

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

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

INN: pasireotid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Signifor, 0,6 mg, rastvor za injekciju:

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

Signifor, 0,9 mg, rastvor za injekciju:

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Dva meseca posle početka terapije lekom Signifor treba uraditi procenu kliničke koristi kod pacijenata. Pacijenti kod kojih je došlo do značajnog smanjenja koncentracije slobodnog kortizola u urinu (*engl. Urinary free cortisol, UFC*) treba 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 reakcija 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 prilagođavanje 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 pacijenata starijih od 65 godina, ali nema dokaza koji ukazuju da je neophodno prilagođavanje doze kod ove populacije (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

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 5.2). 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 4.3 i 4.4).

Način primene

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

Ne preporučuje se upotreba istog mesta za primenu 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 lekom, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Metabolizam glukoze

Promene koncentracije glukoze u krvi su često zabeležene kod zdravih dobrovoljaca i kod pacijenata na terapiji pasireotidom. Hiperglikemija i ređe, hipoglikemija, uočene su kod ispitanika koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima sa pasireotidom (videti odeljak 4.8).

Čini se da je stepen hiperglikemije bio veći kod pacijenata u stanjima predijabetesa i kod potvrđenog dijabetesa melitusa. Tokom pivotalne studije, došlo je do značajnog povećanja koncentracije HbA_{1c} i stabilizacije, ali se isti nisu vratile na početne vrednosti (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata koji su bili na terapiji dozom od 0,9 mg dva puta dnevno je zabeleženo više slučajeva prekida terapije i više stope prijavljenih teških neželjenih dejstava zbog hiperglikemije.

Čini se 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 vrednosti glukoze u plazmi natašte i hemoglobina A_{1c} [engl. *fasting plasma glucose/haemoglobin A1c*, FPG/HbA_{1c}]) pre početka terapije pasireotidom. Praćenje FPG/HbA_{1c} statusa za vreme terapije 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 prva 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 terapije.

Ako se razvije hiperglikemija kod pacijenata koji su na terapiji lekom Signifor, savetuje se uvođenje ili prilagođavanje antidiabetesne terapije, prateći utvrđene smernice za terapiju hiperglikemije. Ako nekontrolisana hiperglikemija postoji uprkos odgovarajućoj medicinskoj terapiji, dozu leka Signifor treba smanjiti ili obustaviti terapiju lekom Signifor (videti odeljak 4.5).

U postmarketinškom periodu, zabeleženi su slučajevi ketoacidoze prilikom primene leka Signifor kod pacijenata sa ili bez dijabetesa u anamnezi. Kod pacijenata sa znacima i simptomima koji ukazuju na tešku metaboličku acidozu potrebno je proceniti postojanje ketoacidoze bez obzira na to da li imaju dijabetes u anamnezi.

Kod pacijenata sa slabom kontrolom glikemije (definisanom kao vrednosti HbA_{1c} > 8% tokom primene antidiabetesne terapije), treba intenzivnije pratiti i kontrolisati dijabetes pre početka i za vreme terapije pasireotidom.

Testovi funkcije jetre

Kod pacijenata na terapiji pasireotidom često se uočava blago, prolazno povećanje vrednosti aminotransaminaza. Takođe su uočeni retki slučajevi istovremenog povećanja 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 terapije pasireotidom i nakon jedne, dve, četiri, osam i dvanaest nedelja terapije. Posle toga, funkciju rada jetre treba pratiti kada je klinički indikovano.

Kod pacijenta kod kojih dođe do povećanja vrednosti 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 terapije. Terapiju pasireotidom treba prekinuti ako se kod pacijenta razvije žutica ili drugi znaci koji upućuju na klinički značajni poremećaj funkcije jetre, u slučaju povećanja vrednosti AST koji se održava (aspartat aminotransferaza) ili ALT (alanin aminotransferaza) od 5x ULN ili više i kod ALT ili AST povećanja većeg od 3x ULN, koji se javlja istovremeno sa pojavom povećanja vrednosti bilirubina većim od 2x ULN. Posle prestanka terapije pasireotidom, pacijente treba pratiti dok ne dođe do razrešenja navedenih stanja. Terapiju ne treba ponovno započinjati.

