoglikemiji) kao što su:
 - insulin;
 - metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid (antidijabetesni lekovi).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Obratite se svom lekaru ili farmaceutu za savet pre upotrebe bilo kojeg leka.

- Ne treba upotrebljavati lek Signifor za vreme trudnoće osim ako nije jasno neophodno. Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, važno je da kažete Vašem lekaru, koji će da razgovara sa Vama da li možete upotrebljavati lek Signifor za vreme trudnoće.
- Ne treba dojiti za vreme upotrebe leka Signifor. Nije poznato da li lek Signifor prelazi u majčino mleko.
- Ukoliko ste seksualno aktivna žena, morate da koristite efektivne metode kontracepcije tokom terapije. Pitajte svog lekara o neophodnoj kontracepciji pre nego što uzmete ovaj lek.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek Signifor može imati manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama zato što neka od neželjenih dejstava koja Vam se mogu javiti za vreme primene leka Signifor, kao što su vrtoglavica, glavobolja i umor, mogu da smanje Vašu sposobnost bezbednog upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Lek Signifor sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

3. Kako se primenjuje lek Signifor

Uvek primenjujte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom. Ovaj lek se nalazi u ampuli, tj. malom staklenom pakovanju.

Koliko primeniti leka Signifor

Preporučena doza je jedna ampula leka Signifor od 0,6 mg dva puta dnevno.

Primena leka Signifor u isto vreme svaki dan pomoći će Vam da zapamtite kada da primenjujete Vaš lek. Posle započinjanja lečenja, Vaš lekar takođe može da odluči da poveća Vašu dozu leka Signifor na jednu ampulu od 0,9 mg dva puta dnevno.

Ako se jave neželjena dejstva, Vaš lekar može da privremeno smanji dozu za 0,3 mg po injekciji.

Ako imate oboljenje jetre pre početka lečenja lekom Signifor, Vaš lekar će možda započeti lečenje sa dozom leka Signifor od 0,3 mg dva puta dnevno.

Vaš lekar će redovno proveravati kakav je terapijski odgovor na lečenje lekom Signifor i odrediće koja je doza najbolja za Vas.

Kako primeniti lek Signifor

Vaš lekar ili medicinska sestra će Vam dati uputstva kako da sami sebi date injekcije leka Signifor. Takođe, treba da pročitate i instrukcije na kraju ovog uputstva. Ako imate bilo kakva pitanja, obratite se svom lekaru, medicinskoj sestri ili farmaceutu.

Lek Signifor je namenjen za supkutanu primenu. Ovo znači da se lek ubrizgava putem kratke igle u masno tkivo neposredno ispod kože. Butine i stomak su pogodne regije za supkutanu injekciju. Izbegavajte nastanak bolnih mesta i iritaciju kože tako što ćete pri svakoj primeni odabrati drugo mesto u odnosu na ono na kojem ste prethodno primili injekciju. Takođe, treba da izbegavate injekcije na mestima koja su bolna ili gde je koža nadražena.

Nemojte upotrebljavati lek Signifor ako primetite da rastvor nije bistar ili da sadrži čestice. Rastvor treba da bude bez vidljivih čestica, bistar i bezbojan.

Koliko dugo primenjivati lek Signifor

Treba da nastavite sa primenom leka Signifor onoliko dugo koliko Vam je rekao Vaš lekar.

Ako ste primenili više leka Signifor nego što treba

Ako ste slučajno primenili više leka Signifor nego što Vam je propisao lekar, odmah se obratite lekaru, medicinskoj sestri ili farmaceutu.

Ako ste zaboravili da primenite lek Signifor

Nemojte da ubrizgate duplu dozu leka Signifor da biste nadoknadili propuštenu dozu. Ako ste zaboravili da ubrizgate dozu leka Signifor, jednostavno ubrizgajte sledeću dozu po rasporedu.

Ako naglo prestanete da primenjujete lek Signifor

Ako prekinete Vaše lečenje lekom Signifor, ponovo može da poraste vrednost kortizola kod Vas i simptomi Vam se mogu vratiti. Zbog toga, ne prekidajte sa upotrebom leka Signifor osim ako Vam lekar to ne kaže.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se Vašem lekaru, medicinskoj sestri ili farmaceutu.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Neka od neželjenih dejstava mogu biti ozbiljna. Odmah se obratite Vašem lekaru ako Vam se ispolji bilo šta od sledećeg:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Promene nivoa šećera u krvi. Može Vam se javiti preterana žeđ, prekomerno mokrenje, povećan apetit sa gubitkom telesne mase, umor.
- Žučni kamenčići. Može Vam se javiti iznenadni bol u leđima ili bol u desnoj strani stomaka.
- Preterani umor.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Nizak nivo kortizola. Može Vam se javiti ekstremna slabost, umor, gubitak telesne mase, mučnina, povraćanje i nizak krvni pritisak.
- Usporen rad srca.
- Nizak krvni pritisak. Može Vam se javiti vrtoglavica, ošamućenost i vrtoglavica ili nesvestica pri ustajanju.
- Problemi sa protokom žuči (holestazom). Može Vam se pojaviti žuta prebojenost kože, taman urin, bleđa stolica ili svrab.
- Zapaljenje žučne kese (holecistitis).

