

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Signifor<sup>®</sup>, 0,6 mg/mL, rastvor za injekciju

Signifor<sup>®</sup>, 0,9 mg/mL, rastvor za injekciju

INN: pasireotid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*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).

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 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 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 supkutanom 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 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 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 4.8).

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<sub>1c</sub> i njegove stabilizacije, ali se isti nisu vratili na početne vrednosti (videti odeljak 4.8). 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<sub>1c</sub> [engl. *fasting plasma glucose/haemoglobin A1c*, FPG/HbA<sub>1c</sub>]) pre početka lečenja pasireotidom. Praćenje FPG/HbA<sub>1c</sub> 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 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<sub>1c</sub> 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 4.5).

Pacijenti sa Kušingovom bolešću sa slabom kontrolom glikemije (definisano kao vrednosti HbA<sub>1c</sub> >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 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 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 hipokortizmom (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 4.8). 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 T<sub>4</sub>, 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 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

Lek Signifor 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 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. amiodaron, 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 4.4).

##### *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 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 lečenja lekom Signifor.

##### Plodnost

Ispitivanja na pacovima su pokazala uticaj na reproduktivne parametre kod ženki (videti odeljak 5.3). Klinički značaj ovih efekata 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 vožnji ili rukovanju mašinama, ako im se za vreme lečenja lekom Signifor pojave umor, 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. 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, holelitijaza, 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 poređane 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
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>			Anemija
<b>Endokrini poremećaji</b>		Adrenalna insuficijencija	
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	Hiperglikemija, dijabetes melitus	Smanjen apetit, dijabetes melitus tip 2, poremećaj tolerancije glukoze	
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>		Glavobolja, vrtoglavica	
<b>Kardiološki poremećaji</b>		Sinusna bradikardija, produženje QT intervala	
<b>Vaskularni poremećaji</b>		Hipotenzija	
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Dijareja, abdominalni bol, mučnina	Povraćanje, bol u gornjem delu abdomena	
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	Holelitijaza	Holecistitis *, holestaza	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Alopecija, pruritus	
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>		Mijalgija, artralgija	
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Reakcije na mestu primene injekcije, zamor		

<b>Ispitivanja</b>	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 prijavljivan poremećaj rezultata laboratorijskih testovatrećeg stepena (kod 23,2% pacijenata) u fazi III ispitivanja kod pacijenata sa Kušingovom bolesti. Srednja vrednost porasta HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> ≥7%, koji su koristili antidijabetesnu terapiju pre randomizacije, obično su imali više srednje vrednosti promene koncentracije glukoze natašte i HbA<sub>1c</sub> u odnosu na druge pacijente. Zbog neželjenih reakcija hiperglikemije i dijabetes 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 4.4).

#### 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 4.4).

#### 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto: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 visoka učestalost dijareje.

U slučaju predoziranja, preporučuje se primena odgovarajućeg suportivnog lečenja, 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 cikloheksapeptid, analog somatostatina za injekcionu primenu. 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. Analozi somatostatina vezuju se za hsst sa različitim potencijalom (videti Tabelu 2). Pasireotid se sa visokim afinitetom veže za 4 od 5 hsst.

**Tabela 2 Afinitet vezivanja somatostatina (SRIF-14), pasireotida, oktreetida i lanreotida za pet podtipova humanih receptora za somatostatin (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 IC<sub>50</sub> –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 visoku 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 lečenja od 12 meseci kod pacijenata sa perzistentnom Kušingovom bolesti, rekurentnom Kušingovom bolesti ili kod *de novo* pacijenata kod kojih operativni zahvat nije indikovano 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 lečenja, pacijenti sa srednjim 24-satnim vrednostima UFC ≤ 2x ULN i ispod ili jednako sa njihovim početnim vrednostima su nastavili slepo lečenje (engl. *blinded treatment*) randomizovanim dozama do 6. meseca. Pacijenti koji nisu ispunili ove kriterijume nisu više slepo praćeni (engl. *unblinded*) i lečenje je kod njih nastavljeno 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 otvorenog lečenja (engl. *open-label treatment period*). Ako odgovor na lečenje nije postignut nakon 6 meseci ili ako se odgovor na lečenje nije održavao za vreme otvorenog lečenja, 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 lečenja.

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 lečenja 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, nivo serumskeg kortizola 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 starosti 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 lečenoj 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/24h za grupu koja je primila 0,6 mg dva puta dnevno i 782 nanomol/24h za grupu koja je primila 0,9 mg dva puta dnevno; normalni raspon 30-145 nanomol/24h).

### 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 nižim 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 lečenje bez obzira na povećanje titracije doze leka u 3. mesecu: potpuno kontrolisani (vrednost UFC  $\leq 1,0 \times$  ULN), delimično kontrolisani (vrednost UFC  $> 1,0 \times$  ULN, ali sa smanjenjem vrednosti UFC  $\geq 50\%$  u poređenju sa početnim stanjem) ili nekontrolisani (smanjenje vrednosti 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 lečenja, 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 pedijatrijskoj upotrebi).

## **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 biorasploživosti 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 malo 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 nizak klirens ( $CL/F \sim 6,7$  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. Analiza populacione farmakokinetike 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

Bubrežni 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 (ESRD) nisu imali značajan uticaj na ukupnu izloženost pasireotidu u plazmi. Izloženost nezavisanom obliku pasireotida u plazmi ( $AUC_{inf,u}$ ) 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 ( $\geq 65$ godina)

Kod pacijenata sa Kušingovom bolesti, ustanovljeno je da su godine života kovarijansa u populacionoj farmakokinetičkoj analizi. Smanjen ukupni telesni klirens i povećana farmakokinetička izloženost je zabeležena sa porastom godina. U ispitivanju koje je obuhvatalo raspon godina od 18-73, vrednost PIK u stanju ravnoteže za dozni interval od 12 sati (PIK<sub>ss</sub>) je predviđena u opsegu 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 kovarijansa u populacionoj farmakokinetičkoj analizi. Za raspon telesne mase od 60 kg do 100 kg predviđeno smanjenje vrednosti PIK<sub>ss</sub> 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

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja leka: upotrebiti odmah.

### 6.4. 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 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.

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.

### 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 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.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

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

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

Broj dozvole za lek:

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

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

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

Datum prve dozvole:

*Signifor, rastvor za injekciju, 0,6 mg/mL: 28.11.2013.*  
*Signifor, rastvor za injekciju, 0,9 mg/mL: 28.11.2013.*

Datum obnove dozvole:

*Signifor, rastvor za injekciju, 0,6 mg/mL: 24.04.2019.*  
*Signifor, rastvor za injekciju, 0,9 mg/mL: 24.04.2019.*

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2019.