Događaji povezani sa kardiovaskularnim sistemom

Pri primeni pasireotida zabeležena je bradikardija (videti odeljak 4.8). 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 4.5).

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 4.5);
- sa hipokalemijom i/ili hipomagnezijom.

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

Hipokortizizam

Terapija 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 koncentracije cirkulišućeg kortizola i potencijalno do prolaznog hipokortizma/hipoadrenalizma.

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

Žučna kesa i povezani događaji

Holelitijaza (kamen u žučj kesi) je poznata neželjena reakcija povezana sa dugotrajnom primenom analoga somatostatina i često je zabeležena i u kliničkim ispitivanjima sa pasireotidom (videti odeljak 4.8). U postmarketinškom periodu, zabeleženi su slučajevi holangitisa kod pacijenata koji su primenjivali lek Signifor, što je u najvećem broju slučajeva bilo prijavljeno kao komplikacija povezana sa prisustvom kamena u žučnoj kesi. Zato se preporučuje ultrazvučni pregled žučne kese pre početka terapije i u intervalima od 6 do 12 meseci za vreme terapije lekom Signifor. Prisustvo kamena u žučnoj kesi kod ovih pacijenata je u velikoj meri asimptomatsko; simptomatski kamen u žučnoj kesi treba lečiti 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 terapije lekom Signifor, po kliničkoj potrebi.

Uticaj na plodnost kod žena

Terapijske koristi smanjenja ili normalizacije koncentracije kortizola u serumu kod žena sa Kušingovom bolešću mogu potencijalno da obnove plodnost. Pacijentkinje u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste odgovarajuću kontracepciju tokom terapije lekom Signifor (videti odeljak 4.6).

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 5.2).

Sadržaj natrijuma

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

4.5. 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 održale terapijske vrednosti.

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 (intravenski, eritromicin, pentamidin injekcija, klaritromicin, moksifloksacin), određeni antipsihotici (npr. hlorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimoziđ, 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 4.4).

Lekovi koji dovode do bradikardije

Kliničko praćenje srčane frekvencije, posebno na početku terapije, 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 4.4.).

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 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primeni pasireotida kod trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Primena pasireotida se ne preporučuje tokom trudnoće i kod žena koje mogu da ostanu trudne, a koje ne koriste kontracepciju (videti odeljak 4.4).

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 5.3). Dojenje treba prekinuti za vreme terapije lekom Signifor.

Plodnost

Ispitivanja na pacovima su pokazala uticaj na reproduktivne parametre kod ženki (videti odeljak 5.3). Klinički značaj ovih uticaja kod ljudi nije poznat.

4.7. 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 upravljanju vozilima ili rukovanju mašinama, ako im se za vreme terapije lekom Signifor pojave zamor, vrtoglavica ili glavobolja.

4.8. 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. Prosečna starost pacijenata je iznosila približno 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 terapiji do datuma preseka (engl. *cut-off date*) i analize primarnog parametra praćenja ishoda i bezbednosti je bila 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, holelitijaza, reakcije na mestu primene injekcije, hiperglikemija, dijabetes melitus, zamor i povećanje vrednosti glikoziliranog hemoglobina.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije koje su prijavljene do datuma preseka su predstavljene 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 $< 1/100$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

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

Klase sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Nepoznato
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		Dijabetesna ketoacidoza
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, artralgiya		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Reakcije na mestu primene injekcije, zamor			

Ispitivanja	Povećanje vrednost glikoziliranog hemoglobina	Povećana vrednost gama-glutamiltransferaze, povećana vrednost alanin aminotransferaze, povećana vrednost aspartat aminotransferaze, povećana vrednost lipaze, povećana vrednost glukoze u krvi, povećana vrednost amilaze u krvi, produženo protrombinsko vreme	
* Holecistitis uključuje i akutni holecistitis			

Opis odabranih neželjenih reakcija

Poremećaji metabolizma glukoze

Povećana 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 terapije, 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 veće srednje vrednosti promene koncentracije glukoze natašte i HbA_{1c} u odnosu na druge pacijente. Zbog neželjenih reakcija hiperglikemije i dijabetes melitusa došlo je do prekida terapije 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 su na terapiji lekom Signifor (videti odeljak 4.4).