Ostala neželjena dejstva leka Signifor:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Proliv
- Mučnina
- Bol u stomaku
- Bol na mestu primene injekcije

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Produžen QT interval (poremećaj električnog signala u Vašem srcu koji se može videti u testovima)
- Gubitak apetita
- Povraćanje
- Glavobolja
- Vrtoglavica
- Gubitak kose
- Svrab (pruritus)
- Bol u mišićima (mijalgija)
- Bol u zglobovima (artralgija)
- Poremećaj rezultata funkcije jetre
- Poremećaj rezultata funkcije gušterače (pankreas)
- Poremećaj koagulacije (zgrušavanja) krvi

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- Mali broj crvenih krvnih ćelija (anemija)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Signifor

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Signifor posle isteka roka upotrebe naznačenog na ampuli i kutiji nakon "Važi do:". Datum isteka upotrebe leka se odnosi na poslednji dan navedenog meseca. Čuvati na temperaturi do 30°C. Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja leka: upotrebiti odmah.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Signifor

- Aktivna supstanca je pasireotid.

Signifor, 0,6 mg/mL, rastvor za injekciju:

Jedna ampula od 1 mL rastvora za injekciju sadrži 0,6 mg pasireotida (u obliku pasireotid-diaspartata).

Signifor, 0,9 mg/mL, rastvor za injekciju:

Jedna ampula od 1 mL rastvora za injekciju sadrži 0,9 mg pasireotida (u obliku pasireotid-diaspartata).

- Pomoćne supstance su: manitol, vinska kiselina, natrijum–hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Kako izgleda lek Signifor i sadržaj pakovanja

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan rastvor.

Unutrašnje pakovanje je *one-point-cut* bezbojna ampula od stakla tip I, koja sadrži 1 mL rastvora za injekciju.

Svaka ampula se postavlja u kartonski uložak koji se postavlja u kartonsku kutiju, koja je intermedijerno pakovanje. Intermedijerno pakovanje sadrži 6 ampula.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 10 intermedijernih pakovanja (ukupno 60 ampula) i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Noví Beograd

Proizvođač:

NOVARTIS PHARMA STEIN
Schaffhauserstrasse, Stein, Švajcarska

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

April, 2019.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi; izuzetno, lek se može izdavati i uz recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini recepta.

Broj i datum dozvole:

Signifor, rastvor za injekciju, 0,6 mg/ mL: 515-01-02114-18-001 od 24.04.2019.

Signifor, rastvor za injekciju, 0,9 mg/ mL: 515-01-02116-18-001 od 24.04.2019.

UPUTSTVA ZA UPOTREBU RASTVORA ZA INJEKCIJU LEKA SIGNIFOR

Ovaj lek se nalazi u ampuli, tj. malom staklenom pakovanju. Lek Signifor treba primenjivati upotrebom sterilnog šprica za jednokratnu primenu i igala za injekciju.

Vaš lekar ili medicinska sestra će Vam dati uputstvo kako da primenjujete ampule leka Signifor. Međutim, pre nego što primenite ampulu, pažljivo pročitajte sledeća uputstva. Ako niste sigurni vezano za samostalnu primenu injekcija ovog leka ili imate bilo kakva pitanja, molimo Vas da se obratite svom lekaru ili medicinskoj sestri za pomoć.

Injekcija se može pripremiti upotrebom ili dve igle za izvlačenje i ubrizgavanje rastvora ili jedne kratke tanke igle za oba koraka. U zavisnosti od lokalne kliničke prakse, Vaš lekar ili medicinska sestra će Vam reći koju metodu da koristite. Molimo Vas da sledite njihova uputstva.

Ampule leka Signifor čuvajte prema uslovima čuvanja koji su navedeni na kutiji leka.

Važne bezbednosne informacije

Oprez: Ampule čuvajte van domašaja dece.

Šta Vam je potrebno

Da biste sami sebi ubrizgali injekciju, potrebno Vam je:

1. jedna ampula leka Signifor
2. alkoholne maramice ili nešto slično
3. jedan sterilni špric
4. jedna duga debela tupa sterilna igla za izvlačenje rastvora (Vaš lekar ili medicinska sestra će Vam reći ukoliko Vam je ovo potrebno)
5. jedna sterilna igla
6. kontejner za odlaganje oštih predmeta ili neki drugi čvrsto zatvoren kontejner za odlaganje

Mesto primene injekcije

Mesto primene injekcije je mesto na Vašem telu gde ćete sami sebi da ubrizgate injekciju. Lek Signifor je namenjen za supkutanu primenu. Ovo znači da se lek ubrizgava putem kratke igle u masno tkivo neposredno ispod kože. Bedra i stomak su pogodne regije za supkutano ubrizgavanje leka. Izbegavajte nastanak bolnih mesta i iritaciju kože tako što ćete pri svakoj primeni odabrati drugo mesto u odnosu na ono na koje ste prethodno dali injekciju. Takođe, treba da izbegavate primenu injekcije na mestima koja su bolna ili gde je koža nadražena.

Početak

Kada budete spremni da date sebi injekciju, pažljivo sledite navedene korake:

- Temeljno operite ruke vodom i sapunom.
- Svaki put kada sebi dajete injekciju, koristite nove igle i špric za jednokratnu primenu. Igle i špric upotrebite samo jednom. **Nikad** nemojte deliti igle i špriceve.
- Uzmite ampulu iz kutije.

- Pregledajte ampulu. **NEMOJTE KORISTITI** ampulu ako je polomljena ili ako tečnost u njoj izgleda zamućeno ili sadrži bilo kakve čestice. U svim ovim slučajevima, vratite celo pakovanje u apoteku.

Da bi se smanjila neprijatnost na mestu primene, preporučuje se da rastvor bude na sobnoj temperaturi pre upotrebe.


