

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Signifor[®], 20 mg, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju
Signifor[®], 40 mg, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju
Signifor[®], 60 mg, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju

INN: pasireotid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Signifor, 20 mg, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju:
Jedna bočica sadrži 20 mg pasireotida (u obliku pasireotid-pamoata).

Signifor, 40 mg prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju
Jedna bočica sadrži 40 mg pasireotida (u obliku pasireotid-pamoata).

Signifor, 60 mg prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju
Jedna bočica sadrži 60 mg pasireotida (u obliku pasireotid-pamoata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju (prašak za injekciju).

Prašak: svetlo žućkast do žućkast prašak.

Rastvarač: bistar, bezbojan rastvor do svetložute ili svetlosmeđe boje.

Izgled rekonstituisane suspenzije: mlečna i homogena suspenzija, svetlo žućkaste do žućkaste boje

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija akromegalije kod odraslih pacijenata kod kojih operativni zahvat nije moguć ili kod kojih je operativni zahvat bio neuspešan i koji nisu odgovarajuće kontrolisani terapijom drugim analogima somatostatina.

Terapija odraslih pacijenata sa Kušingovom bolešću kod kojih operativni zahvat nije opcija ili kod kojih je operativni zahvat bio neuspešan.

Jačina od 60 mg koristi se samo u terapiji akromegalije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Akromegalija

Preporučena početna doza za lečenje akromegalije je 40 mg pasireotida svake 4 nedelje.

Doza može da se poveća do maksimalno 60 mg kod pacijenata kod kojih koncentracije hormona rasta (engl. *growth hormone*, GH) i/ili insulinu-sličnog faktora rasta-1 (engl. *insulin like growth factor-1*, IGF-1) nisu u potpunosti pod kontrolom nakon 3 meseca terapije lekom Signifor pri dozi od 40 mg.

Zbrinjavanje suspektnih neželjenih reakcija ili prekomernog odgovora na terapiju (IGF-1 < donje granice normalne vrednosti) može da zahteva privremeno smanjenje doze leka Signifor. Doza se može smanjiti privremeno ili trajno.

Kušingova bolest

Preporučena početna doza u terapiji Kušingove bolesti je 10 mg pasireotida u vidu duboke intramuskularne injekcije, svake 4 nedelje.

Potrebno je proceniti kliničku korist kod pacijenta nakon prvog meseca terapije, a nakon toga periodično. Doza se može titrirati svakih 2 do 4 meseca na osnovu odgovora i podnošljivosti. Maksimalna doza leka Signifor kod Kušingove bolesti je 40 mg svake 4 nedelje. Ukoliko se ne utvrdi klinička korist kod pacijenta, potrebno je razmotriti obustavu terapije.

Saniranje suspektnih neželjenih reakcija ili prekomernog odgovora na terapiju (koncentracija kortizola < donje granice normalne vrednosti) može da zahteva smanjenje doze, privremeni prekid ili trajnu obustavu terapije lekom Signifor.

Prelazak sa supkutane na intramuskularnu formulaciju kod Kušingove bolesti

Nema dostupnih kliničkih podataka o prelasku sa supkutane na intramuskularnu formulaciju pasireotida. Ukoliko se zahteva takva promena, preporučena početna doza u terapiji Kušingove bolesti je 10 mg pasireotida u vidu duboke intramuskularne injekcije svake 4 nedelje. Potrebno je pratiti pacijenta, njegov odgovor i podnošljivost terapije kod pacijenta. Možda će biti potrebno dalje podešavanje doze.

Propuštena doza

Ukoliko se doza leka Signifor propusti, potrebno je što pre primeniti propuštenu injekciju. Sledeću dozu zatim treba planirati 4 nedelje nakon što je injekcija data, kako bi se uspostavio uobičajen raspored primene jedne doze svake 4 nedelje.

Posebne populacije

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 ovih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

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

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh A*).

Akromegalija: preporučena početna doza u terapiji akromegalije kod pacijenata sa umerenim oštećenjem jetre (*Child Pugh B*) je 20 mg svake 4 nedelje, i maksimalna preporučena doza kod ovih pacijenata je 40 mg svake 4 nedelje (videti odeljak 5.2).

Kušingova bolest: preporučena početna doza u terapiji Kušingove bolesti kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh B*) je 10 mg svake 4 nedelje, i maksimalna preporučena doza kod ovih pacijenata je 20 mg svake 4 nedelje (videti odeljak 5.2).

Lek Signifor se ne sme upotrebljavati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh C*) (videti odeljak 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nisu utvrđene bezbednost i efikasnost primene leka Signifor kod dece i adolescenata uzrasta od 0 do 18 godina. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Signifor se primenjuje kao duboka intramuskularna injekcija od strane obučenog zdravstvenog radnika. Suspenzija leka Signifor mora biti pripremljena neposredno pre primene.

Mesto primene svake sledeće intramuskularne injekcije treba da bude naizmenično levi i desni glutealni mišić.

Za uputstva o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak 6.6.

Pomoću leka Signifor, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju, nije moguće postići preporučenu početnu dozu za terapiju Kušingove bolesti, kod pacijenata kod kojih operativni zahvat nije opcija ili kod kojih je operativni zahvat bio neuspešan, s obzirom na to da lek Signifor, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju, jačine 10 mg, nije registrovan u Republici Srbiji.

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 lečenih pasireotidom. Hiperglikemija i ređe hipoglikemija, su uočene kod osoba koje su učestvovala u kliničkim ispitivanjima sa pasireotidom (videti odeljak 4.8).

Pacijenti kod kojih je došlo do razvoja hiperglikemije, uglavnom su reagovali na antidijabetesnu terapiju lekova. Smanjenje doze ili prekid lečenja pasireotidom zbog hiperglikemije nisu bili učestali u kliničkim istraživanjima sa pasireotidom.

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

Potrebno je proceniti glikemijski status (odnos koncentracija glukoza u plazmi natašte i hemoglobina A_{1c} [engl. *fasting plasma glucose/HbA_{1c}*, 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 koncentraciju glukoze u krvi i/ili procena koncentracije FPG treba da se radi nedeljno tokom prvih tri meseca i periodično posle toga, kako je klinički odgovarajuće, kao i tokom prvih četiri do šest nedelja nakon svakog povećanja doze. Dodatno, treba uraditi praćenje koncentracije FPG nakon 4 nedelje i koncentraciju 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, sledeći utvrđene smernice za lečenje hiperglikemije. Ukoliko nekontrolisana hiperglikemija postoji uprkos odgovarajućoj medicinskoj terapiji, dozu leka Signifor treba smanjiti ili obustaviti lečenje (videti odeljak 4.5).

Nakon stavljanja leka u promet zabeleženi su slučajevi ketoacidoze uz primenu leka Signifor kod pacijenata sa i bez šećerne bolesti u anamnezi. Pacijente sa znacima i simptomima koji ukazuju na tešku metaboličku acidozu potrebno je testirati na ketoacidozu bez obzira na to da li imaju šećernu bolest u anamnezi.

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

Testovi funkcije jetre

Kod pacijenata lečenih pasireotidom često se zapaža blagi, 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 lečenja pasireotidom primenjenim intramuskularno i nakon prve dve do tri nedelje lečenja, a zatim mesečno tokom tri meseca lečenja. Posle toga, funkciju jetre treba pratiti kada je klinički indikovano.