Poremećaji gastrointestinalnog sistema

Poremećaji gastrointestinalnog sistema su često zabeleženi sa lekom Signifor. Ove neželjene reakcije su uglavnom bile malog stepena, nisu zahtevale terapiju i poboljšavale su se sa nastavkom terapije.

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. Ove neželjene reakcije su se spontano rešavale i nisu zahtevale terapiju.

Enzimi jetre

Pri upotrebi analoga somatostatina, zabeleženi su prolazna povećanja vrednosti enzima jetre, i takođe su uočeni u kliničkim studijama kod pacijenata koji su dobijali pasireotid. Povećanja vrednosti su uglavnom bila asimptomatska, malog stepena i reverzibilna sa nastavkom terapije. Uočeni su retki slučajevi istovremenog povećanja vrednosti ALT više od 3x gornje granice normalnih vrednosti i vrednosti bilirubina više od 2x gornje granice normalnih vrednosti. Svi slučajevi istovremenih povećanja su utvrđeni unutar 10 dana od

početka terapije lekom Signifor. Pacijenti su se oporavljali bez kliničkih posledica i zabeležen je povratak vrednosti testova funkcije jetre na početne vrednosti posle prestanka terapije.

Savetuje se praćenje vrednosti enzima jetre pre i u tokom terapije lekom Signifor, kako je klinički indikovano (videti odeljak 4.4).

Enzimi pankreasa

U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata koji su primali pasireotid su uočena asimptomatska povećanja vrednosti lipaza i amilaza. Povećanje vrednosti je uglavnom bilo malog stepena i sa povratkom na početne vrednosti sa nastavkom terapije. 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

4.9. Predoziranje

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

U slučaju predoziranja, preporučuje se primena odgovarajuće suportivne terapije, u skladu sa kliničkim stanjem pacijenta, dok ne dođe do povlačenja simptoma.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Hormoni hipofize i hipotalamusa i analozi; Somatostatin i analozi

ATC šifra: H01CB05

Mehanizam dejstva

Pasireotid je novi cikloheksapeptid, analog somatostatina za injekcionu upotrebu. Kao i prirodni peptidni hormoni somatostatin-14, somatostatin-28 (takođe poznat kao faktor inhibicije oslobađanja somatotropina [engl. *somatotropin release inhibiting factor*, SRIF]) i drugi analozi somatostatina, pasireotid vrši svoju farmakološku aktivnost vezujući se za receptore somatostatina. Kod ljudi je poznato 5 podtipova receptora za somatostatin: hsst 1, 2, 3, 4 i 5. Pri normalnim fiziološkim stanjima ovi podtipovi receptora su prisutni u različitim tkivima. Analози somatostatina vezuju se za hsst sa različitim potencijalom (videti Tabelu 2). Pasireotid se sa velikim afinitetom veže za 4 od 5 hsst.

Tabela 2 Afinitet vezivanja somatostatina (SRIF-14), pasireotida, oktreotida i lanreotida za pet podtipova humanih receptora za somatostatin (engl. *five human somatostatin receptor subtypes*, *hsst1-5*)

Supstanca	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatin (SRIF-14)	0,93 ± 0,12	0,15 ± 0,02	0,56 ± 0,17	1,5 ± 0,4	0,29 ± 0,04
Pasireotid	9,3 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,5 ± 0,3	>1000	0,16 ± 0,01
Oktreotid	280 ± 80	0,38 ± 0,08	7,1 ± 1,4	>1000	6,3 ± 1,0
Lanreotid	180 ± 20	0,54 ± 0,08	14 ± 9	230 ± 40	17 ± 5

Rezultati su srednja vrednost ± SEM (engl. *standard error of mean*) IC₅₀ –a izraženi u nanomol/L.