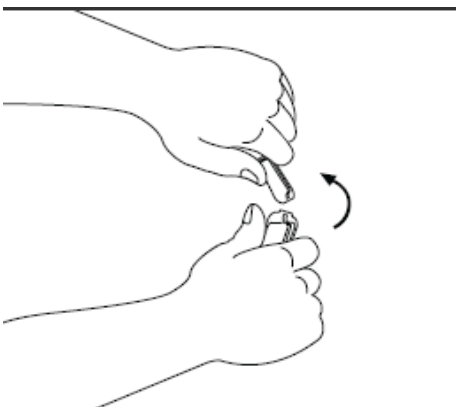
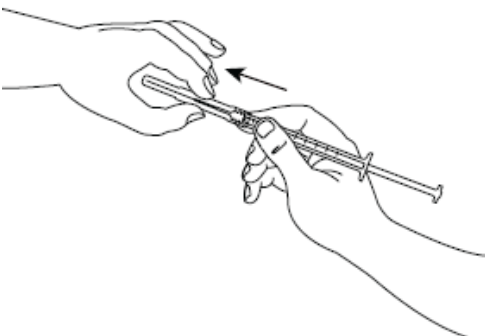
Ampule treba otvoriti neposredno pre primene, a neiskorišćeni deo leka treba baciti.

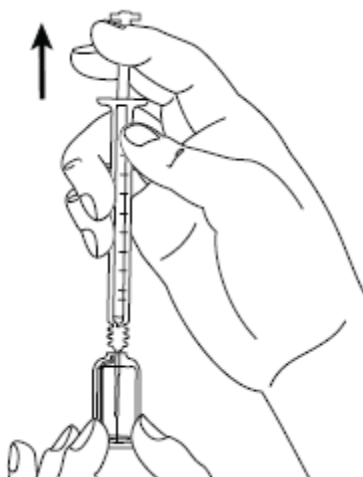
Proverite rok upotrebe i dozu

Proverite rok upotrebe koji je naveden na nalepnici na ampuli i proverite da ampula sadrži dozu koju Vam je lekar propisao.

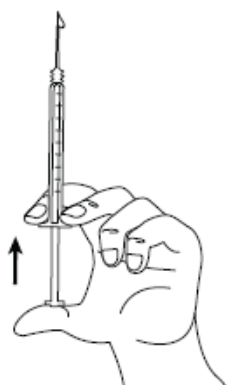
NEMOJTE KORISTITI ako je istekao rok upotrebe leka ili ako doza nije ispravna. U oba ova slučaja, vratite celo pakovanje u apoteku.

Kako ubrizgati lek Signifor

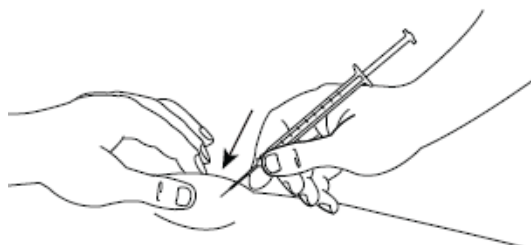
	<p>Korak 1: Rastvor za injekciju leka Signifor se nalazi u ampuli koja se lomi. Obojena tačka na gornjem delu označava položaj prelomne tačke na vratu ampule. Kucnite po ampuli prstom da biste bili sigurni da nema tečnosti u poklopcu kad otvorite ampulu.</p>
	<p>Korak 2: Preporučeni postupak: Držite ampulu u uspravnom položaju, tako da obojena tačka bude okrenuta od Vas. Držite telo ampule u jednoj ruci. Držeći jedan palac iznad, a drugi ispod vrata ampule, prelomite vrh ampule na prelomnoj tački. Nakon što je otvorite, stavite ampulu u uspravnom položaju na čistu, ravnu površinu.</p>
	<p>Korak 3: Uzmite sterilni špric i stavite iglu na njega. Ako Vam je rečeno da koristite dve igle, u ovom koraku treba da koristite dugu, debelu tupu iglu.</p> <p>Pre nego nastavite prema Koraku 4, alkoholnom maramicom očistite odabrano mesto gde ćete ubrizgati lek.</p>

**Korak 4:**

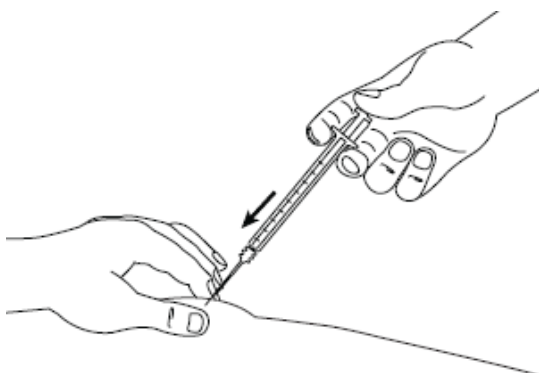
Skinite poklopac sa igle. Stavite iglu u ampulu i povucite klip kako biste izvukli ceo sadržaj ampule u špric. Ako Vam je rečeno da koristite dve igle, sada zamenite dugu iglu kratkom.