Kod pacijenta kod kojih dođe do povećanja vrednosti transaminaza 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 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 višim od 2x ULN. Posle prestanka lečenja pasireotidom, pacijente treba pratiti dok ne dođe do razrešenja navedenih stanja. Lečenje ne treba ponovno započinjati ukoliko se sumnja da su poremećaji funkcije jetre povezani sa pasireotidom.

Događaji povezani sa kardiovaskularnim sistemom

Pri primeni pasireotida zabeležena je bradikardija (videti odeljak 4.8). Preporučuje se pažljivo praćenje kod pacijenata sa srčanom bolešću 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 pektoris, neprekidna 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 primenjen u supkutanoj formulaciji produžava QT interval u EKG-u. Klinički značaj ovog produženja je nepoznat. U fazi III kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa akromegalijom nije uočena klinički značajna razlika u produžavanju QT intervala između primene pasireotida intramuskularno i analoga somatostatina koji su testirani kao aktivni komparatori. Svi QT-povezani događaji su bili prolazni i rešavali su se bez terapijskih intervencija.

Epizode *torsade de pointes* nisu zabeležene u kliničkim studijama sa pasireotidom.

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 ili 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 hipomagnezijemijom.

Preporučuje se napraviti početni EKG pregled pre početka terapije lekom Signifor. Praćenje uticaja na QTc interval se savetuje 21 dan nakon početka terapije i nakon toga kada je klinički indikovano. Neophodno je korigovati hipokalemiju i/ili hipomagnezijemiju pre primene leka Signifor i potrebno ih je periodično pratiti za vreme lečenja.

Hipokorticism

Supresija sekrecije ACTH (adrenokortikotropnog hormona) može da rezultuje hipokorticismom kod pacijenata lečenih lekom Signifor.

Zbog toga je neophodno da se pacijent prati i uputi na znakove i simptome koji su udruženi sa hipokorticismom (npr. slabost, umor, anoreksija, mučnina, povraćanje, hipotenzija, hiperkalijemija, hiponatrijemija, hipoglikemija). U slučaju zabeleženog hipokorticisma, možda će biti potrebna privremena supstituciona terapija egzogenim steroidima (glukokortikoidi) i/ili smanjenje doze ili prekid lečenja lekom Signifor. Brzo smanjenje koncentracije kortizola može biti povezano sa smanjenjem broja belih krvnih ćelija.

Žučna kesa i povezani događaji

Holelitijaza (žučni kamenci) je neželjena reakcija povezana sa primenom analoga somatostatina i često je zabeležena i u kliničkim ispitivanjima sa pasireotidom (videti odeljak 4.8). Nakon stavljanja leka u promet pojavili su se slučajevi holangitisa kod pacijenata koji su primenjivali lek Signifor, što je u najvećem broju slučajeva bilo prijavljeno kao komplikacija povezana sa žučnim kamencima. Zato 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 pacijenata lečenih lekom Signifor je u velikoj meri bez simptoma; simptomatske kamence treba tretirati u skladu sa kliničkom praksom.

Hormoni hipofize

S obzirom na to da farmakološka aktivnost pasireotida oponaša aktivnost somatostatina, ne može se isključiti inhibicija drugih hormona hipofize pored GH i/ili IGF-1 kod pacijenata sa akromegalijom i ACTH/kortizol kod pacijenata sa Kušingovom bolešću. Treba razmotriti praćenje funkcije hipofize (npr. TSH/slobodni T₄) pre i periodično za vreme lečenja lekom Signifor, prema kliničkoj potrebi.

Uticaj na plodnost kod žena

Kod pacijentkinja sa akromegalijom terapijske koristi smanjenja koncentracije hormona rasta (GH) i normalizacije koncentracije insulinu sličnog faktora rasta-1 (IGF-1) te smanjenje ili normalizacije koncentracija kortizola u serumu kod pacijentkinja sa Kušingovom bolešću može se očekivati da ponovo uspostave plodnost. Pacijentkinje u reproduktivnom periodu treba savetovati da tokom lečenja lekom Signifor, ukoliko je potrebno, koriste odgovarajuću kontracepciju (videti odeljak 4.6).

Poremećaji koagulacije

Pacijenti sa značajno produženim vrednostima protrombinskog vremena (PT) i parcijalnog tromboplastinskog vremena (PTT) ili pacijenti koji su primali antikoagulanse derivate kumarina ili derivate heparina su bili isključeni iz kliničkog ispitivanja sa pasireotidom jer nije utvrđena bezbednost kombinovane primene sa ovim antikoagulansima. Ukoliko se ne može izbeći istovremena primena antikoagulanasa derivata kumarina i derivata heparina sa intramuskularno primenjenim lekom Signifor, kod pacijenata treba redovno pratiti promene parametara koagulacije (PT i PTT) i u skladu sa tim prilagoditi dozu antikoagulanasa.

Oštećenje 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 dejstvo pasireotida

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 dejstvo drugih lekova

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, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon), određeni antihistaminici (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin), antimalarici (npr. hlorokvin, halofantrin, lumefantrin), određeni antimikotici (ketokonazol, osim u obliku šampona) (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji dovode do bradikardije

Kliničko praćenje srčane frekvence, 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 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 tokom kojih je pasireotid primenjen supkutanim putem su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Primena pasireotida se ne preporučuje tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom dobu, 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 nakon supkutane primene pasireotid izlučuje u majčino mleko (videti odeljak 5.3). Dojenje treba prekinuti za vreme lečenja lekom Signifor.

Plodnost

Ispitivanja na pacovima kod kojih je pasireotid primenjivan supkutanim putem 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. Pacijentima treba savetovati oprez prilikom upravljanja vozilom ili rukovanju mašinama, ako im se za vreme lečenja lekom Signifor pojave umor, vrtoglavica ili glavobolja.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil intramuskularno primenjenog pasireotida je u skladu sa bezbednosnim profilom klase analoga somatostatina, osim što je uočen veći stepen i učestalosti hiperglikemije kod intramuskularne primene pasireotida. Bezbednosni profil pasireotida koji se primenjuje intramuskularno je u velikoj meri sličan kod indikacija akromegalije i Kušingove bolesti.

Akromegalija

Kod akromegalije, procena bezbednosti je rađena kod 491 pacijenta koji su primali pasireotid (419 pacijenata je primilo pasireotid intramuskularno i 72 je primilo pasireotid supkutano) tokom I, II i III faze ispitivanja.

Najčešće neželjene reakcije (učestalost $\geq 1/10$) u objedinjenim podacima o bezbednosti u ispitivanjima III faze C2305 i C2402 su bile (po opadajućem redosledu): dijareja (najčešća u ispitivanju C2305), holelitijaza, hiperglikemija (najčešća u ispitivanju C2402) i diabetes melitus. Neželjene reakcije stepena 3 i 4 prema zajedničkom kriterijumu toksičnosti (engl. *Common Toxicity Criteria*, CTC) su uglavnom bile povezane sa hiperglikemijom.