Farmakodinamsko dejstvo

Receptori somatostatina su prisutni u mnogim tkivima, posebno kod neuroendokrinih tumora gde se hormoni prekomerno luče, uključujući i ACTH u Kušingovoj bolesti.

In vitro ispitivanja su pokazala da kortikotropne tumorske ćelije kod pacijenata sa Kušingovom bolesti pokazuju veliku ekspresiju *hsst5* podtipa receptora, dok drugi receptorski podtipovi ili nisu ili su slabo izraženi. Pasireotid se vezuje i aktivira četiri od pet *hsst* receptora, posebno *hsst5*, kod kortikotropnih ACTH produkujućih adenoma, što rezultira inhibicijom sekrecije ACTH.

Klinička efikasnost i bezbednost

Faza III multicentričnog, randomizovanog ispitivanja je sprovedena da bi se procenila bezbednost i efikasnost različitih doznih nivoa leka Signifor za period terapije od 12 meseci kod pacijenata sa perzistentnom Kušingovom bolesti, rekurentnom Kušingovom bolesti ili kod *de novo* pacijenata kod kojih operativni zahvat nije indikovao ili koji su ga odbili.

U ispitivanju su bila uključena 162 pacijenta sa početnim vrednostima UFC >1,5x ULN koji su randomizovani u odnosu 1:1 da bi dobijali supkutane doze od 0,6 mg ili 0,9 mg leka Signifor dva puta dnevno. Posle tri meseca terapije, pacijenti sa srednjim 24-satnim vrednostima UFC ≤ 2x ULN i ispod ili jednako sa njihovim početnim vrednostima su nastavili terapiju na slepo (engl. *blinded treatment*) randomizovanim dozama do 6. meseca. Pacijenti koji nisu ispunili ove kriterijume nisu više slepo praćeni (engl. *unblinded*) i terapija je kod njih nastavljena tako što je doza povećana za 0,3 mg dva puta dnevno. Posle prvih 6 meseci ispitivanja, pacijenti su bili uključeni u dodatni šestomesečni period terapije otvorenog tipa (engl. *open-label treatment period*). Ako odgovor na terapiju nije postignut nakon 6 meseci ili ako se odgovor na terapiju nije održavao za vreme terapije otvorenog tipa, doza se mogla povećati za 0,3 mg dva puta dnevno. Doza je mogla biti smanjena za 0,3 mg dva puta dnevno zbog nepodnošljivosti u bilo kom periodu terapije.

Primarni parametar praćenja efikasnosti je bila proporcija pacijenata u svakoj grupi koji su postigli normalizaciju srednjih 24-satnih nivoa UFC (UFC ≤ ULN) nakon 6 meseci terapije i kod kojih se nije povećavala doza (u odnosu na randomizovanu dozu) tokom ovog perioda. Sekundarni parametar praćenja je uključivao, između ostalih, i promene u odnosu na početno stanje: 24-satni UFC, vrednosti ACTH u plazmi, koncentracija kortizola u serumu i kliničke znakove i simptome Kušingove bolesti. Sve analize su se sprovodile na osnovu randomizovanih doza po grupama.

Osnovne demografske osobine su bile dobro uravnotežene između dve randomizovane grupe i u skladu sa epidemiologijom bolesti. Srednja vrednost životnog doba pacijenata je bila prosečno 40 godina i većina pacijenata (77,8%) su bile žene. Većina pacijenata (83,3%) je imala perzistentnu ili rekurentnu Kušingovu bolest i mali procenat njih (≤5%) u bilo kojoj terapijskoj grupi je imalo prethodno zračenje hipofize.

