

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Signifor 0,3 mg injeksjonsvæske, oppløsning
Signifor 0,6 mg injeksjonsvæske, oppløsning
Signifor 0,9 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Signifor 0,3 mg injeksjonsvæske, oppløsning

En ampulle på 1 ml inneholder 0,3 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

Signifor 0,6 mg injeksjonsvæske, oppløsning

En ampulle på 1 ml inneholder 0,3 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

Signifor 0,9 mg injeksjonsvæske, oppløsning

En ampulle på 1 ml inneholder 0,3 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av voksne pasienter med Cushings sykdom hvor operasjon ikke er et alternativ eller hvor operasjon ikke har vært vellykket.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt startdose er 0,6 mg pasireotid som subkutan injeksjon to ganger daglig.

Pasienter bør evalueres for klinisk nytte av Signifor-behandlingen to måneder etter oppstart. Pasienter som opplever signifikant reduksjon i nivået av fritt kortisol i urinen (UFC) bør fortsette behandlingen med Signifor så lenge fordelaktige effekter oppnås. En doseøkning til 0,9 mg kan vurderes basert på behandlingsrespons, hvis dosen på 0,6 mg var godt tolerert av pasienten. Hos pasienter som ikke har respondert på Signifor etter to måneder, bør seponering vurderes.

Ved mistenkte bivirkninger, når som helst i løpet av behandlingen, kan det være nødvendig med midlertidig dosereduksjon av Signifor. Dosereduksjon på 0,3 mg to ganger daglig foreslås.

Hvis en dose av Signifor glemmes, skal neste injeksjon administreres som planlagt. Dobbel dose må ikke tas som erstatning for en glemt dose.

Bytte fra intramuskulær til subkutan formulering

Det foreligger ingen kliniske data tilgjengelige på overgang fra den intramuskulære til den subkutane pasireotidformuleringen. Dersom et slikt bytte skulle være påkrevet, er det anbefalt å opprettholde et

intervall på minst 28 dager mellom den siste intramuskulære injeksjonen og den første subkutane injeksjonen, og å initiere de subkutane injeksjonene med en dose på 0,6 mg pasireotid to ganger daglig. Pasienten bør overvåkes for respons og toleranse, og videre dosejusteringer kan bli nødvendig.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Signifor hos barn og ungdom i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Data på bruk av Signifor hos pasienter som er eldre enn 65 år er begrenset, men det er ikke noe som tyder på at dosejustering er nødvendig for disse pasientene (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A). Den anbefalte startdosen for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) er 0,3 mg to ganger daglig (se pkt. 5.2). Maksimalt anbefalt dose for disse pasientene er 0,6 mg to ganger daglig. Signifor skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Administrasjonsmåte

Signifor skal administreres subkutant ved selvinjeksjon. Pasienten skal få instruksjoner fra legen eller annet helsepersonell om hvordan Signifor injiseres subkutant.

Bruk av det samme injeksjonsstedet for to påfølgende injeksjoner er ikke anbefalt. Steder som viser tegn til inflammasjon eller irritasjon bør unngås. Foretrukket injeksjonssted for subkutan injeksjon er øverst på lårene og magen (bortsett fra navlen og midjen).

For ytterligere detaljer vedrørende håndtering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Glukosemetabolisme

Endringer i blodglukosenivået er hyppig rapportert hos friske frivillige og pasienter behandlet med pasireotid. Hyperglykemi og, mindre hyppig, hypoglykemi er observert hos pasienter som har deltatt i kliniske studier med pasireotid (se pkt. 4.8).

Graden av hyperglykemi så ut til å være høyere hos pasienter med prediabetiske tilstander eller etablert diabetes mellitus. Under den pivotale studien økte nivået av HbA_{1c} signifikant og stabiliserte seg, men gikk ikke tilbake til baselinenivået (se pkt. 4.8). Hos pasienter behandlet med 0,9 mg to ganger daglig ble det rapportert om flere tilfeller av seponering og det var en høyere rapporteringsfrekvens av bivirkninger pga. hyperglykemi.

Utviklingen av hyperglykemi er trolig relatert til reduksjon i insulinsekresjon (spesielt i tiden etter gitt dose) og av inkretinhormoner (f.eks. glukagonlignende peptid 1 [GLP-1] og glukoseavhengig

insulinotropisk polypeptid [GIP]).

Glykemisk status (fastende plasmaglukose/hemoglobin A_{1c} [FPG/HbA_{1c}] bør undersøkes før oppstart av behandling med pasireotid. Monitorering av FPG/HbA_{1c} under behandlingen bør følge etablerte retningslinjer. Selvmonitorering av blodglukose og/eller FPG-vurderinger bør gjøres ukentlig i de første to til tre månedene og deretter regelmessig, alt etter hva som er klinisk nødvendig, i tillegg til i de første to til fire ukene etter enhver doseøkning. I tillegg bør monitorering av FPG 4 og HbA_{1c} utføres 3 måneder etter endt behandling.

Dersom en pasient som behandles med Signifor utvikler hyperglykemi anbefales oppstart eller justering av antidiabetisk behandling, som beskrevet i etablerte retningslinjer for behandling av hyperglykemi. Dersom ukontrollert hyperglykemi vedvarer til tross for nødvendig medisinsk behandling bør dosen med Signifor reduseres eller behandling med Signifor seponeres (se også pkt. 4.5).

Etter markedsføring har det vært tilfeller med ketoacidose med Signifor hos pasienter med og uten diabetes i anamnesen. Pasienter som får tegn og symptomer som stemmer overens med alvorlig metabolsk acidose, bør vurderes for ketoacidose uavhengig av diabeteshistorie.

Hos pasienter med dårlig glykemisk kontroll (definert som HbA_{1c}-verdier > 8 % under diabetesbehandling) bør kontroll og monitorering av diabetesen intensiveres før og under behandling med pasireotid.

Levertester

Lette, forbigående økninger i transaminaser er hyppig sett hos pasienter som behandles med pasireotid. Sjeldne tilfeller av samtidig økning i ALAT (alanin-aminotransferase) over 3 x øvre normalverdi (ULN) og bilirubin over 2 x ULN er også sett (se pkt. 4.8). Monitorering av leverfunksjon anbefales før oppstart av behandling med pasireotid og etter én, to, fire, åtte og tolv uker med behandling. Deretter bør leverfunksjonen monitoreres når det anses klinisk nødvendig.

Pasienter som utvikler forhøyede transaminasenivåer bør undersøkes med en ny leverfunksjonsmåling for å få bekreftet resultatet. Dersom resultatet bekreftes bør pasienten følges opp med hyppig monitorering av leverfunksjonen til verdiene vender tilbake til nivåene før behandling. Pasireotid-behandling bør seponeres dersom pasienten utvikler gulsott eller andre symptomer som tyder på klinisk signifikant leversvikt, dersom forhøyede verdier av ASAT (aspartat-aminotransferase) eller ALAT på 5 x ULN vedvarer eller dersom forhøyede ALAT- eller ASAT-verdier på over 3 x ULN oppstår samtidig som forhøyede bilirubin-verdier på 2 x ULN. Etter seponering av pasireotid-behandling bør pasienten monitoreres til resolusjon. Behandlingen skal ikke gjenopptas.