Kušingova bolest

Kod Kušingove bolesti, procena bezbednosti intramuskularne formulacije je rađena kod 150 pacijenata koji su primali pasireotid tokom studije faze III G2304 (medijana trajanja izloženosti: 57 nedelja). Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1 za primanje početne doze od 10 mg ili 30 mg pasireotida, sa mogućnošću postepenog titriranja do maksimalne doze od 40 mg svakih 28 dana. U studiji faze III G2304, najčešće neželjene reakcije (učestalost $\geq 1/10$) su bile hiperglikemija, dijareja, holelitijaza i diabetes mellitus. Uočena je tendencija ka većoj učestalosti i težini neželjenih reakcija kod primene početne doze veće od 30 mg pasireotida, ali ovo nije bio slučaj kod svih neželjenih reakcija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije u tabeli 1 uključuju događaje koji su prijavljivani u pivotalnim kliničkim studijama sa intramuskularnom formulacijom kod pacijenata sa akromegalijom i Kušingovom bolešću. 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 $< 1/100$); nepoznato (ne može se proceniti iz dostupnih podataka).

Tabela 1 Neželjene reakcije za pasireotid koji se primenjuje intramuskularno prema preporučenim terminima za intramuskularnu primenu pasireotida

Klase sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Anemija		
Endokrini poremećaji		Adrenalna insuficijencija*		
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperglikemija, diabetes mellitus	Diabetes mellitus tip 2, poremećaj tolerancije glukoze,		Dijabetesna ketoacidoza

		zmanjen apetit		
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja, vrtoglavica		
Kardiološki poremećaji		Sinusna bradikardija*, produženje QT intervala		
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja, mučnina, abdominalni bol*	Nadutost abdomena, povraćanje		
Hepatobilijarni poremećaji	Holelitijaza	Holecistitis*, holestaza		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alopecija, svrab kože		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Umor*	Reakcija na mestu primene injekcije*		
Ispitivanja		Povećanje koncentracije glikoziliranog hemoglobina, povećana vrednost alanin aminotransferaze, povećana vrednost aspartat aminotransferaze, povećana vrednost gamaglutamil transferaze, povećana koncentracija glukoze u krvi, povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi, povećana vrednost lipaza	Povećane vrednosti amilaze, produženo protrombinskog vremena	

*Zajednički termini:

Adrenalna insuficijencija uključuje sledeće: adrenalna insuficijencija i smanjenje koncentracije niženje kortizola u krvi. Sinusna bradikardija uključuje: bradikardiju i sinusnu bradikardiju.

Abdominalni bol uključuje: abdominalni bol i abdominalni bol u gornjem delu.

Reakcija na mestu primene injekcije: bol na mestu primene injekcije, izraslinu na mestu primene injekcije, nelagodnost na mestu primene injekcije, stvaranje modrica na mestu primene injekcije, svrab na mestu primene injekcije, reakciju na mestu primene injekcije, preosetljivost na mestu primene injekcije i oticanje na mestu primene injekcije.

Holecistitis uključuje: akutni holecistitis i hronični holecistitis.

Umor uključuje umor i asteniju.

Opis izabranih neželjenih reakcija

Poremećaji metabolizma glukoze

Akromegalija

Kod pacijenata sa akromegalijom povećanje koncentracije glukoze natašte je bio najčešće prijavljen poremećaj laboratorijskih vrednosti stepena 3/4 u dva ispitivanja faze III. U ispitivanju C2305, povećane koncentracije glukoze natašte stepena 3 su bile prijavljene kod 9,7% odnosno 0,6% i stepena 4 kod 0,6%

odnosno 0% pacijenata sa akromegalijom lečenih pasireotidom primenjenim intramuskularno odnosno oktreatidom primenjenim intramuskularno. U ispitivanju C2402, povećane koncentracije glukoze natašte stepena 3 su bile prijavljene kod 14,3% odnosno 17,7% pacijenata sa akromegalijom lečenih sa 40 mg odnosno 60 mg pasireotida primenjenog intramuskularno i ni kod jednog pacijenta u grupi sa aktivnom kontrolom. Dva slučaja hitnih stanja povezanih sa hiperglikemijom (dijabetesna ketoacidoza i dijabetesna hiperglikemijska koma) prijavljena su nakon povećanja doze pasireotida na 60 mg kod pacijenata bez prethodne terapije lekovima; jedan kod pacijenta sa nelečenom hiperglikemijom i $HbA_{1c} > 8\%$ pre uvođenja pasireotida, a drugi kod pacijenta sa nelečenom hiperglikemijom i koncentracijom glukoze u plazmi natašte od 359 mg/dL. U oba ispitivanja, srednje vrednosti FPG a i HbA_{1c} dostignute su u toku prva tri meseca lečenja pasireotidom primenjenim intramuskularno. Kod pacijenata bez prethodne terapije lekovima (ispitivanje C2305), srednje apsolutno povećanje FPG i HbA_{1c} je bilo slično u većini vremenskih tačaka za sve pacijente lečene pasireotidom primenjenim intramuskularno bez obzira na početne vrednosti.

Stepen i učestalost hiperglikemije zabeležene u dve pivotalne studije bili su viši kod pacijenata sa akromegalijom koji su koristili lek Signifor intramuskularno u poređenju sa aktivnom kontrolom (oktreatid primenjen intramuskularno ili lanreotid primenjen dubokom supkutanom injekcijom). U objedinjenoj analizi dve pivotalne studije, ukupna učestalost neželjenih reakcija povezanih sa hiperglikemijom je bila 58,6% (svi stepeni) i 9,9% (zajednički kriterijum toksičnosti stepen 3 i 4) za lek Signifor primenjen intramuskularno u odnosu na 18% (svi stepeni) i 1,1 % (CTC stepen 3 i 4) za aktivnu kontrolu. U pivotalnoj studiji sa pacijentima koji su neodgovarajuće kontrolisani drugim analogima somatostatina, odnos pacijenata koji prethodno nisu lečeni antidijabeticima koji su zahtevali početak antidijabetesne terapije tokom studije je bio 17,5% u grupi sa lekom Signifor 40 mg i 16,1% u grupi sa lekom Signifor 60 mg u poređenju sa 1,5% u grupi sa aktivnom kontrolom. U pivotalnoj studiji sa pacijentima koji nisu prethodno lečeni, odnos pacijenata koji su zahtevali početak terapije antidijabeticima tokom studije je bio 36% u grupi sa lekom Signifor u odnosu na 4,4% u grupi sa aktivnom kontrolom.

Kušingova bolest

Kod pacijenata sa Kušingovom bolešću povećanje koncentracije glukoze natašte bilo je najčešće prijavljen poremećaj laboratorijskih vrednosti stepena 3 u studiji faze III G2304 (14,7% pacijenata); bez prijavljenih slučajeva stepena 4. Srednje vrednosti povećanja HbA_{1c} kod pacijenata sa normalnom glikemijom na početku studije bile su manje izražene u poređenju sa pacijentima koji su imali pred-dijabetes ili dijabetes. Uočeno je da su srednje vrednosti FPG uglavnom rasle tokom prvog meseca lečenja sa smanjenjem i stabilizacijom u narednim mesecima. Povećanja vrednosti FPG i HbA_{1c} su bila dozno-zavisna, generalno praćena smanjenjem nakon obustavljanja intramuskularne primene pasireotida, ali su ostajala iznad početnih vrednosti. Sveukupna učestalost neželjenih reakcija povezanih sa hiperglikemijom je bila 75,3% (svi stepeni) i 22,7% (zajednički kriterijum toksičnosti stepen 3). Neželjene reakcije hiperglikemije i diabetes mellitus su dovele do prekida studije kod 3 (2,0%) pacijenata (svi stepeni) i kod 4 (2,7%) pacijenata.