Osnovne karakteristike su bile dobro uravnotežene između dve randomizovane dozne grupe, osim za značajne razlike u srednjim vrednostima početnog 24-satnog UFC (1156 nanomol/24 sata za grupu koja je

primila 0,6 mg dva puta dnevno i 782 nanomol/24 sata za grupu koja je primila 0,9 mg dva puta dnevno; normalni raspon 30-145 nanomol/24 sata).

Rezultati

U 6. mesecu, normalizacija srednje vrednosti UFC je uočena kod 14,6% pacijenata (95% CI 7,0-22,3) i 26,3% (95% CI 16,6-35,9) pacijenata randomizovanih u grupe sa 0,6 mg i 0,9 mg pasireotida, dva puta dnevno. U ispitivanju se postigao primarni cilj efikasnosti u grupi od 0,9 mg dva puta dnevno pošto je donja granica od 95% CI veća u odnosu na unapred određenu granicu od 15%. Odgovor u grupi sa dozom od 0,9 mg čini se da je bio veći za pacijente sa manjim srednjim vrednostima UFC na početku. Stopa odgovora u 12. mesecu je bila uporediva sa 6. mesecom, sa 13,4% u grupi sa 0,6 mg dva puta dnevno i 25,0% u grupi sa 0,9 mg dva puta dnevno.

Suportivna analiza efikasnosti je sprovedena kod pacijenata koji su dalje klasifikovani u 3 kategorije s obzirom na odgovor na terapiju bez obzira na povećanje titracije doze leka u 3. mesecu: potpuno kontrolisani ($\text{UFC} \leq 1,0 \times \text{ULN}$), delimično kontrolisani (vrednost $\text{UFC} > 1,0 \times \text{ULN}$, ali sa smanjenjem vrednosti $\text{UFC} \geq 50\%$ u poređenju sa početnim stanjem) ili nekontrolisani (smanjenje vrednosti $\text{UFC} < 50\%$). Ukupan udeo pacijenata bilo u grupi sa potpunom ili delimičnom kontrolom srednje vrednosti UFC u 6. mesecu je bio 34% i 41% randomizovanih pacijenata sa jačinama od 0,6 mg i 0,9 mg. Pacijenti kod kojih nije postignuta kontrola u 1. i 2. mesecu verovatno (90%) će ostati i bez kontrole i u 6. i 12. mesecu.

U obe dozne grupe, lek Signifor je dao rezultate u smanjenju srednje vrednosti UFC nakon jednog meseca terapije, što se održalo tokom vremena.

Smanjenja su takođe pokazana kroz ukupni procenat promena srednje i medijane vrednosti UFC u 6. i 12. mesecu, u poređenju sa početnim vrednostima (videti Tabelu 3.). Takođe je uočeno smanjenje vrednosti ACTH u plazmi u bilo kojoj vremenskoj tački za bilo koju doznu grupu.

Tabela 3. Procenat promena srednje i medijane vrednosti UFC po randomizovanoj doznoj grupi u 6. i 12. mesecu u poređenju sa početnim vrednostima

		Pasireotid 0,6 mg dva puta dnevno % promene (n)	Pasireotid 0,9 mg dva puta dnevno % promene (n)
Srednja promena UFC (% od početne vrednosti)	6. mesec	-27,5*(52)	-48,4 (51)
	12. mesec	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Medijana promene UFC (% od početne vrednosti)	6. mesec	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	12. mesec	-67,6 (37)	-62,4 (35)

*uključujući jednog pacijenta sa značajnim izraženim rezultatima koji je imao procenat promena u odnosu na početne vrednosti +542,2%

Smanjenje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (mereno u sedećem položaju), indeksa telesne mase (engl. *body mass index*, BMI) i vrednosti ukupnog holesterola je uočeno u obe dozne grupe u 6. mesecu. Ukupno smanjenje ovih parametara je uočeno kod pacijenata sa potpunom i delimičnom kontrolom srednje vrednosti UFC, ali sa tendencijom da postane veće kod pacijenata sa normalizovanim vrednostima UFC. Sličan trend je uočen i u 12. mesecu.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove (EMA) izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Signifor u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa hipofizno zavisnom Kušingovom bolesti, prekomernim stvaranjem hipofiznog ACTH i hipofizno zavisnim hiperadrenokorticismom (videti odeljak 4.2 za informaciju o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Kod zdravih dobrovoljaca, pasireotid se brzo resorbuje i maksimalna koncentracija u plazmi se postiže u periodu od 0,25-0,5 sati. Nakon primene pojedinačne doze i višestrukih doza, vrednosti C_{max} i PIK su približno dozno-proporcionalni.