Kardiovaskulært relaterte hendelser

Bradykardi har blitt rapportert ved bruk av pasireotid (se pkt. 4.8). Nøye monitorering anbefales hos pasienter med hjertesykdom og/eller risikofaktorer for bradykardi, slik som tidligere klinisk signifikant bradykardi eller akutt hjerteinfarkt, høygradig hjerteblokk, kongestiv hjertesvikt (NYHA klasse III eller IV), ustabil angina, vedvarende ventrikulær takykardi, ventrikkelflimmer. Dosejustering av legemidler som betablokkere, kalsiumkanalblokkere eller legemidler som kontrollerer elektrolyttbalansen kan være nødvendig (se også pkt. 4.5).

Det har blitt vist at pasireotid forlenger QT-intervallet på EKG i to dedikerte studier med friske frivillige. Klinisk betydning av denne forlengelsen er ukjent.

I kliniske studier med pasienter med Cushings sykdom ble QTcF på > 500 msek observert hos to av 201 pasienter. Disse episodene var sporadiske, forekom kun én gang og ingen kliniske konsekvenser ble observert. Episoder med "torsade de pointes" ble ikke observert hverken i disse studiene eller i kliniske studier med andre pasientpopulasjoner.

Pasireotid bør brukes med forsiktighet og nytte/risiko-forholdet bør vurderes nøye hos pasienter som har betydelig risiko for å utvikle QT-forlengelse, for eksempel:

- ved medfødt forlenget QT-syndrom.
- ved ukontrollert eller signifikant hjertesykdom, inkludert nylig hjerteinfarkt, kongestiv hjertesvikt, ustabil angina eller klinisk signifikant bradykardi.
- ved bruk av antiarytmiske legemidler eller andre substanser som fører til QT-forlengelse (se pkt. 4.5).
- ved hypokalemi og/eller hypomagnesemi.

Monitorering for en effekt på QTc-intervallet og EKG bør utføres før oppstart av behandling med Signifor, en uke etter oppstart av behandling og deretter som klinisk indisert. Hypokalemi eller hypomagnesemi må korrigeres før Signifor administreres og bør monitoreres jevnlig under behandling.

Hypokortisolisme

Behandling med Signifor fører til rask suppresjon av sekresjon av ACTH (adrenokortikotropt hormon) hos pasienter med Cushings sykdom. Rask, fullstendig eller nesten fullstendig suppresjon av ACTH kan føre til reduksjon i sirkulerende kortisolnivå, og potensielt til forbigående hypokortisolisme/hypoadrenalisme.

Det er derfor nødvendig å overvåke og instruere pasienter med tegn og symptomer forbundet med hypokortisolisme (f.eks. svakhet, fatigue, anoreksi, kvalme, oppkast, hypotensjon, hyperkalemi, hyponatremi, hypoglykemi). Ved dokumentert hypokortisolisme kan midlertidig eksogen substitusjonsbehandling med steroider (glukokortikoider) og/eller dosereduksjon eller seponering av behandling med Signifor være nødvendig.

Galleblære- og relaterte bivirkninger

Kolelitiasis (gallestein) er en bivirkning som er kjent fra langtidsbruk av somatostatinanaloger og har blitt hyppig rapportert i kliniske studier med pasireotid (se pkt. 4.8). Etter markedsføring har det vært tilfeller av kolangitt hos pasienter som tar Signifor. I de fleste tilfeller ble dette rapportert som en komplikasjon som følge av gallesteiner. Ultralydscanning av galleblæren før og ved 6- til 12-måneders intervaller under behandling med Signifor er derfor anbefalt. Tilstedeværelse av gallestein hos pasienter behandlet med Signifor er vanligvis asymptomatisk, men steiner som gir symptomer bør behandles i henhold til klinisk praksis.

Hypofysehormoner

Fordi den farmakologiske aktiviteten til pasireotid ligner aktiviteten til somatostatin, kan ikke hemming av andre hypofysehormoner enn ACTH utelukkes. Monitorering av hypofysefunksjonen (f.eks. TSH/fritt T₄, GH/IGF-1) før og periodevis under behandling med Signifor bør derfor vurderes, alt etter hva som er klinisk hensiktsmessig.

Effekt på kvinnelig fertilitet

De terapeutiske fordelene av en reduksjon eller normalisering av kortisolnivåer i serum kan potensielt gjenopprette fertiliteten hos kvinnelige pasienter med Cushings sykdom. Kvinnelige pasienter i fertil alder skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med Signifor (se pkt. 4.6).

Nedsatt nyrefunksjon

Signifor bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom på grunn av økt eksponering av ubundet legemiddel (se pkt. 5.2).

Innhold av natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Forventede farmakokinetiske interaksjoner som påvirker pasireotid

Effekten av P-gp-hemmeren verapamil på farmakokinetikken til subkutan pasireotid ble testet i en legemiddel-legemiddel-interaksjonsstudie hos friske frivillige. Ingen endring i farmakokinetikken (hastighet eller grad av eksponering) ble observert.

Forventede farmakokinetiske interaksjoner som påvirker andre legemidler

Pasireotid kan redusere den relative biotilgjengeligheten til ciklosporin. Ved samtidig administrering av pasireotid og ciklosporin kan en dosejustering av ciklosporin være nødvendig for å opprettholde terapeutisk nivå.

Forventede farmakodynamiske interaksjoner

Legemidler som forlenger QT-intervallet

Pasireotid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som samtidig får legemidler som forlenger QT-intervallet, slik som antiarytmika klasse Ia (f.eks. kinidin, prokainamid, disopyramid), antiarytmika klasse III (f.eks. amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), enkelte antibakterielle midler (intravenøs erytromycin, pentamidininjeksjon, klaritromycin, moksifloksacin), visse antipsykotika (f.eks. klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon), visse antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin), antimalariamidler (f.eks. klorokin, halofantrin, lumefantrin), enkelte soppmidler (ketokonazol, bortsett fra i shampoo) (se også pkt. 4.4).

Legemidler mot bradykardi

Klinisk overvåking av puls, spesielt i begynnelsen av behandlingen, anbefales hos pasienter som får pasireotid samtidig med legemidler mot bradykardi, slik som betablokkere (f.eks. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), acetylkolinesterasehemmere (f.eks. rivastigmin, fysostigmin), visse kalsiumkanalblokkere (f.eks. verapamil, diltiazem, bepridil), visse antiarytmika (se også pkt. 4.4).

Insulin og antidiabetiske legemidler

Dosejustering (reduksjon eller økning) av insulin og antidiabetiske legemidler (f.eks. metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid) kan være nødvendig når de gis samtidig med pasireotid (se også pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger en begrenset mengde data fra bruk av pasireotid hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Pasireotid er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ukjent om pasireotid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra rotter har vist at pasireotid skilles ut i melk (se pkt. 5.3). Amming skal opphøre ved behandling med Signifor.

Fertilitet

Studier på rotter har vist effekter på reproduktive parametre hos hunnrotter (se pkt. 5.3). Den kliniske relevansen av disse effektene hos mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Signifor kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør oppfordres til å utvise varsomhet når de kjører bil eller bruker maskiner i tilfelle de opplever fatigue, svimmelhet eller hodepine under behandling med Signifor.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Totalt 201 pasienter med Cushings sykdom fikk Signifor i fase II- og III-studier. Sikkerhetsprofilen til Signifor tilsvarte profilen til andre somatostatinanaloger, bortsett fra forekomsten av hypokortisolisme og grad av hyperglykemi.