Povećanje koncentracije glukoze u plazmi natašte i vrednosti HbA_{1c} zabeležene tokom terapije pasireotidom primenjenim intramuskularno reverzibilni su nakon prekida lečenja.

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 kod primene leka Signifor. Ova neželjena dejstva su uglavnom bila niskog stepena, nisu zahtevala lečenje i poboljšavala su se sa nastavkom lečenja. Kod pacijenata sa akromegalijom, poremećaji gastrointestinalnog trakta su bili ređi kod neodgovarajuće kontrolisanih pacijenata u odnosu na pacijente bez prethodne terapije.

Reakcije na mestu primene injekcije

U III fazi ispitivanja, reakcije na mestu primene injekcije (tj. bol na mestu primene, nelagodnost na mestu primene) su uglavnom bile stepena ozbiljnosti 1 ili 2. Učestalost ovih događaja je bila viša u toku prva 3 meseca lečenja. U studijama sprovedenim kod pacijenata sa akromegalijom, događaji su bili uporedivi između pacijenata lečenih intramuskularno primenjenim pasireotidom i intramuskularno primenjenim

oktreotidom i bile su ređe kod neodgovarajuće kontrolisanih pacijenata u odnosu na pacijente bez prethodne terapije lekovima.

Produženje QT intervala

U kliničkom ispitivanju pacijenata sa akromegalijom C2305, razmera pacijenata sa novonastalim značajnim QT/QT_C intervalima bila je uporediva između grupa koje su primale pasireotid intramuskularno i oktreotid intramuskularno sve do ukrštanja, sa nekoliko značajnih prekomernih vrednosti. QTcF > 480 ms je prijavljena kod 3 pacijenta u grupi intramuskularno primenjenog pasireotida odnosno 2 pacijenta u grupi intramuskularno primenjenog oktreotida i produženje QTcF > 60 ms u odnosu na početnu vrednost je prijavljeno kod 2 odnosno 1 pacijenta u navedenim grupama. U ispitivanju C2402, jedina značajna prekomerna vrednost je bila QTcF vrednost > 480 ms kod jednog pacijenta u grupi koja je primala 40 mg pasireotida intramuskularno. U studiji G2304, koja je ispitivala primenu intramuskularnog pasireotida kod pacijenata sa Kušingovom bolesti, QTcF vrednost > 480 ms bila je prijavljena kod 2 pacijenta. Ni u jednom od pivotalnih ispitivanja nije bila zabeležena vrednost QTcF-a > 500 ms.

Enzimi jetre

Prilikom upotrebe analoga somatostatina, zabeleženi su prolazna povećanja vrednosti enzima jetre, koji je takođe uočen u kliničkim ispitivanjima kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata koji su dobijali pasireotid. Povećanje vrednosti je uglavnom bio asimptomatski, niskog stepena i reverzibilno sa nastavkom lečenja. Zabeleženo je nekoliko slučajeva istovremenog povećanja ALT više od 3 x gornje granice normalnih vrednosti i bilirubina više od 2 x gornje granice normalnih vrednosti kod primene supkutane formulacije, ali ne i kod pacijenata lečenih intramuskularno primenjenim pasireotidom. Svi slučajevi istovremenog povećanja su utvrđeni u okviru 10 dana od 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 uočena su asimptomatska povećanja vrednosti lipaze i amilaze. Povećanje 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 holeritijaze 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

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 i somatostatin-28 (takođe poznat kao faktor inhibicije oslobađanja somatotropina [engl. *somatotropin release inhibiting factor*, SRIF]) i drugi analozi somatostatina, pasireotid vrši svoju farmakološku aktivnost vezivanjem za receptore somatostatina. Kod ljudi je poznato 5 podtipova receptora za somatostatin: hsst1, 2, 3, 4 i 5. Pri normalnim fiziološkim stanjima ovi podtipovi receptora su prisutni u različitim tkivima. Analozi somatostatina vezuju se za hsst receptore sa različitim potencijalom (videti Tabelu 2). Pasireotid se sa velikim afinitetom vezuje za četiri od pet hsst.

Tabela 2 Afinitet vezivanja somatostatina (SRIF-14), pasireotida, oktreotida 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 (eng. *standard error of mean*) vrednosti IC₅₀ izražena u nanomol/L.

Farmakodinamsko dejstvo

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

In vitro studije su pokazale da kortikotropne tumorske ćelije pacijenata sa Kušingovom bolešću pokazuju visoku ekspresiju hsst5, dok druge podvrste receptora ili nisu ekspimirane ili su ekspimirane u manjem stepenu. Pasireotid vezuje i aktivira četiri od pet hsst, naročito hsst5, kod kortikotropnih ACTH produkujućih adenoma, što rezultira inhibicijom sekrecije ACTH.

Zbog svog širokog profila vezivanja za somatostatinske receptore, pasireotid ima potencijal da stimuliše i hsst2 i hsst5 podtipove receptora značajne za inhibiciju sekrecije GH i IGF-1 i zbog toga je efikasan u lečenju akromegalije.

Metabolizam glukoze

U randomizovanom dvostruko slepom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, razvoj hiperglikemije sa pasireotidom primenjenim supkutano u dozi od 0,6 i 0,9 mg dva puta dnevno bio je povezan sa značajnim smanjenjem izlučivanja insulina kao i inkretinskih hormona (tj. glukagonu sličan peptid-1 [GLP-1] i glukoza zavisni insulinotropni polipeptid [GIP]). Pasireotid nije uticao na osetljivost na insulin.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost pasireotida primenjenog intramuskularno pokazana je u fazi III dva multicentrična ispitivanja kod pacijenata sa akromegalijom i u jednoj multicentričnoj studiji faze III kod pacijenata sa Kušingovom bolešću.

Ispitivanje pacijenata sa akromegalijom C2402, pacijenti bez odgovarajuće kontrole

Ispitivanje C2402 je bilo multicentrično, randomizovano ispitivanje faze III sa tri paralelne grupe u kome je dvostruko slepo ispitivan pasireotid 40 mg i 60 mg primenjen intramuskularno u odnosu na otvoreno

ispitivanje u kome je primenjivan oktreotid 30 mg intramuskularno ili lanreotid 120 mg dubokom supkutanom injekcijom kod pacijenata sa neodgovarajućom kontrolom akromegalije. Ukupno 198 pacijenata je bilo randomizovano za primanje pasireotida 40 mg intramuskularno (n=65), pasireotida 60 mg intramuskularno (n=65) ili aktivne kontrole (n=68). Lečena su 192 pacijenta. Ukupno 181 pacijent je završio osnovnu fazu (24 nedelje) ispitivanja.