**Korak 5:**

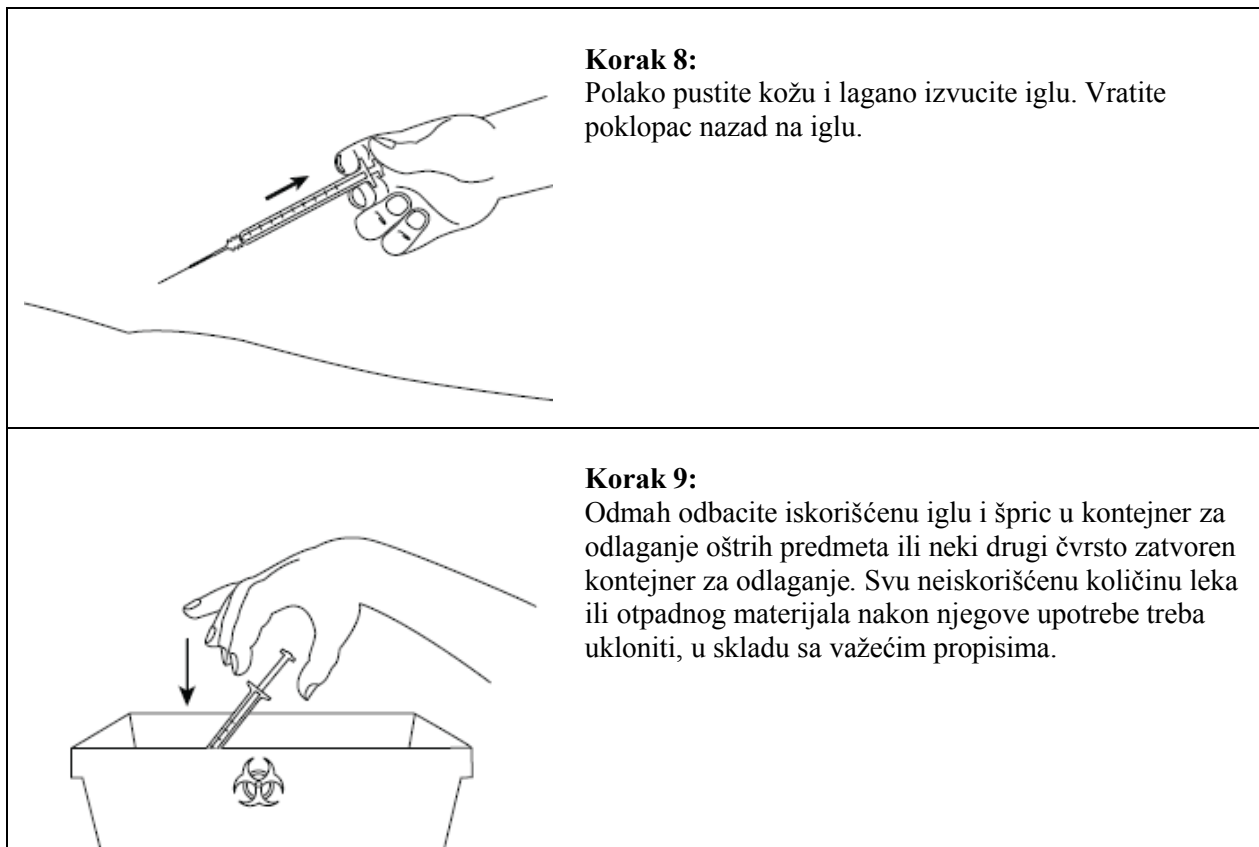
Držite špric u jednoj ruci između dva prsta, palac postavite na dno klipa šprica. Kucnite po špricu prstima da biste uklonili mehuriće vazduha. Uverite se da nema mehurića vazduha u špricu, tako što ćete pritisnuti klip šprica dok se ne pojavi prva kap na vrhu igle. Pazite da igla bilo šta ne dodirne. Sada ste spremni za ubrizgavanje leka.

**Korak 6:**

Nežno uštinite kožu na mestu ubrizgavanja i držeći iglu pod uglom od približno 45 stepeni (kao što je prikazano na slici), ubodite je u kožu. Lagano povucite klip šprica prema sebi da proverite da nije uboden krvni sud. Ako vidite krv u špricu, najpre izvucite iglu iz kože, zatim kratku iglu zamenite novom i ubodite je na drugo mesto primene injekcije.

**Korak 7:**

Držeći kožu uštinutu sve vreme, polako pritisnite klip šprica do kraja dok ne ubrizgate celu količinu rastvora. Držite klip pritisnut do kraja i držite špric na mestu 5 sekundi.



SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Lečenje odraslih pacijenata sa Kušingovom bolesti kod kojih operativni zahvat nije moguć ili kod kojih je operativni zahvat bio neuspešan.

Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena početna doza pasireotida je 0,6 mg putem supkutane injekcije dva puta dnevno.

Dva meseca posle početka lečenja lekom Signifor treba uraditi procenu kliničke koristi kod pacijenata. Pacijenti kod kojih je došlo do značajnog smanjenja nivoa slobodnog kortizola u urinu (UFC) trebalo bi da nastave sa upotrebom leka Signifor dokle god od toga imaju koristi. Povećanje doze do 0,9 mg se može razmotriti na osnovu odgovora na lečenje, sve dok pacijenti dobro podnose dozu od 0,6 mg. Kod pacijenata kod kojih nije došlo do odgovora na lečenje posle 2 meseca treba razmotriti prekid primene leka.

Saniranje suspektnih neželjenih dejstava u bilo koje vreme tokom lečenja može zahtevati privremeno smanjenje doze leka Signifor. Predlaže se smanjenje doze za 0,3 mg dva puta dnevno.

Ukoliko se doza leka Signifor propusti, sledeću injekciju treba primeniti u predviđeno vreme. Doze se ne smeju duplirati da bi se nadoknadila propuštena doza.

Prelazak sa intramuskularne na supkutanu formulaciju

Nema dostupnih kliničkih podataka o prelasku sa intramuskularne na supkutanu formulaciju pasireotida. Ukoliko se zahteva takva promena, savetuje se da se održi interval od najmanje 28 dana između poslednje intramuskularne injekcije i prve supkutane injekcije, kao i da se sa supkutanom injekcijom započne sa dozom od 0,6 mg pasireotida dva puta na dan. Potrebno je pratiti pacijenta, njegov odgovor i podnošenje terapije. Možda će biti potrebno dalje podešavanje doze.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena sigurnost i efikasnost primene leka Signifor kod dece i adolescenata uzrasta od 0 do 18 godina. Nema dostupnih podataka o primeni ovog leka kod dece.