Data oppgitt nedenfor viser eksponering for Signifor hos 162 pasienter med Cushings sykdom i fase III-studien. Ved studiestart ble pasientene randomisert til å få doser på enten 0,6 mg eller 0,9 mg Signifor to ganger daglig. Pasientenes gjennomsnittsalder var ca. 40 år og hovedandelen av pasientene (77,8 %) var kvinner. De fleste (83,3 %) pasientene hadde vedvarende eller tilbakevendende Cushings sykdom, og noen få (≤ 5 %) i begge behandlingsgruppene hadde gjennomgått strålebehandling av hypofysen. Median eksponering for behandlingen opp til "cut-off date" for primære effekt- og sikkerhetsanalyser var 10,37 måneder (0,03-37,8), hvor 66,0 % av pasientene hadde vært eksponert i minst seks måneder.

Bivirkninger av Grad 1 og 2 ble rapportert hos 57,4 % av pasientene. Bivirkninger av Grad 3 ble observert hos 35,8 % av pasientene og Grad 4 hos 2,5 % av pasientene. Bivirkninger av Grad 3 og 4 var for det meste relatert til hyperglykemi. De vanligste bivirkningene (forekomst ≥ 10 %) var diaré, kvalme, magesmerter, kolelitiasis, reaksjoner på injeksjonsstedet, hyperglykemi, diabetes mellitus, fatigue og økt glykosylert hemoglobin.

Bivirkninger i tabellformat

Bivirkninger rapportert inntil "cut-off date" for analysen er presentert i Tabell 1. Bivirkningene er oppført i henhold til MedDRA terminologi etter organklasser. Innenfor hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkninger i fase III-studier og fra erfaring etter markedsføring hos pasienter med Cushings sykdom

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi	
Endokrine sykdommer		Adrenal insuffisiens		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperglykemi, diabetes mellitus	Redusert appetitt, type 2 diabetes mellitus, svekket glukosetoleranse		Diabetisk ketoacidose
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, svimmelhet		
Hjertesykdommer		Sinusbradykardi, QT-forlengelse		
Karsykdommer		Hypotensjon		
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, magesmerter, kvalme	Oppkast, smerter i øvre abdomen		
Sykdommer i lever og galleveier	Kolelittiasis	Kolecystitt*, kolestase		
Hud- og underhuds-sykdommer		Alopesi, pruritus		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi, artralgi		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet, fatigue			
Undersøkelser	Økt glykosylert hemoglobin	Økt gamma-glutamyltransferase, økt alanin-aminotransferase, økt aspartat-aminotransferase, økt lipase, økt blodglukose, økt blodamylase, forlenget protrombintid		

*Kolecystitt omfatter akutt kolecystitt

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Forstyrret glukosemetabolisme

Forhøyet glukose var det hyppigst rapporterte unormale laboratoriefunnet av Grad 3 (23,2 % av pasientene) i fase III-studien med pasienter med Cushings sykdom. Gjennomsnittlig HbA_{1c}-økning var mindre uttalt hos pasienter med normal glykemi (n=62 totalt) ved studiestart (dvs. 5,29 % og 5,22 % ved baseline og 6,50 % og 6,75 % ved 6. måned for gruppen som fikk doser på henholdsvis 0,6 og 0,9 mg to ganger daglig) i forhold til pre-diabetiske pasienter (dvs. n=38 totalt; 5,77 % og 5,71 % ved baseline og 7,45 % og 7,13 % ved 6. måned) eller diabetespasienter (dvs. n=54 totalt; 6,50 % og 6,42 % ved baseline og 7,45 % og 7,13 % ved 6. måned). Gjennomsnittlig fastende plasmaglukosenivåer økte vanligvis i løpet av de første månedene med behandling, men i de påfølgende månedene ble det observert reduksjoner og stabilisering. Fastende plasmaglukose og HbA_{1c}-verdier minket generelt i løpet av de første 28 dagene etter seponering av pasireotid, men lå

fremdeles over baseline-verdier. Langtids oppfølgingsdata er ikke tilgjengelige. Det var tendens til at pasienter med baseline $HbA_{1c} \geq 7\%$ eller de som tok antidiabetiske legemidler før randomisering hadde høyere gjennomsnittlig endring i plasmaglukose og HbA_{1c} i forhold til andre pasienter. Bivirkninger som hyperglykemi og diabetes mellitus førte til avslutning av studien hos henholdsvis 5 (3,1 %) og 4 (2,5 %) pasienter. Ett tilfelle av ketose og ett tilfelle av ketoacidose er rapportert etter bruk av Signifor i forbindelse med ”compassionate use”.

Det anbefales å monitorere glukosenivået hos pasienter behandlet med Signifor (se pkt. 4.4).

Gastrointestinale sykdommer

Gastrointestinale sykdommer er hyppig rapportert med Signifor. Disse reaksjonene har vanligvis vært milde, ikke krevd intervensjon og har blitt bedre ved fortsatt behandling.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet ble rapportert hos 13,6 % av pasientene rekruttert til fase III-studien av Cushings sykdom. Reaksjoner på injeksjonsstedet ble også rapportert i kliniske studier av andre populasjoner. De hyppigst rapporterte reaksjonene var lokale smerter, erytem, hematom, blødning og pruritus. Disse reaksjonene forsvant spontant og krevde ingen intervensjon.

Leverenzzymer

Forbigående forhøyede nivåer av leverenzzymer har blitt rapportert ved bruk av somatostatinanaloger og ble også observert hos pasienter som fikk pasireotid i kliniske studier. Økningene var for det meste asymptomatiske, av mild grad, og reversible ved fortsatt behandling. Sjeldne tilfeller av samtidig økning av ALAT til over 3 x ULN og bilirubin høyere enn 2 x ULN er sett. Alle tilfeller av samtidig økning ble identifisert innen 10 dager etter oppstart av behandling med Signifor. Pasientene restituerte uten klinisk sekvele og leverfunksjonstestene gikk tilbake til baselinenivå etter seponering av behandling.

Det anbefales å monitorere leverenzzymer før og under behandling med Signifor (se pkt. 4.4), dersom det er klinisk nødvendig.

Pankreaseenzzymer

Asymptomatiske forhøyede nivåer av lipase og amylase ble observert hos pasienter som fikk pasireotid i kliniske studier. Økningene var for det meste av lett grad og reversible når behandlingen fortsatte. Pankreatitt er imidlertid en potensiell bivirkning forbundet med bruk av somatostatinanaloger på grunn av forbindelsen mellom kolelitiasis og akutt pankreatitt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Doser opptil 2,1 mg to ganger daglig er rapportert brukt hos friske frivillige. Bivirkningen diaré ble observert med høy forekomst.

Ved overdose anbefales det at nødvendig støttende behandling initieres, basert på pasientens kliniske status, inntil symptomene opphører.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyse-, hypothalamushormoner og analoger, somatostatin og

analoger, ATC-kode: H01CB05

Virkningsmekanisme

Pasireotid er en ny injiserbar somatostatinanalog som er et cykloheksapeptid. Som de naturlige peptidhormonene somatostatin-14 og somatostatin-28 (også kjent som somatotropinfrigjørende hemmende faktor [SRIF]) og andre somatostatinanaloger utøver pasireotid sin farmakologiske aktivitet via binding til somatostatinreseptorer. Fem humane somatostatinreseptorsubtyper er kjent: hsst1, 2, 3, 4 og 5. Disse reseptorsubtypene uttrykkes i ulike vev under normale fysiologiske forhold. Somatostatinanaloger bindes til hsst-reseptorer med ulik affinitet (se Tabell 2). Pasireotid bindes med høy affinitet til fire eller fem hssts.