Pacijenti bez odgovarajuće kontrole u ispitivanju C2402 definisani su kao pacijenti sa srednjom koncentracijom GH na profilu od 5 tačaka tokom perioda od 2 sata $>2,5$ mikrogram/L i IGF-1 prilagođenim za pol i uzrast od $>1,3$ x ULN. Pacijenti su morali da budu lečeni najvećim indikovanim dozama oktreotida primenjenog intramuskularno (30 mg) ili lanreotida primenjenog dubokom supkutanom injekcijom (120 mg) najmanje 6 meseci pre randomizacije. Tri četvrtine pacijenata je prethodno bilo lečeno oktreotidom primenjenim intramuskularno, a četvrtina lanreotidom putem duboke supkutane injekcije. Gotovo polovina pacijenata je prethodno primala terapiju lekovima za akromegaliju koja nije uključivala analoge somatostatina. Dve trećine svih pacijenata prethodno je bilo podvrgnuto hirurškom zahvatu. Početna vrednost srednje GH bila je redom 17,6 mikrogram/L, 12,1 mikrogram/L i 9,5 mikrogram/L u grupama koje su primale 40 mg, 60 mg, odnosno aktivnu kontrolu. Srednje vrednosti IGF-1 na početku su bile 2,6; 2,8 odnosno 2,9 x ULN.

Primarni parametar efikasnosti je bilo poređenje udela pacijenata koji postignu biohemijsku kontrolu (definisano kao srednje vrednosti GH $<2,5$ mikrogram/L i normalizacija IGF-1 prilagođenog za pol i uzrast) u 24. nedelji uz pasireotid 40 mg ili 60 mg primenjen intramuskularno u odnosu na kontinuirano lečenje aktivnom kontrolom (oktreotid 30 mg primenjen intramuskularno ili duboka supkutana injekcija 120 mg lanreotida), odvojeno. U ispitivanju je postignut primarni parametar efikasnosti za obe doze pasireotida primenjenog intramuskularno. Udeo pacijenata koji su postigli biohemijsku kontrolu bio je 15,4% (p-vrednost = 0,0006) odnosno 20,0% (p-vrednost $<0,0001$) za pasireotid 40 mg odnosno 60 mg intramuskularno u 24. nedelji, u poređenju sa nula u grupi sa aktivnom kontrolom (Tabela 3).

Tabela 3. Ključni rezultati u 24. nedelji (studija C2402)

	Lek Signifor primenjen intramuskularno 40 mg N=65 n (%), p vrednost	Lek Signifor primenjen intramuskularno 60 mg N=65 n (%), p vrednost	Aktivna kontrola N=68 n (%)
GH $<2,5$ mikrogram/L i normalizovan IGF-1*	10 (15,4%), p=0,0006	13 (20,0%), p=0,0001	0 (0%)
Normalizacija IGF-1	16 (24,6%) p $<0,0001$	17 (26,2%) p $<0,0001$	0 (0%)
GH $<2,5$ mikrogram/L	23 (35,4%)	28 (43,1%)	9 (13,2%)

*Primarni parametar efikasnosti (pacijenti sa IGF-1 $<$ donje granice normalne vrednosti (engl. *lower limit of normal*, LLN) nisu posmatrani kao pacijenti sa odgovorom).

Kod pacijenata lečenih pasireotidom primenjenim intramuskularno kod kojih je praćeno smanjenje koncentracije GH i IGF-1, ove promene su se pojavile u toku prva 3 meseca lečenja i održale su se do 24. nedelje.

Udeo pacijenata sa smanjenjem ili bez promene volumena tumora hipofize u 24. nedelji je bio 81,0% odnosno 70,3% primenom pasireotida 40 mg odnosno 60 mg intramuskularno i 50,0% za aktivnu kontrolu. Dodatno, kod većeg udela pacijenata koji su primali pasireotid intramuskularno (18,5% za 40 mg i 10,8% za 60 mg) nego kod pacijenata na aktivnom komparatoru (1,5%) postignuto je smanjenje volumena tumora od najmanje 25%.

Kvalitet života povezan sa zdravljem meren upitnikom AcroQol ukazao je na statistički značajna poboljšanja u odnosu na početne vrednosti do 24. nedelje u rezultatima za fizičku komponentu, psihološku komponentu-izgled kao i globalnom rezultatu za grupu koja je primala 60 mg, i u rezultatu za fizičku komponentu u grupi

koja je primala 40 mg. Promene za grupu koja je primala oktreotid intramuskularno ili onu koja je primala lanreotid dubokom supkutanom injekcijom nisu bile statistički značajne. Poboľjšanja uočena do 24. nedelje između terapijskih grupa takođe nisu bila statistički značajna.

Ispitivanje pacijenata sa akromegalijom C2305, pacijenti bez prethodne terapije

Multicentrično, randomizovano, slepo ispitivanje faze III je bilo sprovedeno da bi se ocenila bezbednost i efikasnost pasireotida primenjenog intramuskularno u poređenju sa oktreotidom primenjenim intramuskularno kod pacijenata sa aktivnom akromegalijom koji ranije nisu primali terapiju. Ukupno 358 pacijenata je bilo randomizovano i lečeno. Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1 u jednu od dve terapijske grupe u svakoj od sledeće dve kategorije: 1) pacijenti koji su imali jednu ili više operacija hipofize, ali nisu primali terapiju lekovima ili 2) *de novo* pacijenti sa vidljivim adenomom hipofize na MRI koji su odbili operaciju hipofize ili za koje je operacija hipofize bila kontraindikovana.

Dve terapijske grupe su bile dobro uravnotežene na početku ispitivanja u smislu demografskih karakteristika, kao i karakteristika bolesti. 59,7% pacijenata u grupi koja je primala pasireotid intramuskularno i 56% u grupi koja je primala oktreotid intramuskularno su bili pacijenti bez prethodne operacije hipofize (*de novo*).

Početna doza je bila 40 mg za pasireotid primenjen intramuskularno i 20 mg za oktreotid primenjen intramuskularno. Povećanje doze radi efikasnosti je bilo dopušteno prema odluci istraživača nakon tri i šest meseci lečenja ako su biohemijski parametri pokazali srednju vrednost GH $\geq 2,5$ mikrogram/L i/ili IGF-1 >GGN (povezano sa uzrastom i polom). Najveća dopuštena doza bila je 60 mg za pasireotid primenjen intramuskularno i 30 mg za oktreotid primenjen intramuskularno.

Primarni parametar efikasnosti je bio procenat pacijenata sa smanjenjem srednje vrednosti GH na <2,5 mikrogram/L i normalizacijom IGF-1 do vrednosti u okviru granica normale (povezano sa uzrastom i polom) u 12. mesecu. Primarni parametar efikasnosti je bio postignut; procenat pacijenata koji su postigli biohemijsku kontrolu je bio 31,3% za pasireotid primenjen intramuskularno i 19,2% za oktreotid primenjen intramuskularno, čime je dokazan statistički značajan superioran rezultat u korist pasireotida primenjenog intramuskularno (p vrednost = 0,007) (Tabela 4).

Tabela 4 Ključni rezultati u 12. mesecu – ispitivanje faze III kod pacijenata sa akromegalijom

	Pasireotid primenjen intramuskularno n (%) N=176	Oktreotid primenjen intramuskularno n (%) N=182	p-vrednost
GH<2,5 mikrogram/L i normalizovanim IGF-1*	31,3%	19,2%	p=0,007
GH<2,5 mikrogram/L i IGF-1≤ULN	35,8%	20,9%	-
Normalizovan IGF-1	38,6%	23,6%	p=0,002
GH<2,5 mikrogram/L	48,3%	51,6%	p=0,536

* Primarni parametar efikasnosti (pacijenti sa IGF-1 < donje granice normalne vrednosti (LLN) nisu bili posmatrani kao pacijenti sa odgovorom).