Stariji pacijenti (≥65 godina)

Postoje ograničeni podaci o upotrebi leka Signifor kod osoba starijih od 65 godina, ali nema dokaza koji ukazuju da je neophodno prilagođavanje doze kod ove populacije (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh A*). Preporučena početna doza za pacijente sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh B*) je 0,3 mg dva puta dnevno (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka). Maksimalna preporučena doza za ove pacijente je 0,6 mg dva puta dnevno. Lek Signifor ne treba upotrebljavati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh C*) (videti odeljke *Kontraindikacije* i *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Način primene

Lek Signifor se primenjuje supkutano i to tako što pacijent sam sebi ubrizgava injekciju. Lekar ili zdravstveni radnik treba da daju pacijentima detaljna uputstva o načinu supkutanog davanja injekcije leka Signifor.

Ne preporučuje se upotreba istog mesta za ubrizgavanje dve uzastopne injekcije. Mesta koja pokazuju znakove inflamacije ili iritacije potrebno je izbegavati. Poželjna mesta za supkutane injekcije su gornji deo butina i stomak (osim pupka i struka).

Za detaljna uputstva o rukovanju, videti odeljak *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*.

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.

Teško oštećenje funkcije jetre (*Child Pugh C*).

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Metabolizam glukoze

Promene nivoa glukoze u krvi su često zabeležene kod zdravih dobrovoljaca i kod pacijenata lečenih pasireotidom. Hiperglikemija i ređe, hipoglikemija, uočene su kod ispitanika koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima sa pasireotidom (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Stepen hiperglikemije je izgleda bio viši kod pacijenata u stanjima predijabetesa i kod potvrđenog dijabetesa melitusa. Tokom pivotalne studije, došlo je do značajnog povećanja nivoa HbA_{1c} i njegove stabilizacije, ali se isti nisu vratili na početne vrednosti (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Kod pacijenata koji su lečeni dozom od 0,9 mg dva puta dnevno je zabeleženo više slučajeva prekida lečenja i više stope prijavljenih teških neželjenih dejstava zbog hiperglikemije.

Izgleda da je razvoj hiperglikemije bio povezan sa smanjenjem izlučivanja insulina (posebno u periodu nakon primljene doze) i inkretinskih hormona (tj. glukagonu sličan peptid-1 [engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1] i glukozno zavisni insulinotropni polipeptid [engl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, GIP]).

Potrebno je proceniti glikemijski status (odnos glukoze u plazmi natašte i hemoglobina A_{1c} [engl. *fasting plasma glucose/haemoglobin A1c*, FPG/HbA_{1c}]) pre početka lečenja pasireotidom. Praćenje FPG/HbA_{1c} statusa za vreme lečenja treba da bude u skladu sa utvrđenim smernicama. Pacijenti treba sami da prate vrednost glukoze u krvi i/ili procena vrednosti FPG treba da se radi nedeljno tokom prvih dva do tri meseca i periodično posle toga, kako je klinički odgovarajuće, kao i tokom prve dve do četiri nedelje nakon svakog povećanja doze. Dodatno, treba uraditi praćenje vrednosti FPG nakon 4 nedelje i vrednosti HbA_{1c} 3 meseca nakon završetka lečenja.

Ako se razvije hiperglikemija kod pacijenata koji se leče lekom Signifor, savetuje se uvođenje ili prilagođavanje antidijabetesne terapije, prateći utvrđene smernice za lečenje hiperglikemije. Ako nekontrolisana hiperglikemija postoji uprkos odgovarajućem medicinskom tretmanu, dozu leka Signifor treba smanjiti ili obustaviti lečenje (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Pacijenti sa Kušingovom bolešću sa slabom kontrolom glikemije (definisano kao vrednosti HbA_{1c} >8% za vreme primene antidijabetesne terapije) mogu imati veći rizik od razvoja teškog oblika hiperglikemije i pridruženih komplikacija (npr. ketoacidoza). Kod pacijenata sa slabom kontrolom glikemije, treba intenzivnije pratiti i kontrolisati dijabetes pre početka i za vreme lečenja pasireotidom.

Testovi funkcije jetre

Kod pacijenata lečenih pasireotidom često se uočava blagi, prolazni porast vrednosti aminotransaminaza. Takođe su uočeni retki slučajevi istovremenog porasta vrednosti ALT (alanin aminotransferaza) većeg od 3x gornje granice normalnih vrednosti (engl. *upper limit of normal*, ULN) i bilirubina većeg od 2x ULN (videti odeljak 4.8). Savetuje se praćenje funkcije jetre pre početka lečenja pasireotidom i nakon jedne, dve, četiri, osam i dvanaest nedelja lečenja. Posle toga, funkciju rada jetre treba pratiti kada je klinički indikovano.

Kod pacijenta kod kojih dođe do porasta nivoa transaminaza treba uraditi drugu procenu funkcije jetre kako bi se potvrdio ovaj nalaz. Ako se nalaz potvrdi, kod ovih pacijenata treba često pratiti funkciju jetre dok se vrednosti ne vrate na one od pre početka lečenja. Lečenje pasireotidom treba prekinuti ako se kod pacijenta razvije žutica ili drugi znaci koji upućuju na klinički značajnu disfunkciju jetre, u slučaju porasta vrednosti AST koji se održava (aspartat aminotransferaza) ili ALT (alanin aminotransferaza) od 5x ULN ili više i kod ALT ili AST porasta većeg od 3x ULN, koji se javlja istovremeno sa pojavom porasta vrednosti bilirubina višim od 2x ULN. Posle prestanka lečenja pasireotidom, pacijente treba pratiti dok ne dođe do razrešenja navedenih stanja. Lečenje ne treba ponovno započinjati.