Tabell 2 Bindingsaffinitet for somatostatin (SRIF-14), pasireotid, oktreotid og lanreotid til de fem humane somatostatin-reseptorsubtypene (hsst1-5)

Forbindelse	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

Resultatene er gjennomsnitt±SEM av IC₅₀-verdier uttrykt som nmol/l.

Farmakodynamiske effekter

Somatostatinreseptorer er uttrykt i mange vev, spesielt i nevroendokrine tumorer hvor hormoner utskilles i høy grad, inkludert ACTH ved Cushings sykdom.

In vitro-studier har vist at kortikotrope tumorceller fra pasienter med Cushings sykdom viser høy ekspresjon av hsst5, mens de andre reseptorsubtypene enten ikke uttrykkes eller uttrykkes i mindre grad. Pasireotid binder og aktiverer fire av de fem hssts, spesielt hsst5, hos kortikotroper av ACTH-produserende adenom, som fører til hemming av ACTH-sekresjon.

Klinisk effekt og sikkerhet

En fase III, multisenter, randomisert studie ble utført for å evaluere sikkerhet og effekt av ulike doseringsnivåer av Signifor over en tolv måneders behandlingsperiode hos pasienter med Cushings sykdom med vedvarende eller tilbakevendende sykdom eller *de novo*-pasienter hvor operasjon ikke var indisert eller som avslo operasjon.

Studien rekrutterte 162 pasienter med en baseline UFC > 1,5xULN som ble randomisert i forholdet 1:1 til en subkutan dose på enten 0,6 mg eller 0,9 mg Signifor to ganger daglig. Etter tre måneder med behandling fortsatte pasienter som hadde en gjennomsnittlig 24 timers UFC ≤ 2 x ULN og under eller lik deres baselineverdi, med blindet behandling ved randomisert dose inntil 6. måned. Pasienter som ikke møtte disse kriteriene ble avblindet og dosen ble økt med 0,3 mg to ganger daglig. Etter de første 6 månedene i studien gikk pasientene inn i ytterligere 6 måneders åpen behandlingsperiode. Dersom respons ikke ble oppnådd ved 6. måned eller dersom responsen ikke ble opprettholdt under den åpne behandlingsperioden kunne dosen økes med 0,3 mg to ganger daglig. Dosen kunne til enhver tid reduseres med 0,3 mg to ganger daglig dersom den ikke ble tålt.

Det primære effektendepunktet var andel pasienter i hver arm som oppnådde normalisering av døgngjennomsnittet for UFC-nivåer (UFC ≤ ULN) etter 6 måneders behandling og som ikke trengte doseøkning (relativ til randomiseringsdosen) under denne perioden. Sekundære endepunkter var blant annet endringer i forhold til baseline ved: 24 timers UFC, plasma ACTH, kortisolnivå i serum, og kliniske tegn og symptomer på Cushings sykdom. Alle analysene ble utført basert på randomiserte doseringsgrupper.

Ved baseline var det en god demografisk balanse mellom de to randomiserte doseringsgruppene, som også var i overensstemmelse med sykdommens epidemiologi. Gjennomsnittsalderen var ca. 40 år og hovedandelen av pasientene (77,8 %) var kvinner. De fleste pasientene (83,3 %) hadde vedvarende eller tilbakevendende Cushings sykdom og noen få (≤ 5 %) i hver behandlingsgruppe hadde tidligere gjennomgått strålebehandling av hypofysen.

Ved baseline var det balanse mellom de to randomiserte doseringsgruppene, bortsett fra uttalte forskjeller i gjennomsnittsverdien ved baseline for 24 timers UFC (1156 nmol/24 timer for gruppen som fikk 0,6 mg to ganger daglig og 782 nmol/24 timer for gruppen som fikk 0,9 mg to ganger daglig; normalområde 30-145 nmol/24 t).

Resultater

Ved måned 6 var normalisering av gjennomsnittlige UFC-nivåer observert hos 14,6 % (95 % KI 7,0-22,3) og 26,3 % (95 % KI 16,6-35,9) av pasientene randomisert til henholdsvis 0,6 mg og 0,9 mg pasireotid to ganger daglig. Studien oppfylte det primære effektmålet for gruppen som fikk 0,9 mg to ganger daglig, da den nedre grensen for 95 % KI er høyere enn den tidligere spesifiserte grensen på 15 %. Responsen for dosearmen på 0,9 mg så ut til å være høyere for pasienter med lav gjennomsnittlig UFC ved baseline. Responsområdet ved 12. måned var sammenlignbart med 6. måned, med 13,4 % og 25,0 % i gruppene som fikk henholdsvis 0,6 mg og 0,9 mg to ganger daglig.

En støttende effektanalyse ble utført hvor pasienter ble ytterligere klassifisert i 3 responskategorier uavhengig av opptitrering ved 3. måned: Fullt kontrollert (UFC $\leq 1,0 \times$ ULN), delvis kontrollert (UFC $> 1,0 \times$ ULN, men med en reduksjon i UFC ≥ 50 % sammenlignet med baseline) eller ukontrollert (reduksjon i UFC < 50 %). Den totale andelen pasienter med enten full eller delvis gjennomsnittlig UFC-kontroll ved 6. måned var henholdsvis 34 % og 41 % av de randomiserte pasientene på dosene 0,6 mg og 0,9 mg. Pasienter som er ukontrollerte ved både 1.-og 2. måned vil sannsynligvis (90 %) også være ukontrollerte ved 6.-og 12. måned.

I begge doseringsgruppene førte Signifor til en reduksjon i gjennomsnittlig UFC etter 1 måneds behandling som ble opprettholdt over tid.

Det ble også vist nedgang i total prosentandel av endringer i gjennomsnittlige og mediane UFC-nivåer ved 6.-og 12. måned sammenlignet med baseline-verdier (se Tabell 3). Reduksjoner i plasma ACTH-nivåer ble også observert ved hvert tidspunkt for hver doseringsgruppe.

Tabell 3 Prosentvise endringer i gjennomsnittlige og mediane UFC-verdier per randomiserte doseringsgruppe ved måned 6 og måned 12 sammenlignet med baseline-verdier

		Pasireotid 0,6 mg to ganger daglig % endring (n)	Pasireotid 0,9 mg to ganger daglig % endring (n)
Gjennomsnittlig endring i UFC (% fra baseline)	6. måned	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	12. måned	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Median endring i UFC (% fra baseline)	6. måned	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	12. måned	-67,6 (37)	-62,4 (35)

* Omfatter én pasient med signifikant avvikende resultater, som hadde en prosentvis endring fra baseline på +542,2 %.

Det ble observert reduksjon i sittende systolisk og diastolisk blodtrykk, kroppsmasseindeks (BMI) og total kolesterol i begge doseringsgruppene ved 6. måned. Total reduksjon i disse parametrene ble sett hos pasienter med fullstendig og delvis gjennomsnittlig UFC-kontroll, men det var en tendens til større reduksjoner hos pasienter med normalisert UFC. Lignende tendenser ble observert ved måned 12.

Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Signifor i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved hypofyseavhengig Cushings sykdom, overproduksjon av ACTH i hypofysen og hypofyseavhengig hyperadrenokortisisme (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hos friske frivillige absorberes pasireotid raskt, og den høyeste plasmakonsentrasjonen nås innen 0,25-0,5 t. $C_{\max}$ og AUC er omtrent doseproporsjonale etter administrasjon av enkeltdose og flere doser.