ULN = gornja granica normalne vrednosti

Biohemijska kontrola je postignuta rano u ispitivanju (tj. 3. meseca) kod većeg procenta pacijenata u grupi sa pasireotidom primenjenim intramuskularno u odnosu na grupu sa oktreotidom primenjenim intramuskularno (30,1% i 21,4%), a održala se u svim naknadnim ocenjivanjima tokom osnovne faze.

U 12. mesecu smanjenje u volumenu tumora je bilo uporedivo između terapijskih grupa i kod pacijenata sa prethodnom operacijom hipofize ili bez nje. Procenat pacijenata sa smanjenjem volumena tumora većim od 20% u 12. mesecu je bio 80,8% za pasireotid primenjen intramuskularno i 77,4% za oktreotid primenjen intramuskularno.

Kvalitet života povezan sa zdravljem meren upitnikom AcroQol ukazao je na statistički značajna poboljšanja u rezultatima za fizičku komponentu, psihološku komponentu-izgled i u globalnom rezultatu u obe terapijske grupe u 12. mesecu. Srednja poboljšanja u odnosu na početne vrednosti su bila veća za pasireotid primenjen intramuskularno nego za oktreotid primenjen intramuskularno bez statističke značajnosti.

Faza produžetka

Na kraju osnovne faze, pacijenti koji su postigli biohemijsku kontrolu ili imali koristi od lečenja prema proceni istraživača mogli su da nastave lečenje u fazi produžetka ispitivanom terapijom na koju su inicijalno bili randomizovani.

Tokom faze produžetka, 74 pacijenta je nastavilo da prima pasireotid intramuskularno, a 46 pacijenata je nastavilo lečenje oktreotidom intramuskularno. U 25. mesecu, 48,6% pacijenata (36/74) u grupi koja je primala pasireotid intramuskularno i 45,7% (21/46) u grupi koja je primala oktreotid intramuskularno je postiglo biohemijsku kontrolu. Procenat pacijenata koji su imali srednje vrednosti GH <2,5 mikrogram/L i normalizaciju IGF-1 u isto vreme takođe je bio uporediv između dve terapijske grupe.

Tokom faze produžetka volumen tumora je nastavio da se smanjuje.

Faza ukrštene zamene

Na kraju osnovne faze, pacijentima koji nisu odgovarajuće odgovorili na početnu terapiju dozvoljeno je da promene terapiju. 81 pacijent je prešao sa oktreotida primenjenog intramuskularno na pasireotid primenjen intramuskularno, a 38 pacijenata je prešlo sa pasireotida primenjenog intramuskularno na oktreotid primenjen intramuskularno.

Dvanaest meseci nakon ukrštene zamene, procenat pacijenata koji su postigli biohemijsku kontrolu je bio 17,3% (14/81) za pasireotid primenjen intramuskularno i 0% (0/38) za oktreotid primenjen intramuskularno. Procenat pacijenata koji su postigli biohemijsku kontrolu, uključujući one pacijente sa IGF-1 < LLN je bio 25,9% u grupi koja je primala pasireotid intramuskularno i 0% u grupi koja je primala oktreotid intramuskularno.

Dalje smanjenje volumena tumora je bilo uočeno u 12. mesecu nakon ukrštene zamene za obe terapijske grupe i bilo je veće kod pacijenata koji su prešli na pasireotid primenjen intramuskularno (-24,7%) nego kod pacijenata koji su prešli na oktreotid primenjen intramuskularno (-17,9%).

Ispitivanje kod pacijenata sa Kušingovom bolešću G2304

Efikasnost i bezbednost pasireotida primenjenog intramuskularno procenjeni su u multicentričnom ispitivanju faze III tokom perioda lečenja od 12 meseca kod pacijenata sa Kušingovom bolešću sa perzistentnom ili rekurentnom bolešću ili kod *de novo* pacijenata kod kojih operativni zahvat nije indikovano ili koji su ga odbili. Kriterijum za uključivanje je podrazumevao da je srednja vrednost slobodnog kortizola u urinu (engl. *mean urinary free cortisol*, mUFC) na skriningu bila između 1,5 i 5 puta iznad gornjih granica normalnih vrednosti (ULN). Studija je uključila 150 pacijenata. Srednja starost je bila 35,8 godina, većina pacijenata je bila ženskog pola (78,8%). Većina pacijenata (82,0%) je prethodno podvrgnuta operaciji hipofize, srednja osnovna vrednost mUFC je bila 470 nanomola/24h (ULN: 166,5 nanomola/24h).

Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1 na primanje početne doze od 10 mg ili 30 mg pasireotida intramuskularno svake 4 nedelje. Nakon četiri meseca lečenja, pacijenti koji su imali mUFC $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ nastavili su da primaju zamaskiranu dozu na koju su bili randomizovani, a pacijentima koji su imali mUFC $> 1,5 \times \text{ULN}$, doze su bile povećane na zamaskirani način sa 10 mg na 30 mg, ili sa 30 mg na 40 mg, pod uslovom da nije bilo problema sa podnošenjem terapije. Dodatna prilagođavanja doze (do najviše 40 mg) bile su dozvoljene u 7. i 9. mesecu osnovne faze. Primarni parametar efikasnosti bio je udeo pacijenata u svakoj grupi koji su postigli srednju vrednost 24-časovnog nivoa UFC-a $\leq \text{ULN}$ nakon 7 meseci lečenja, bez obzira na prethodno povećanje doze. Sekundarni parametri efikasnosti uključivali su promene u odnosu na početnu vrednost: 24-časovnog UFC-a, ACTH-a u plazmi, koncentracija kortizola u serumu i kliničkih znakova i simptoma Kušingove bolesti. Sve analize su sprovedene na osnovu grupa randomizovanih prema dozi.

Rezultati

Ispitivanje je ispunilo svoj primarni cilj efikasnosti za obe dozne grupe (donja granica 95%-tnog CI za stepen odgovora svake terapijske grupe >15%). U 7. mesecu primarni parametar efikasnosti (odgovor mUFC) postiglo je 41,9% pacijenata randomizovanih na početnu dozu od 10 mg, i 40,8% pacijenata randomizovanih na početnu dozu od 30 mg. Udeo pacijenata koji su ili postigli mUFC \leq ULN ili su imali smanjenje mUFC-a u odnosu na početnu vrednost od najmanje 50%, bio je 50,0% u grupi koja je primala 10 mg, i 56,6% u grupi koja je primala 30 mg (Tabela 5).

U obe dozne grupe lek Signifor je doveo do smanjenja srednje vrednosti UFC-a nakon 1 meseca lečenja i to se održalo tokom vremena. Pokazano je i bilo i ukupno procentualno smanjenje u 7. i 12. mesecu u odnosu na početne vrednosti u pogledu srednjih i medijana vrednosti mUFC. Smanjenja koncentracija kortizola u serumu i ACTH-a u plazmi takođe su uočena u 7. i 12. mesecu za svaku od doznih grupa.