Događaji povezani sa kardiovaskularnim sistemom

Pri primeni pasireotida zabeležena je bradikardija (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Preporučuje se pažljivo praćenje kod pacijenata sa srčanim oboljenjem i/ili faktorima rizika za bradikardiju, kao što su klinički značajna bradikardija ili akutni infarkt miokarda u anamnezi, srčani blok visokog stepena, kongestivna srčana insuficijencija (NYHA klasa III ili IV), nestabilna angina pectoris, postojana ventrikularna tahikardija i ventrikularna fibrilacija. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze lekova kao što su beta blokatori, antagonisti kalcijumskih kanala ili lekovi za kontrolu poremećaja ravnoteže elektrolita (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

U dva ispitivanja kod zdravih dobrovoljaca, pokazano je da pasireotid produžava QT interval u EKG-u. Klinički značaj ovog produženja je nepoznat.

U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa Kušingovom bolesti, vrednost QTcF od >500 milisekundi je uočen kod dva od 201 pacijenta. Ove epizode su bile sporadične i sa pojedinačnim javljanjem bez uočenih kliničkih posledica. Epizode *torsade de pointes* nisu uočene u ovim kliničkim ispitivanjima niti u kliničkim ispitivanjima kod drugih populacija pacijenata.

Pasireotid treba oprezno upotrebljavati i pažljivo razmotriti odnos korist-rizik kod pacijenata koji su u značajnom riziku od nastanka produženja QT intervala, kao što su pacijenti:

- sa urođenim sindromom dugog QT intervala.
- sa nekontrolisanim ili značajnim oboljenjem srca, uključujući skorašnji infarkt miokarda, kongestivnu insuficijenciju srca, nestabilnu anginu i klinički značajnu bradikardiju.
- koji upotrebljavaju antiaritmike ili druge supstance za koje se zna da dovode do produženja QT intervala (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).
- sa hipokalemijom i/ili hipomagnezemijom.

Savetuje se praćenje uticaja na QTc interval i pre početka lečenja lekom Signifor bi trebalo uraditi EKG, zatim jednu nedelju nakon početka lečenja i posle toga kada je klinički indikovano. Potrebno je korigovati hipokalemiju i/ili hipomagnezemiju pre primene leka Signifor i potrebno ih je pratiti periodično za vreme lečenja.

Hipokortizizam

Lečenje lekom Signifor dovodi do brze supresije lučenja adrenokortikotropnog hormona (ACTH) kod pacijenata sa Kušingovom bolesti. Brza, potpuna ili skoro potpuna supresija lučenja ACTH može da dovede do pada nivoa cirkulišućeg kortizola i potencijalno do prolaznog hipokortizizma/hipoadrenalizma.

Zbog toga je potrebno da se pacijent prati i uputi na znakove i simptome koji su povezani sa hipokortizizmom (npr. slabost, umor, anoreksija, mučnina, povraćanje, hipotenzija, hiperkalemija, hiponatremija, hipoglikemija). U slučaju zabeleženog hipokortizizma, možda će biti potrebna privremena suspsitucionarna terapija egzogenim steroidima (glukokortikoidi) i/ili smanjenje doze ili privremeni prekid lečenja lekom Signifor.

Žučna kesa i povezani događaji

Holelitijaza je uočena neželjena reakcija povezana sa dugotrajnom primenom analoga somatostatina i često je zabeležena i u kliničkim ispitivanjima sa pasireotidom (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Stoga se preporučuje ultrazvučni pregled žučne kese pre početka lečenja i u intervalima od 6 do 12 meseci za vreme lečenja lekom Signifor. Prisustvo kamenaca u žučnoj kesi kod ovih pacijenata je u velikoj meri asimptomatsko; simptomatske kamence treba tretirati u skladu sa kliničkom praksom.

Hormoni hipofize

S obzirom da farmakološka aktivnost pasireotida imitira aktivnost somatostatina, ne može se isključiti inhibicija drugih hormona hipofize pored ACTH. Treba razmotriti praćenje funkcije hipofize (npr. TSH/slobodni T₄, GH/IGF-1) pre i periodično za vreme lečenja lekom Signifor, po kliničkoj potrebi.

Uticaj na plodnost kod žena

Terapijske koristi smanjenja ili normalizacije nivoa kortizola u serumu kod žena sa Kušingovom bolešću mogu potencijalno da obnove plodnost. Pacijentkinje koje mogu da ostanu trudne treba savetovati da koriste odgovarajuću kontracepciju tokom terapije lekom Signifor (videti odeljak *Plodnost, trudnoća i dojenje*).

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog povećane izloženosti nevezanom obliku leka, lek Signifor treba da se koristi pažljivo kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u terminalnom stadijumu bolesti bubrega (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Sadržaj natrijuma

Lek Signifor sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je "bez natrijuma".

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Očekivane farmakokinetičke interakcije koje utiču na pasireotid

U ispitivanju interakcija lek-lek na zdravim dobrovoljcima ispitivan je uticaj P-gp inhibitora verapamila na farmakokinetiku supkutano primenjenog pasireotida. Nije uočena promena u farmakokinetici (brzini ili stepenu izloženosti) pasireotida.

Očekivane farmakokinetičke interakcije koje utiču na druge lekove

Pasireotid može da smanji relativnu bioraspoloživost ciklosporina. Istovremena primena pasireotida i ciklosporina može zahtevati prilagođavanje doze ciklosporina kako bi se održali terapijski nivoi.