Ingen studier har blitt utført for å vurdere biotilgjengeligheten av pasireotid hos mennesker.

Distribusjon

Hos friske frivillige er pasireotid omfattende distribuert med stort tilsynelatende distribusjonsvolum ($V_z/F > 100$ liter). Distribusjon mellom blodceller og plasma er konsentrasjonsuavhengig og viser at pasireotid primært er lokalisert i plasma (91 %). Proteinbinding i plasma er moderat (88 %) og uavhengig av konsentrasjon.

Basert på *in vitro*-data ser pasireotid ut til å være substrat for transportpumpen P-gp (P-glykoprotein). Basert på *in vitro*-data er ikke pasireotid et substrat for transportpumpen BCRP (brystkreftresistens protein) eller for influks-transportørene OCT1 (organisk kationtransportør 1), OATP (organisk aniontransporterende polypeptid) 1B1, 1B3 eller 2B1. Ved terapeutiske dosenivåer er pasireotid heller ikke en hemmer av UGT1A1, OATP, 1B1 eller 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 og BSEP.

Biotransformasjon

Pasireotid er metabolsk svært stabilt og *in vitro*-data viser at pasireotid ikke er et substrat, en hemmer eller en induser av noen hovedenzymer av CYP450. Hos friske frivillige er pasireotid hovedsakelig funnet i uforandret form i plasma, urin og feces.

Eliminasjon

Pasireotid elimineres hovedsakelig via hepatisk clearance (ekskresjon via galle), og i mindre grad via nyrene. I en human ADME-studie var $55,9 \pm 6,63$ % av den radioaktive dosen gjenfunnet i løpet av de første 10 dagene etter administrasjon, inkludert $48,3 \pm 8,16$ % av radioaktiviteten i feces og $7,63 \pm 2,03$ % i urin.

Pasireotid viser lav clearance ($CL/F \sim 7,6$ liter/t hos friske frivillige og $\sim 3,8$ liter/t hos pasienter med Cushings sykdom). Basert på akkumuleringsforholdet ifølge AUC så var den beregnede effektive halveringstiden ($t_{1/2\text{eff}}$) hos friske frivillige omtrent 12 timer.

Linearitet og tidsavhengighet

Hos pasienter med Cushings sykdom viser pasireotid lineær og tidsuavhengig farmakokinetikk i doseringsområdet 0,3 mg til 1,2 mg to ganger daglig. Farmakokinetiske populasjonsanalyser, basert på $C_{\max}$ og AUC, antyder at 90 % av steady state nås etter henholdsvis ca. 1,5 og 15 døgn hos pasienter med Cushings sykdom.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Det er ikke utført studier med pediatriske pasienter.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Renal clearance spiller en mindre rolle i elimineringen av pasireotid hos mennesker. I en klinisk studie fikk pasienter med nedsatt nyrefunksjon en enkel subkutan dose med 900 µg pasireotid administrert. Nedsatt nyrefunksjon av mild, moderat, alvorlig grad eller terminal nyresvikt (ESRD) påvirket ikke signifikant total pasireotid plasma eksponering. Ubundet plasma pasireotid eksponering ($AUC_{inf,u}$) ble økt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (mild: 33 %, moderate : 25 %, alvorlig: 99 %, ESRD: 143 %) sammenlignet med kontrollpersoner.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

I en klinisk studie på personer med nedsatt nyrefunksjon (Child-Pugh A, B og C), ble det funnet statistisk signifikante forskjeller hos personer med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B og C). Hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon var AUC_{inf} økt med henholdsvis 60 % og 79 %, C_{max} var økt med henholdsvis 67 % og 69 %, mens CL/F var redusert med henholdsvis 37 % og 44 %.

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Den farmakokinetiske analysen har vist at alder er et kovariat hos pasienter med Cushings sykdom. Redusert total clearance og økt farmakokinetisk eksponering er sett med økende alder. I det studerte aldersområdet, 18-73 år, er området under kurven ved steady state i et doseringsintervall på 12 timer (AUC_{ss}) antatt å variere fra 86 % til 111 % av AUC_{ss} for en typisk pasient på 41 år. Denne variasjonen er moderat og anses å være av mindre betydning, tatt i betraktning det brede aldersområdet hvor effekt observeres.

Det er begrensede data på pasienter med Cushings sykdom som er eldre enn 65 år, men de indikerer ingen klinisk signifikante forskjeller angående sikkerhet og effekt i forhold til yngre pasienter.

Demografi

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av Signifor antyder at etnisk tilhørighet og kjønn ikke påvirker farmakokinetikkparametrene.

Den farmakokinetiske analysen har vist at kroppsvekt er et kovariat hos pasienter med Cushings sykdom. I området 60-100 kg antas reduksjonen i AUC_{ss} å være på ca. 27 % med økende vekt. Dette betraktes som moderat og av mindre betydning.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske sikkerhetsdata indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet. De fleste funnene sett ved toksisitetsstudier med gjentatt dosering, var reversible og skyldes farmakologien til pasireotid. Effekter i prekliniske studier var kun sett ved en eksponering som i tilstrekkelig grad overskrider maksimal human eksponering. Dette indikerer liten relevans for klinisk bruk.

Pasireotid var ikke gentoksisk i *in vitro*- og *in vivo*-assays.

Karsinogenitetsstudier utført på rotter og transgene mus viste ikke karsinogent potensial.

Pasireotid påvirket ikke fertiliteten hos hannrotter. Som forventet ut ifra pasireotids farmakologi hadde hunnrotter unormale sykluser eller asyklisitet og redusert antall corpus luteum og implantasjonssteder. Embryotoksisitet ble sett hos rotter og kaniner ved doser som ga toksisitet hos moren, men det ble ikke avdekket noe teratogent potensial. I de pre- og postnatale studiene på rotter hadde ikke pasireotid noen innvirkning på fødselsrier og fødsel, men medførte en liten forsinkelse i utviklingen av det ytre øret

(separasjon) og redusert kroppsvekt hos avkommet.

Tilgjengelige toksikologiske data fra dyr har vist at pasireotid utskilles i melk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Vinsyre
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I fargeløs glassampulle med brekkpunkt ("one point cut") som inneholder 1 ml oppløsning.

Hver ampulle er pakket i et pappbrett som er plassert i en ytterkartong.

Pakninger som inneholder 6 ampuller eller multipakninger som inneholder 18 (3 x 6), 30 (5 x 6) eller 60 (10 x 6) ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Signifor injeksjonsvæske, oppløsning, skal være fri for synlige partikler, klar og fargeløs. Ikke bruk Signifor dersom oppløsningen ikke er klar eller inneholder partikler.

For instruksjoner om hvordan du bruker Signifor, se bakerst i pakningsvedlegget under avsnittet "Hvordan du injiserer Signifor".

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Signifor 0,3 mg injeksjonsvæske, oppløsning
EU/1/12/753/001-004

Signifor 0,6 mg injeksjonsvæske, oppløsning
EU/1/12/753/005-008

Signifor 0,9 mg injeksjonsvæske, oppløsning
EU/1/12/753/009-0012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. april 2012

Dato for siste fornyelse: 18. november 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Signifor 10 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
Signifor 20 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
Signifor 30 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
Signifor 40 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
Signifor 60 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Signifor 10 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
Ett hetteglass inneholder 10 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

Signifor 20 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
Ett hetteglass inneholder 20 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

Signifor 30 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
Ett hetteglass inneholder 30 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

Signifor 40 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
Ett hetteglass inneholder 40 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

Signifor 60 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
Ett hetteglass inneholder 60 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon (pulver til injeksjonsvæske).