Nisu sprovedena ispitivanja za procenu bioraspoloživosti pasireotida kod ljudi.

Distribucija

Kod zdravih dobrovoljaca, pasireotid se obimno distribuira, sa velikim prividnim volumenom distribucije ($V_z/F > 100$ L). Distribucija između krvnih ćelija i plazme je nezavisna od koncentracije i pokazuje da se pasireotid primarno nalazi u plazmi (91%). Vezivanje za proteine plazme je umereno (88%) i nezavisno od koncentracije.

Na osnovu *in vitro* podataka, čini se da je pasireotid supstrat za efluksni transporter P-gp (P-glikoprotein).

Na osnovu *in vitro* podataka, pasireotid nije supstrat za efluksni transporter BCRP (protein rezistencije karcinoma dojke) niti za inluksne transportere OCT1 (organski katjon transporter 1), OATP (organski anjonski polipeptidni transporter), 1B2, 1B3 ili 2B1. Pri terapijskim dozama pasireotid takođe ne inhibira UGT1A1, OATP, 1B1 ili 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 i BSEP.

Biotransformacija

Pasireotid je metabolički visoko stabilan i *in vitro* podaci pokazuju da pasireotid nije supstrat, inhibitor ili induktor bilo kojih od glavnih enzima citohroma P450. Kod zdravih dobrovoljaca, pasireotid se pretežno nalazi u nepromenjenom obliku u plazmi, urinu ili fecesu.

Eliminacija

Pasireotid se uglavnom izlučuje putem hepatičnog klirensa (bilijarna ekskrecija), pri čemu se mali deo izlučuje putem bubrega. Studija ADME (resorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija) kod ljudi je pokazala da se $55,9 \pm 6,63\%$ radioaktivne doze izluči tokom prvih 10 dana nakon primene, uključujući $48,3 \pm 8,16\%$ radioaktivnosti u fecesu i $7,63 \pm 2,03\%$ u urinu.

Pasireotid pokazuje mali klirens ($CL/F \sim 7,6$ L/sat kod zdravih dobrovoljaca i $\sim 3,8$ L/sat kod pacijenata sa Kušingovom bolesti). Na osnovu stope kumulacije vrednosti PIK, izračunato efektivno poluvreme eliminacije ($t_{1/2,eff}$) kod zdravih dobrovoljaca je prosečno 12 sati.

Linearnost i vremenska zavisnost

Kod pacijenata sa Kušingovom bolesti, pasireotid pokazuje linearnu i farmakokinetiku nezavisnu od vremena u doznom rasponu od 0,3 mg do 1,2 mg dva puta dnevno. Populaciona farmakokinetička analiza ukazuje da se na osnovu vrednosti C_{max} i PIK kod pacijenata sa Kušingovom bolesti, 90% stanja ravnoteže postiže prosečno posle 1,5 i 15 dana.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedena ispitivanja kod pedijatrijskih pacijenata.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Renalni klirens ima mali doprinos u eliminaciji pasireotida kod ljudi. U kliničkom ispitivanju sa jednokratno primenjenom supkutanom dozom pasireotida od 900 mikrograma kod ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega, blago, umereno ili teško oštećenje funkcije bubrega ili terminalni stadijum bubrežne bolesti (engl. *end stage renal disease*, ESRD) nisu imali značajan uticaj na ukupnu izloženost pasireotidu u plazmi.