Table 5 Ključni rezultati - ispitivanje faze III kod pacijenata sa Kušingovom bolešću (intramuskularna formulacija)

	pasireotid 10 mg N=74	pasireotid 30 mg N=76
Procenat pacijenata sa:		
mUFC \leq ULN u 7. mesecu (95% CI) *	41,9 (30,5; 53,9)	40,8 (29,7; 52,7)
mUFC \leq ULN i bez prethodnog povećanja doze u 7. mesecu (95% CI)	28,4 (18,5; 40,1)	31,6 (21,4; 43,3)
mUFC \leq ULN ili smanjenje \geq 50% u odnosu na početnu vrednost u 7. mesecu (95% CI)	50,0 (38,1; 61,9)	56,6 (44,7; 67,9)
Medijana (min, max) % mUFC promena u odnosu na početnu vrednost u 7. mesecu	-47,9 (-94,2; 651,1)	-48,5 (-99,7; 181,7)
Medijana (min, max) % mUFC promena u odnosu na početnu vrednost u 12. mesecu	-52,5 (-96,9; 332,8)	-51,9 (-98,7; 422,3)

* Primarni parametar efikasnosti koristeći LOCF (engl. *last observation carried forward*)

mUFC: srednja vrednost slobodnog kortizola u urinu; ULN: gornje granice normalnih vrednosti; CI: interval pouzdanosti

Smanjenje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i telesne mase bili su uočeni u 7. mesecu u obe dozne grupe. Ukupno smanjenje ovih parametara obično su bila veća kod pacijenata koji su imali mUFC odgovor. Slični trendovi su uočeni u 12. mesecu.

U 7. mesecu, većina pacijenata je pokazala ili poboljšanje ili stabilnost u znacima Kušingove bolesti kao što su hirzutizam, strije, pojava modrica i jačina mišića. Crvenilo lica se poboljšalo kod 43,5% pacijenata (47/108), a više od jedne trećine pacijenata je pokazalo smanjenje u supraklavikalnom masnom tkivu (34,3%) i dorzalnom masnom tkivu (34,6%). Slični rezultati su uočeni u 12. mesecu.

Kvalitet života povezan sa zdravljem procenjen je merenjem ishoda specifičnih za bolest koje su pacijenti ocenjivali kroz upitnik *CushingQoL* i pomoću opšteg upitnika za merenje kvaliteta života (eng. *SF-12v2 General Health Survey*). Poboljšanja su zabeležena u obe dozne grupe prema upitniku *CushingQoL* i Sažetku mentalne komponente (MSC) upitnika SF-12v2 (eng. *Mental Component Summary*), ali ne i prema Sažetku psihičke komponente (PSC, eng. *Physical Component Summary*) upitnika SF-12v2.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove (EMA) izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja sa lekom Signifor u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa akromegalijom i pituitarnim gigantizmom, i kod hipofizno zavisne Kušingove bolesti, prekomernim stvaranjem hipofiznog ACTH i hipofizno zavisnim hiperadrenokorticismom (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj upotrebi).

5.2. Farmakokinetički podaci

Pasireotid za intramuskularnu primenu je formulisan u obliku mikrosfera za dugotrajno oslobađanje. Nakon jednokratne injekcije, koncentracija pasireotida u plazmi pokazuje početno naglo oslobađanje na dan primene injekcije, nakon čega sledi pad od 2. do 7. dana, a zatim sporo povećanje do maksimalne koncentracije oko 21. dana, zatim spora faza opadanja tokom narednih nedelja, istovremeno sa fazom terminalne degradacije polimernog matriksa farmaceutskog oblika.

Resorpcija

Relativna bioraspoloživost pasireotida primenjenog intramuskularno u odnosu na pasireotid primenjen supkutano je potpuna. Nisu rađena ispitivanja za procenu apsolutne bioraspoloživosti pasireotida kod ljudi.

Distribucija

Kod zdravih dobrovoljaca, pasireotid primenjen intramuskularno se obimno raspodeljuje, sa velikim prividnim volumenom distribucije ($V_z/F > 100$ L). Raspodela 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 (engl. *breast cancer resistance protein* - protein rezistencije karcinoma dojke) niti za inluksne transportere OCT1 (engl. *organic cation transporter 1* - organski katjon transporter 1), OATP (engl. *organic anion-transporting polypeptide* - organski anjonski polipeptidni transporter), 1B1, 1B3 ili 2B1. Pri terapijskim dozama pasireotid takođe ne inhibira UGT1A1, OATP1B1 ili 1B3, OAT1 ili OAT3, OCT1 ili OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 i BSEP.

Biotransformacija

Pasireotid je metabolički visoko stabilan i *in vitro* podaci pokazuju da pasireotid nije supstrat, inhibitor ili induktor 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 kod ljudi je pokazala da se $55,9 \pm 6,63\%$ radioaktivne doze pasireotida primenjenog supkutano izluči tokom prvih 10 dana nakon primene, uključujući $48,3 \pm 8,16\%$ radioaktivnosti u fecesu i $7,63 \pm 2,03\%$ u urinu.

Prividni klirens (CL/F) pasireotida primenjenog intramuskularno kod zdravih dobrovoljaca je prosečno 4,5-8,5 L/h. Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, procenjen CL/F je bio približno od 4,8 do 6,5 litara/h kod tipičnih pacijenata sa Kušingovom bolešću, i približno od 5,6 do 8,2 L/h kod tipičnih pacijenata sa akromegalijom.

Linearnost i vremenska zavisnost

Farmakokinetičko ravnotežno stanje pasireotida primenjenog intramuskularno se postiže nakon tri meseca. Nakon višestrukih mesečnih doza, pasireotid primenjen intramuskularno pokazuje okvirnu dozno-zavisnu farmakokinetičku izloženost u rasponu doza od 10 mg do 60 mg svake 4 nedelje.

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 subkutanom dozom pasireotida od 900 mikrograma kod ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega, blago, umereno ili teško oštećenje 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

Nisu sprovedena klinička ispitivanja sa pasireotidom primenjenim intramuskularno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. U kliničkom ispitivanju pojedinačne supkutane doze pasireotida kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre, zabeležene su statistički značajne razlike kod ispitanika sa umerenim i teškim oštećenjem jetre (*Child-Pugh B i C*). Kod ispitanika sa umerenim i teškim oštećenjem jetre, vrednost PIK_{inf} je bila povećana 60% odnosno 79%, vrednost C_{max} je bila povećana 67% odnosno 69% i vrednost CL/F je bila smanjena za 37% odnosno 44%.

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Uzrast nije značajna kovarijabla u farmakokinetičkoj populacionoj analizi pacijenata.

Demografski podaci

Populacione farmakokinetičke (FK) analize pasireotida primenjenog intramuskularno pokazuju da rasa nema uticaj na farmakokinetičke parametre. FK izloženosti je u blagoj korelaciji sa telesnom masom pacijenata koji prethodno nisu primali terapiju lekovima, ali ne u studiji sa neodgovarajuće kontrolisanim pacijentima. Pacijentkinje sa akromegalijom su imale veću izloženost od 32% odnosno 51% u poređenju sa pacijentima iz studije koji nisu ranije primali terapiju i neodgovarajuće kontrolisanim pacijentima, tim redosledom; te razlike u izloženosti nisu bile klinički značajne na osnovu podataka o efikasnosti i bezbednosti.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci o bezbednosti primene pasireotida primenjenog supkutano ne ukazuju na posebne rizike kod ljudi na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Dodatno, ispitivanja podnošljivosti i toksičnosti ponavljanih doza su sprovedena sa pasireotidom primenjenim intramuskularno. Većina rezultata koji su dobijeni u ispitivanjima ponavljane toksičnosti su bili reverzibilni i pripisani farmakologiji pasireotida. Efekti iz pretkliničkih ispitivanja su bili zapaženi samo pri izlaganjima koja su se smatrala dovoljno većim od maksimalnog izlaganja kod ljudi, ukazujući na mali značaj za kliničku primenu.