Pulver: svakt gulaktig til gult pulver.

Væske: klar, fargeløs til svakt gul eller litt brun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av voksne pasienter med akromegali hvor operasjon ikke er et alternativ eller ikke har vært kurativ og som er tilstrekkelig kontrollert ved behandling med en annen somatostatinanalog.

Behandling av voksne pasienter med Cushings sykdom hvor operasjon ikke er et alternativ eller hvor operasjon ikke har vært tilstrekkelig.

Styrken 60 mg skal kun brukes for behandling av akromegali.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Akromegali

Anbefalt startdose for behandling av akromegali er 40 mg pasireotid hver 4. uke.

Dosen kan økes til maksimalt 60 mg for pasienter hvor verdiene med veksthormon (GH) og/eller insulinliknende vekstfaktor-1 (IGF-1) ikke er tilfredstillende kontrollert etter 3 måneders behandling med Signifor 40 mg.

Ved mistenkte bivirkninger eller over-respons på behandlingen (IGF-1 < nedre normalgrense) kan det være nødvendig med midlertidig dosereduksjon av Signifor. Dosen kan reduseres enten midlertidig eller permanent.

Cushings sykdom

Anbefalt startdose for behandling av Cushings sykdom er 10 mg pasireotid som dyp intramuskulær injeksjon hver 4. uke.

Klinisk nytte for pasienten bør vurderes etter den første måneden og periodisk etter dette. Dosen kan titreres hver 2. til 4. måned basert på respons og toleranse. Den maksimale dosen av Signifor for Cushings sykdom er 40 mg hver 4. uke. Dersom det ikke observeres klinisk nytte, bør seponering vurderes.

Ved mistenkte bivirkninger eller over-respons på behandlingen (kortisonnivåer < nedre normalgrense) kan det være nødvendig med dosereduksjon, avbrudd eller seponering av Signifor.

Bytte fra subkutan til intramuskulær formulering i Cushings sykdom

Det foreligger ingen kliniske data tilgjengelige på overgang fra den subkutane til den intramuskulære pasireotidformuleringen. Dersom et slikt bytte skulle være påkrevet, er den anbefalte startdosen for behandling av Cushings sykdom 10 mg med pasireotid satt som dyp intramuskulær injeksjon hver 4. uke. Pasienten bør overvåkes for respons og toleranse, og videre dosejusteringer kan bli nødvendig.

Utelatt dose

Hvis en dose av Signifor glemmes skal den utelatte injeksjonen administreres så snart som mulig. Neste dose bør da planlegges 4 uker etter at injeksjonen er administrert for å gjenoppta en dose hver 4. uke etter normal doseringsplan.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Data på bruk av Signifor hos pasienter som er eldre enn 65 år er begrenset, men det er ikke noe som tyder på at dosejustering er nødvendig for disse pasientene (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A).

Akromegali: den anbefalte startdosen for akromegalipasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) er 20 mg hver 4. uke og maksimalt anbefalt dose for disse pasientene 40 mg hver 4. uke (se pkt. 5.2).

Cushings sykdom: den anbefalte startdosen for pasienter med Cushings sykdom som har moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) er 10 mg hver 4. uke, og maksimalt anbefalt dose for disse pasientene er 20 mg hver 4. uke (se pkt. 5.2).

Signifor skal ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Signifor hos barn og ungdom i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Signifor skal administreres ved dyp intramuskulær injeksjon av opplært helsepersonell. Signifor suspensjon skal kun tilberedes umiddelbart før administrering.

Administrasjonsstedet for gjentatte intramuskulære injeksjoner bør varieres mellom den venstre og høyre setemuskelen.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Glukosemetabolisme

Endringer i blodglukosenivået er hyppig rapportert hos friske frivillige og pasienter behandlet med pasireotid. Hyperglykemi og, mindre hyppig, hypoglykemi er observert hos pasienter som har deltatt i kliniske studier med pasireotid (se pkt. 4.8).

Hos pasienter som utviklet hyperglykemi så tilstanden generelt ut til å respondere på antidiabetisk behandling. Dosereduksjoner eller seponering av behandlingen med pasireotid på grunn av hyperglykemi forekom sjelden i kliniske studier med pasireotid.

Utviklingen av hyperglykemi er trolig relatert til reduksjon i insulinsekresjon og av inkretinhormoner (f.eks. glukagonlignende peptid 1 [GLP-1] og glukoseavhengig insulinotropisk polypeptid [GIP]).

Glykemisk status (fastende plasmaglukose/hemoglobin A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) bør undersøkes før oppstart av behandling med pasireotid. Monitorering av FPG/HbA_{1c} under behandlingen bør følge etablerte retningslinjer. Selvmonitorering av blodglukose og/eller FPG-vurderinger bør gjøres ukentlig i de første tre månedene og deretter regelmessig, alt etter hva som er klinisk nødvendig, i tillegg til i de første fire til seks ukene etter enhver doseøkning. I tillegg bør monitorering av FPG 4 og HbA_{1c} utføres 3 måneder etter endt behandling.

Dersom en pasient som behandles med Signifor utvikler hyperglykemi anbefales oppstart eller justering av antidiabetisk behandling, som beskrevet i etablerte retningslinjer for behandling av hyperglykemi. Dersom ukontrollert hyperglykemi vedvarer til tross for nødvendig medisinsk behandling bør dosen med Signifor reduseres eller behandling med Signifor seponeres (se også pkt. 4.5).

Etter markedsføring har det vært tilfeller med ketoacidose med Signifor hos pasienter med og uten diabetes i anamnesen. Pasienter som får tegn og symptomer som stemmer overens med alvorlig metabolsk acidose, bør vurderes for ketoacidose uavhengig av diabeteshistorie.

Hos pasienter med dårlig glykemisk kontroll (definert som HbA_{1c}-verdier > 8 % under diabetesbehandling) bør kontroll og monitorering av diabetesen intensiveres før og under behandling med pasireotid.

Levertester

Lette, forbigående økninger i transaminaser er hyppig sett hos pasienter som behandles med pasireotid. Sjeldne tilfeller av samtidig økning i ALAT (alanin-aminotransferase) over 3 x øvre

normalverdi (ULN) og bilirubin over 2 x ULN er også sett (se pkt. 4.8). Monitorering av leverfunksjon anbefales før oppstart av behandling med pasireotid til intramuskulær bruk og etter de første to til tre ukene, deretter månedlig i tre måneder under behandling. Deretter bør leverfunksjonen monitoreres når det anses klinisk nødvendig.

Pasienter som utvikler forhøyede transaminasenivåer bør overvåkes hyppig til verdiene vender tilbake til nivåene før behandling. Pasireotidbehandling bør seponeres dersom pasienten utvikler gulsott eller andre symptomer som tyder på klinisk signifikant leversvikt, dersom forhøyede verdier av ASAT (aspartat-aminotransferase) eller ALAT på 5 x ULN vedvarer eller dersom forhøyede ALAT- eller ASAT-verdier på over 3 x ULN oppstår samtidig som forhøyede bilirubin-verdier på 2 x ULN. Etter seponering av pasireotidbehandling bør pasienten monitoreres til resolusjon. Behandlingen skal ikke gjenopptas hvis man mistenker at leverfunksjonforstyrrelsene er relatert til pasireotid.