Izloženost nevezanom obliku pasireotida u plazmi ($PIK_{inf,u}$) bila je povećana kod ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega (blago: 33%; umereno: 25%; teško: 99%; ESRD: 143%) u poređenju sa ispitanicima iz kontrolne grupe.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

U kliničkim ispitivanjima kod osoba sa oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* A, B i C), zabeležene su statistički značajne razlike kod ispitanika sa umerenim i teškim poremećajem funkcije jetre (*Child-Pugh* B i C). Kod ispitanika sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre, vrednost PIK_{inf} je bila povećana za 60% i 79%, vrednost C_{max} je bila povećana za 67% i 69% i CL/F je bio smanjen za 37% i 44%.

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Kod pacijenata sa Kušingovom bolesti, ustanovljeno je da su godine života kovarijanta u populacionoj farmakokinetičkoj analizi. Smanjen ukupni telesni klirens i povećana farmakokinetička izloženost je zabeležena sa povećanjem godina. U ispitivanju koje je obuhvatalo raspon godina od 18-73, vrednost PIK u stanju ravnoteže za dozni interval od 12 sati (PIK_{ss}) je predviđena u rasponu od 86% do 111% kod tipičnog pacijenta od 41 godinu. Ovo odstupanje je umereno i smatra se od manjeg značaja, uzimajući u obzir širok raspon godina u kome se dejstvo uočilo.

Podaci koji se odnose na pacijente sa Kušingovom bolesti koji su stariji od 65 godina su ograničeni, ali ne ukazuju na bilo kakve značajnije kliničke razlike u bezbednosti i efikasnosti u odnosu na mlađe pacijente.

Demografski podaci

Populacione farmakokinetičke analize sa lekom Signifor pokazuju da rasa i pol nemaju uticaj na farmakokinetičke parametre.

Kod pacijenata sa Kušingovom bolesti je zabeleženo da je telesna masa kovarijanta u populacionoj farmakokinetičkoj analizi. Za raspon telesne mase od 60 kg do 100 kg predviđeno smanjenje vrednosti PIK_{ss} sa povećanjem telesne mase je prosečno 27%, što se smatra umerenim i od manjeg kliničkog značaja.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Većina rezultata koji su dobijeni u ispitivanjima ponovljene toksičnosti su bili reverzibilni i pripisani farmakologiji pasireotida. Efekti iz pretkliničkih ispitivanja su se uočili samo pri izloženosti koja se smatrala dovoljno većom od maksimalne izloženosti kod ljudi, ukazujući na mali značaj za kliničku primenu.

Pasireotid se nije pokazao genotoksičan u *in vivo* i *in vitro* ispitivanjima.

Ispitivanja karcinogenosti koja su se sprovodila kod pacova i transgeničnih miševa nisu utvrdile bilo kakav karcinogeni potencijal.

Pasireotid nije uticao na plodnost pacova mužjaka, ali što je za očekivati iz farmakologije pasireotida, kod ženki se javljaju nepravilni ciklusi ili izostatak ciklusa, smanjen broj žutih tela ili mesta za implantaciju. Embriotoksičnost je zabeležena kod pacova i kunića pri dozama koje prouzrokuju maternalnu toksičnost, ali nije uočen teratogeni potencijal. U pre- i postnatalnom ispitivanju kod pacova, pasireotid nije imao uticaja na porođaj, ali je prouzrokovao blagu retardaciju u razvoju odvajanja ušne školjke i smanjenu telesnu masu potomaka.

Dostupni toksikološki podaci kod životinja su pokazali izlučivanje pasireotida u mleko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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

6.2. Inkompatibilnost

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

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.
Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

Jedna 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.

6.6. 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 vidite na kraju Uputstva za lek odeljak „Kako primeniti lek Signifor“.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

CLINRES FARMACIJA D.O.O. BEOGRAD
Beogradskog bataljona 4, Beograd – Čukarica

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole za lek:

Signifor, 0,6 mg, rastvor za injekciju,: 000039225 2024

Signifor, 0,9 mg, rastvor za injekciju: 000039292 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.11.2013.

Datum obnove dozvole: 14.10.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2024.