Pasireotid primenjen supkutanim putem nije uticao na fertilitet pacova mužjaka, ali što je za očekivati iz farmakologije pasireotida, kod ženki se javljaju nepravilni ciklusi ili izostanak 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

Pprašak za suspenziju za injekciju:

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

Poli (D,L-laktid-ko-glikolid) (50:50).

Rastvarač za suspenziju za injekciju:

Karmeloza-natrijum;

Manitol;

Poloksamer 188;

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 frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

Signifor, 20 mg, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju:

Prašak je u bočici od smeđkastog stakla zapremine 6 mL sa sivim čepom od gume (hlorbutil) i sivim *flip off* poklopcem od polipropilena.

Rastvarač je u bezbojnom staklenom injekcionom špricu zapremine 3 mL koji je zatvoren sa dva čepa sive boje od hlorbutil gume (prednji i onaj koji se naslanja na klip šprica).

Signifor, 40 mg, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju:

Prašak je u bočici od smeđkastog stakla zapremine 6 mL sa sivim čepom od gume (hlorbutil) i crvenim *flip off* poklopcem od polipropilena.

Rastvarač je u bezbojnom staklenom injekcionom špricu zapremine 3 mL koji je zatvoren sa dva čepa sive boje od hlorbutil gume (prednji i onaj koji se naslanja na klip šprica).

Signifor, 60 mg, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju:

Prašak je u bočici od smeđkastog stakla zapremine 6 mL sa sivim čepom od gume (hlorbutil) i narandžastim *flip off* poklopcem od polipropilena.

Rastvarač je u bezbojnom staklenom injekcionom špricu zapremine 3 mL koji je zatvoren sa dva čepa sive boje od hlorbutil gume (prednji i onaj koji se naslanja na klip šprica).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi intermedijerno pakovanje (jedan zaštitni plastični blister (nosač)) koje sadrži:

- jednu bočicu koja sadrži prašak i jedan napunjen injekcioni špric koji sadrži 2 mL rastvarača,
- jedan adapter za bočicu za rekonstituciju leka,
- jednu sigurnosnu injekcionu iglu (20 G x 1,5") (sa zaštitnim mehanizmom i poklopcem),
- Uputstvo za lek.

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

Postoje dva ključna koraka u rekonstituciji leka Signifor. **Ukoliko se ovi koraci ne prate može doći do neuspešne primene leka.**

- **Set za primenu injekcije mora da dostigne sobnu temperaturu.** Izvaditi set za primenu injekcije iz frižidera i ostaviti ga na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta pre rekonstitucije, ali ne duže od 24 sata.
- Nakon dodavanja rastvarača, **protresite blago bočicu** najmanje 30 sekundi **dok se ne dobije jednolična suspenzija.**

U pakovanju se nalaze:

- a. Jedna bočica koja sadrži prašak
- b. Jedan napunjeni injekcioni špric koji sadrži rastvarač
- c. Jedan adapter za bočicu za rekonstituciju leka

- d. Jedna igla za injekciju, sa zaštitnim mehanizmom (20 G x 1,5") (sa zaštitnim mehanizmom i poklopcem)

Postupite pažljivo prema u nastavku navedenim uputstvima da biste obezbedili pravilnu rekonstituciju leka Signifor, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju pre duboke intramuskularne injekcije.

Suspenzija leka Signifor mora da bude pripremljena neposredno pre primene.

Lek Signifor treba da daje samo obučeni zdravstveni radnik.

Da biste pripremili lek Signifor za duboku intramuskularnu injekciju pratite uputstva u nastavku:

1. Izvadite Signifor set za primenu injekcije iz frižidera. **OPREZ: Važno je da proces rekonstitucije započnete tek nakon što je set za primenu injekcije dostigao sobnu temperaturu. Ostavite set na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta pre rekonstitucije, ali ne duže od 24 sata.** Ako se ne upotrebi u roku od 24 sati, set za primenu injekcije se može vratiti u frižider.
2. Uklonite plastični poklopac sa bočice i očistite gumeni čep bočice alkoholnim tupferom.
3. Uklonite foliju kojom je pokriveno pakovanje adaptera za bočicu, ali **NEMOJTE** vaditi adapter iz njegovog pakovanja.
4. Držeći pakovanje adaptera za bočicu, postavite adapter za bočicu na vrh bočice i gurnite ga do kraja prema dole tako da nalegne na svoje mesto, što ćete znati kad čujete „klik“.
5. Uklonite pakovanje sa adapterom za bočicu podizanjem prema gore.
6. Uklonite zatvarač sa šprica napunjenog rastvaračem i **zavrtnjem pričvrstite** špric na adapter za bočicu.
7. Polako gurnite klip do kraja kako biste preneli sav rastvarač u bočicu.
8. **OPREZ:** Držite klip pritisnut i protresite bočicu **blago najmanje 30 sekundi** kako bi se prašak u potpunosti suspendovao. **Ponovo blago protresite još 30 sekundi ako se prašak nije u potpunosti suspendovao.**
9. Okrenite naopako špric i bočicu, **polako** povucite klip unazad i izvucite sav sadržaj iz bočice u špric.
10. Odvrnite špric sa adaptera za bočicu.
11. Zavrtnjem pričvrstite iglu za injekciju sa zaštitnim mehanizmom na špric.
12. Uklonite zaštitni poklopac ravno sa igle. Da biste izbegli taloženje možete lagano protresti špric kako bi suspenzija ostala jednolična. Lagano kucnite po špricu da uklonite vidljive mehuriće i izbacite ih iz šprica. Rekonstituisani lek Signifor je sada spreman da se **odmah** upotrebi.
13. Lek Signifor mora da se primeni samo dubokom intramuskularnom injekcijom. Pripremite mesto primene injekcije alkoholnim tupferom. Ubodite iglu do kraja u levi ili desni gluteus pod uglom od 90° u odnosu na kožu. Polako povucite klip kako biste proverili da niste probili krvni sud (ubodite u drugo mesto ako ste probili krvni sud). Polako pritiskajte klip dok se špric ne isprazni. Izvucite iglu sa mesta primene i aktivirajte štitnik.
14. Aktivirajte štitnik preko igle, na jedan od dva prikazana načina:
 - ili pritisnite pregibni deo štitnika na tvrdi površinu
 - ili prstom gurnite pregibni deo prema napredČućete „klik“ kao potvrdu pravilne aktivacije. Špric odmah odložite u kontejner za odlaganje oštih predmeta.

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 prve dozvole:

Signifor, 20 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 515-01-02306-21-001

Signifor, 40 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 515-01-02308-21-001

Signifor, 60 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 515-01-02309-21-001

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

Datum prve dozvole: 13.09.2016.

Datum obnove dozvole: 10.03.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2022.