Kardiovaskulært relaterte hendelser

Bradykardi har blitt rapportert ved bruk av pasireotid (se pkt. 4.8). Nøye monitorering anbefales hos pasienter med hjertesykdom og/eller risikofaktorer for bradykardi, slik som tidligere klinisk signifikant bradykardi eller akutt hjerteinfarkt, høygradig hjerteblokk, kongestiv hjertesvikt (NYHA klasse III eller IV), ustabil angina, vedvarende ventrikulær takykardi, ventrikkelflimmer. Dosejustering av legemidler som betablokkere, kalsiumkanalblokkere eller legemidler som kontrollerer elektrolyttbalansen kan være nødvendig (se også pkt. 4.5).

Det har blitt vist at pasireotid forlenger QT-intervallet på EKG i to dedikerte studier med friske frivillige utført med subkutan formulering. Klinisk betydning av denne forlengelsen er ukjent. Kliniske fase III studier med akromegalipasienter viste ingen klinisk relevante forskjeller ved hendelser med QT-forlengelser mellom pasireotid gitt intramuskulært og de somatostatinanalogene som ble testet som aktiv komparator. Alle QT-relaterte hendelser var forbigående og forsvant uten terapeutisk intervensjon.

Episoder med "torsade de pointes" ble ikke observert i noen kliniske studier med pasireotid.

Pasireotid bør brukes med forsiktighet og nytte/risiko-forholdet bør vurderes nøye hos pasienter som har betydelig risiko for å utvikle QT-forlengelse, for eksempel:

- ved medfødt forlenget QT-syndrom.
- ved ukontrollert eller signifikant hjertesykdom, inkludert nylig hjerteinfarkt, kongestiv hjertesvikt, ustabil angina eller klinisk signifikant bradykardi.
- ved bruk av antiarytmiske legemidler eller andre substanser som fører til QT-forlengelse (se pkt. 4.5).
- ved hypokalemi og/eller hypomagnesemi.

Baseline EKG anbefales før oppstart av behandling med Signifor. Overvåkning for en effekt på QTc-intervallet anbefales 21 dager etter behandlingsstart og deretter som klinisk indisert. Hypokalemi eller hypomagnesemi må korrigeres før Signifor administreres og bør monitoreres jevnlig under behandling.

Hypokortisolisme

Suppresjon av sekresjon av ACTH (adrenokortikotropt hormon) kan resultere i hypokortisolisme hos pasienter som behandles med Signifor. Det er derfor nødvendig å overvåke og instruere pasienter med tegn og symptomer forbundet med hypokortisolisme (f.eks. svakhet, fatigue, anoreksi, kvalme, oppkast, hypotensjon, hyperkalemi, hyponatremi, hypoglykemi). Ved dokumentert hypokortisolisme kan midlertidig eksogen substitusjonsbehandling med steroider (glukokortikoider) og/eller dosereduksjon eller seponering av behandling med Signifor være nødvendig. Raske reduksjoner i kortisolnivåer kan være forbundet med reduksjoner i antall hvite blodceller.

Galleblære- og relaterte bivirkninger

Kolelithiasis (gallestein) er en bivirkning som er kjent fra bruk av somatostatinanaloger og har blitt hyppig rapportert i kliniske studier med pasireotid (se pkt. 4.8). Etter markedsføring har det vært tilfeller av kolangitt hos pasienter som tar Signifor. I de fleste tilfeller ble dette rapportert som en komplikasjon som følge av gallesteiner. Ultralydscanning av galleblæren før og ved 6- til 12-måneders intervaller under behandling med Signifor er derfor anbefalt. Tilstedeværelse av gallestein hos pasienter behandlet med Signifor er vanligvis asymptomatisk, men steiner som gir symptomer bør behandles i henhold til klinisk praksis.

Hypofysehormoner

Fordi den farmakologiske aktiviteten til pasireotid ligner aktiviteten til somatostatin, kan ikke hemming av andre hypofysehormoner enn GH og/eller IGF-1 hos akromegalipasienter og ACTH/kortisol hos pasienter med Cushings sykdom utelukkes. Monitorering av hypofysefunksjonen (f.eks. TSH/fritt T₄) før og periodevis under behandling med Signifor bør derfor vurderes, alt etter hva som er klinisk hensiktsmessig.

Effekt på kvinnelig fertilitet

De terapeutiske fordelene ved en reduksjon av veksthormon (GH)-verdiene, og normalisering av konsentrasjonen av insulinlignende vekstfaktor-1 (IGF-1) hos kvinnelige pasienter med akromegali og en reduksjon eller normalisering av serum kortisolnivåer hos kvinnelige pasienter med Cushings sykdom kan potensielt føre til at de blir fertile igjen. Kvinnelige pasienter i fertil alder bør anbefales å bruke sikker prevensjon hvis nødvendig under behandling med Signifor (se pkt. 4.6).

Koagulasjonsabnormaliteter

Pasienter med betydelig økt protrombintid (PT) og partiell tromboplastintid (PTT)-verdier eller pasienter som får antikoagulerende kumarinderivater eller heparinderivater ble ekskludert fra kliniske studier med pasireotid da sikkerheten av kombinasjonen med slike antikoagulanter ikke er klarlagt. Hvis samtidig bruk av antikoagulerende kumarinderivater eller heparinderivater med Signifor til intramuskulær bruk ikke kan unngås, bør pasienten overvåkes jevnlig for endringer i koagulasjonsparametrene (PT og PTT) og antikoagulantidosen justeres tilsvarende.

Nedsatt nyrefunksjon

Signifor bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom på grunn av økt eksponering av ubundet legemiddel (se pkt. 5.2).

Innhold av natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Forventede farmakokinetiske interaksjoner som påvirker pasireotid

Effekten av P-gp-hemmeren verapamil på farmakokinetikken til subkutan pasireotid ble testet i en legemiddel-legemiddel-interaksjonsstudie hos friske frivillige. Ingen endring i farmakokinetikken (hastighet eller grad av eksponering) ble observert.

Forventede farmakokinetiske interaksjoner som påvirker andre legemidler

Pasireotid kan redusere den relative biotilgjengeligheten til ciklosporin. Ved samtidig administrering av pasireotid og ciklosporin kan en dosejustering av ciklosporin være nødvendig for å opprettholde

terapeutisk nivå.

Forventede farmakodynamiske interaksjoner

Legemidler som forlenger QT-intervallet

Pasireotid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som samtidig får legemidler som forlenger QT-intervallet, slik som antiarytmika klasse Ia (f.eks. kinidin, prokainamid, disopyramid), antiarytmika klasse III (f.eks. amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), enkelte antibakterielle midler (intravenøs erytromycin, pentamidininjeksjon, klaritromycin, moksifloksacin), visse antipsykotika (f.eks. klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon), visse antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin), antimalariamidler (f.eks. klorokin, halofantrin, lumefantrin), enkelte soppmidler (ketokonazol, bortsett fra i shampoo) (se også pkt. 4.4).