Očekivane farmakodinamske interakcije

Lekovi koji produžavaju QT interval

Pasireotid treba oprezno upotrebljavati kod pacijenata koji istovremeno koriste lekove koji produžavaju QT interval, kao što su antiaritmici klase Ia (npr. hinidin, prokainamid, dizopiramid), antiaritmici klase III (npr. amjodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), određeni antibiotici (i.v. eritromicin, pentamidin injekcija, klaritromicin, moksifloksacin), određeni antipsihotici (npr. hlorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon), određeni antihistaminici (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin), antimalarici (npr. hlorokin, halofantrin, lumefantrin), određeni antimikotici (ketokonazol, osim u obliku šampona) (videti takođe odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Lekovi koji dovode do bradikardije

Kliničko praćenje srčane frekvencije, posebno na početku lečenja, preporučuje se kod pacijenata koji istovremeno upotrebljavaju pasireotid sa lekovima koji izazivaju bradikardiju, kao što su beta blokatori (npr. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), inhibitori acetilholinesteraze (npr. rivastigmin, fizostigmin), određeni blokatori kalcijumskih kanala (npr. verapamil, diltiazem, bepridil), određeni antiaritmici (videti takođe odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Insulin i oralni antidijabetici

Može biti potrebno prilagođavanje doze (povećanje ili smanjenje) insulina ili antidijabetesnih lekova (npr. metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid) pri istovremenoj primeni sa pasireotidom (videti takođe odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primeni pasireotida kod trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak *Pretklinički podaci o bezbednosti leka* u Sažetku karakteristika leka). Primena pasireotida se ne preporučuje tokom trudnoće i kod žena koje mogu da ostanu trudne, a koje ne koriste kontracepciju (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Dojenje

Nije poznato da li se pasireotid izlučuje u majčino mleko. Dostupni podaci su pokazali da se kod pacova pasireotid izlučuje u majčino mleko (videti odeljak *Pretklinički podaci o bezbednosti leka* u Sažetku karakteristika leka). Dojenje treba prekinuti za vreme lečenja lekom Signifor.

Plodnost

Ispitivanja na pacovima su pokazala uticaj na reproduktivne parametre kod ženki (videti odeljak *Pretklinički podaci o bezbednosti leka* u Sažetku karakteristika leka). Klinički značaj ovih efekata kod ljudi nije poznat.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Signifor može imati manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente treba savetovati da budu oprezni pri vožnji ili rukovanju mašinama, ako im se za vreme lečenja lekom Signifor pojave umor, vrtoglavica ili glavobolja.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Ukupno 201 pacijent sa Kušingovom bolesti je primao lek Signifor u fazi II i III kliničkog ispitivanja. Bezbednosni profil leka Signifor je bio u skladu sa klasom analoga somatostatina, osim za pojavu hipokortizma i hiperglikemije.

U nastavku opisani podaci odražavaju izloženost leku Signifor kod 162 pacijenata sa Kušingovom bolesti u fazi III kliničkog ispitivanja. Na početku ispitivanja pacijenti su bili randomizovani da primaju dva puta dnevno doze leka Signifor od 0,6 mg ili 0,9 mg. Srednja starost pacijenata je bila prosečno 40 godina i većina pacijenata (77,8%) su bile žene. Većina pacijenata (83,3%) su imali perzistentnu ili rekurentnu Kušingovu bolest i nekoliko ($\leq 5\%$) pacijenata u lečenoj grupi su imali prethodno zračenje hipofize. Medijana izloženosti lečenju do datuma preseka (engl. *cut-off date*) i analize primarne efikasnosti i bezbednosti je bio 10,37 meseci (0,03-37,8), pri čemu je 66,0% pacijenata imalo najmanje šestomesečnu izloženost leku Signifor.

Kod 57,4% pacijenata su zabeležene neželjene reakcije stepena 1 i 2. Neželjene reakcije trećeg stepena uočene su kod 35,8% i četvrtog stepena kod 2,5% pacijenata. Step 3 i 4 neželjenih reakcija su uglavnom vezani za hiperglikemiju. Najčešće neželjene reakcije (incidenca $\geq 10\%$) su bili dijareja, mučnina, bol u abdomenu, holecistitisa, reakcije na mestu primene injekcije, hiperglikemija, dijabetes melitus, umor i porast vrednosti glikoziliranog hemoglobina.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjena dejstva koja su prijavljena do datuma preseka su predstavljena u Tabeli 1. Neželjene reakcije su navedene prema MedDRA primarnom sistemu klase organa. Unutar svake klase sistema organa, neželjene reakcije su poredane prema učestalosti. Unutar svake kategorije učestalosti, neželjene reakcije su predstavljene prema opadajućoj ozbiljnosti. Učestalost je definisana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 1 Neželjene reakcije u fazi III ispitivanja kod pacijenata sa Kušingovom bolesti

Klase sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Anemija
Endokrini poremećaji		Adrenalna insuficijencija	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperglikemija, dijabetes melitus	Smanjen apetit, dijabetes melitus tip 2, poremećaj tolerancije glukoze	
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja, vrtoglavica	
Kardiološki poremećaji		Sinusna bradikardija, produženje QT intervala	
Vaskularni poremećaji		Hipotenzija	
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja, abdominalni bol, mučnina	Povraćanje, bol u gornjem delu abdomena	

Hepatobilijarni poremećaji	Holelitijaza	Holecistitis *, holestaza	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alopecija, pruritus	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Mijalgija, artralgija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Reakcije na mestu primene injekcije, zamor		
Ispitivanja	Povišena vrednost glikoziliranog hemoglobina	Povišena vrednost gama-glutamiltransferaze, povišena vrednost alanin aminotransferaze, povišena vrednost aspartat aminotransferaze, povišena vrednost lipaze, povišena vrednost glukoze u krvi, povišena vrednost amilaze u krvi, produženo protrombinsko vreme	
* Holecistitis uključuje i akutni holecistitis			

Opis odabranih neželjenih reakcija

Poremećaji metabolizma glukoze

Povišena vrednost glukoze je bila najčešće prijavljivana poremećaj rezultata laboratorijskih testova trećeg stepena (kod 23,2% pacijenata) u fazi III ispitivanja kod pacijenata sa Kušingovom bolesti. Srednja vrednost porasta HbA_{1c} je bila manje izražena kod pacijenata sa normalnom glikemijom (n=62 ukupno) na početku ispitivanja (tj. 5,29% i 5,22% na početku i 6,50% i 6,75% u 6. mesecu za dozne grupe 0,6 mg i 0,9 mg dva puta dnevno) u odnosu na pacijente u predijabetesnom stanju (tj. n=38 ukupno; 5,77% i 5,71% na početku i 7,45% i 7,13% u 6. mesecu) ili pacijente sa dijabetesom (tj. n=54 ukupno; 6,50% i 6,42% na početku i 7,95% i 8,30% u 6. mesecu). Srednja vrednost glukoze natašte u plazmi je često bila povećana tokom prvog meseca lečenja, sa smanjenjem i stabilizacijom u narednim mesecima. Vrednosti glukoze natašte i HbA_{1c} su se generalno smanjile nakon 28 dana od prekida upotrebe pasireotida, ali su ostale iznad početnih vrednosti. Nisu dostupni podaci o dugotrajnom praćenju. Pacijenti sa početnim vrednostima HbA_{1c} ≥7%, koji su koristili antidijabetesnu terapiju pre randomizacije, obično su imali više srednje vrednosti promene koncentracije glukoze natašte i HbA_{1c} u odnosu na druge pacijente. Zbog neželjenih reakcija hiperglikemije i dijabetesa melitusa došlo je do prekida lečenja u ispitivanju kod 5 (3,1%) i 4 (2,5%) pacijenata. Zabeležen je jedan slučaj ketoze i jedan slučaj ketoacidoze za vreme tzv. „milosrdne primene“ leka Signifor.

Preporučuje se praćenje koncentracije glukoze u krvi kod pacijenata koji se leče lekom Signifor (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Poremećaji gastrointestinalnog sistema

Poremećaji gastrointestinalnog sistema su često zabeleženi sa lekom Signifor. Ova neželjena dejstva su uglavnom bila niskog stepena, nisu zahtevala lečenje i poboljšavala su se sa nastavkom lečenja.

Reakcije na mestu primene injekcije

Reakcije na mestu primene injekcije su zabeležene kod 13,6% pacijenata uključenih u fazu III ispitivanja pacijenata sa Kušingovom bolesti. Reakcije na mestu primene injekcije su takođe zabeležene i u kliničkim ispitivanjima sa drugim populacijama. Reakcije su najčešće zabeležene kao lokalni bol, eritem, hematoma, hemoragija i pruritus. Ova neželjena dejstva su se spontano rešavala i nisu zahtevala lečenje.

Enzimi jetre

Pri upotrebi analoga somatostatina, zabeleženi su prolazni porasti vrednosti enzima jetre, i takođe su uočeni u kliničkim studijama kod pacijenata koji su dobijali pasireotid. Porasti vrednosti su uglavnom bili asimptomatski, niskog stepena i reverzibilni sa nastavkom lečenja. Uočeni su retki slučajevi istovremenog porasta vrednosti ALT više od 3x gornje granice normalnih vrednosti i vrednosti bilirubina više od 2x gornje granice normalnih vrednosti. Svi slučajevi istovremenih porasta su utvrđeni unutar 10 dana posle početka lečenja lekom Signifor. Pacijenti su se oporavljali bez kliničkih posledica i zabeležen je povratak vrednosti testova funkcije jetre na početne vrednosti posle prestanka lečenja.

Savetuje se praćenje vrednosti enzima jetre pre i u toku lečenja lekom Signifor, kako je klinički indikovano (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Enzimi pankreasa

U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata koji su primali pasireotid su uočena asimptomatska povećanja vrednosti lipaza i amilaza. Porast vrednosti je uglavnom bio niskog stepena i sa povratkom na početne vrednosti sa nastavkom lečenja. Pankreatitis je moguće neželjeno dejstvo udruženo sa upotrebom analoga somatostatina, jer postoji povezanost između holelitijaze i akutnog pankreatitisa.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

Kod zdravih dobrovoljaca su upotrebljavane doze do 2,1 mg dva puta dnevno, kod kojih je uočena visoka učestalost dijareje.

U slučaju preoziranja, preporučuje se primena odgovarajućeg suportivnog lečenja, u skladu sa kliničkim stanjem pacijenta, dok ne dođe do povlačenja simptoma.

Lista pomoćnih supstanci

Manitol;
Vinska kiselina;
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
Voda za injekcije.

Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

Rok upotrebe

3 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja leka: upotrebiti odmah.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak *Rok upotrebe*.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je *one-point-cut* bezbojna ampula od stakla tip I, koja sadrži 1 mL rastvora za injekciju.

Svaka ampula se postavlja u kartonski uložak koji se postavlja u kartonsku kutiju, koja je intermedijerno pakovanje. Intermedijerno pakovanje sadrži 6 ampula.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 10 intermedijernih pakovanja (ukupno 60 ampula) i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rastvor za injekciju leka Signifor treba da bude bez vidljivih čestica, bistar i bezbojan.

Nemojte upotrebljavati lek Signifor ako rastvor nije bistar ili sadrži čestice.

Za detaljna uputstva o načinu primene, molimo pogledajte na kraju Uputstva za lek odeljak „Kako ubrizgati lek Signifor“.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.