Legemidler mot bradykardi

Klinisk overvåking av puls, spesielt i begynnelsen av behandlingen, anbefales hos pasienter som får pasireotid samtidig med legemidler mot bradykardi, slik som betablokkere (f.eks. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), acetylkolinesterasehemmere (f.eks. rivastigmin, fysostigmin), visse kalsiumkanalblokkere (f.eks. verapamil, diltiazem, bepridil), visse antiarytmika (se også pkt. 4.4).

Insulin og antidiabetiske legemidler

Dosejustering (reduksjon eller økning) av insulin og antidiabetiske legemidler (f.eks. metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid) kan være nødvendig når de gis samtidig med pasireotid (se også pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrenset mengde data fra bruk av pasireotid hos gravide kvinner. Studier på dyr hvor pasireotid ble administrert subkutan har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Pasireotid er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ukjent om pasireotid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra rotter hvor pasireotid ble administrert subkutan har vist at pasireotid skilles ut i melk (se pkt. 5.3). Amming skal opphøre ved behandling med Signifor.

Fertilitet

Studier på rotter hvor pasireotid ble administrert subkutan har vist effekter på reproduktive parametre hos hunnrotter (se pkt. 5.3). Den kliniske relevansen av disse effektene hos mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Signifor kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør oppfordres til å utvise varsomhet når de kjører bil eller bruker maskiner i tilfelle de opplever fatigue, svimmelhet eller hodepine under behandling med Signifor.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til pasireotid til intramuskulær bruk tilsvarte profilen til andre somatostatinanaloger, bortsett fra at en høyere grad og hyppighet av hyperglykemi ble observert med pasireotid til intramuskulær bruk. Sikkerhetsprofilen til pasireotid til intramuskulær bruk var i stor

grad lik for akromegali- og Cushings sykdom indikasjonen.

Akromegali

En sikkerhetsvurdering på akromegali som ble utført var basert på 491 pasienter som fikk pasireotid (419 pasienter fikk pasireotid til intramuskulær bruk og 72 fikk pasireotid til subkutan bruk) i fase I, II og III studier. De vanligste bivirkningene (forekomst $\geq 1/10$) fra de samlede sikkerhetsdata fra fase III-studiene C2305 og C2402 var (i synkende rekkefølge): diaré (mest vanlig i studie C2305), gallestein, hyperglykemi (mest vanlig i studie C2402) og diabetes mellitus. Bivirkninger av Grad 3 og 4 i henhold til Common Toxicity Criteria (CTC) var for det meste relatert til hyperglykemi.

Cushings sykdom

Sikkerhetsvurderingen ved Cushings sykdom ved den intramuskulære formuleringen ble utført på 150 pasienter som fikk pasireotid i fase III-studien G2304 (medianvarighet av eksponering: 57 uker). Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til å motta startdoser på enten 10 mg eller 30 mg pasireotid, med mulighet for opptitrering til maksimal dose på 40 mg hver 28. dag. De vanligste bivirkningene (forekomst $\geq 1/10$) i fase III-studien G2304 var hyperglykemi, diaré, kolelitiasis og diabetes mellitus. Hyppigheten og alvorlighetsgraden av bivirkninger hadde en tendens til å være høyere med høyere startdose på 30 mg, men dette var ikke konsekvent for alle bivirkninger.

Bivirkninger i tabellformat

Bivirkningene i Tabell 1 inkluderer hendelser rapportert i de sentrale studiene med den intramuskulære formuleringen hos pasienter med akromegali og med Cushings sykdom. Bivirkningene er oppført i henhold til MedDRA-terminologi etter organklassesystem. Innenfor hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkninger etter foretrukket betegnelse for pasireotid til intramuskulær bruk

Organklasssystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi		
Endokrine sykdommer		Adrenal insuffisiens*		
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperglykemi, diabetes mellitus	Diabetes mellitus type 2, svekket glukosetoleranse, redusert appetitt		Diabetisk ketoacidose
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, svimmelhet		
Hjertesykdommer		Sinus bradykardi*, QT-forlengelse		
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, kvalme, abdominalsmerter*	Oppblåst abdomen, oppkast		
Sykdommer i lever og galleveier	Kolelittiasis	Kolecystitt*, kolestase		
Hud-og underhuds-sykdommer		Alopesi, pruritus		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue*	Reaksjoner på injeksjonsstedet*		
Undersøkelser		Økt mengde glykosylert hemoglobin, økt alaninaminotransferase, økt aspartat-aminotransferase, økt gamma-glutamyltransferase,, blodsukker, forhøyet kreatinfosfokinase, økt lipase	Økt amylase, forlenget protrombintid	
* Grupperte termer: Adrenal insuffisiens omfatter adrenal insuffisiens og redusert mengde kortisol i blodet. Sinus bradykardi omfatter bradykardi og sinus bradykardi. Abdominalsmerter omfatter abdominalsmerter og øvre abdominalsmerter. Reaksjoner på injeksjonsstedet omfatter: smerte på injeksjonsstedet, noduler på injeksjonsstedet, ubehag på injeksjonsstedet, blåmerker på injeksjonsstedet, kløe på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, overfølsomhet på injeksjonsstedet og hevelse på injeksjonsstedet. Kolecystitt omfatter akutt kolecystitt og kronisk kolecystitt. Fatigue omfatter fatigue og asteni.				

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Forstyrret glukosemetabolisme

Akromegali

Hos akromegalipasienter var forhøyet fastende glukosenivå det hyppigst rapporterte grad 3/4 laboratorieavviket i de to fase III studiene. I studie C2305 ble det rapportert om forhøyet fastende glukosenivåer grad 3 hos 9,7 % og 0,6 % og grad 4 hos 0,6 % og 0 % av akromegalipasienter behandlet med henholdsvis pasireotid til intramuskulær bruk og oktreotid til intramuskulær bruk. I studie C2402 ble det rapportert om forhøyet fastende glukosenivå grad 3 hos 14,3 % og 17,7 % av akromegalipasienter behandlet med henholdsvis pasireotid 40 mg og 60 mg til intramuskulær bruk, og hos ingen pasienter i den aktive kontrollgruppen. To tilfeller av hyperglykemirelaterte akutsituasjoner (diabetisk ketoacidose og diabetisk hyperglykemisk koma) ble rapportert etter en doseøkning av

pasireotid til 60 mg i medisinsk ubehandlede pasienter; henholdsvis ett tilfelle i en pasient med ubehandlet hyperglykemi og HbA_{1c} > 8 % før oppstart av pasireotid og det andre i en pasient med ubehandlet hyperglykemi og en fastende plasmaglukose på 359 mg/dl. I begge studiene nådde gjennomsnittlig FPG og HbA_{1c} det høyeste nivået i løpet av de første tre månedene av behandlingen med pasireotid til intramuskulær bruk. Hos medisinsk ubehandlede pasienter (studie C2305), var den gjennomsnittlige absolutte økningen i FPG og HbA_{1c} lik ved de fleste tidspunkter for alle pasienter behandlet med pasireotid til intramuskulær bruk uavhengig av baseline-verdier.

Graden og hyppigheten av hyperglykemi observert i de to sentrale studiene hos pasienter med akromegali var høyere ved intramuskulær bruk av Signifor enn ved aktiv kontroll (intramuskulær bruk av oktreotid eller dyp subkutan injeksjon av lanreotid). I en samlet analyse av de to sentrale studiene var den totale forekomsten av hyperglykemirelaterte bivirkninger 58,6 % (alle grader) og 9,9 % (CTC Grad 3 og 4) for intramuskulær bruk av Signifor versus 18,0 % (alle grader) og 1,1 % (CTC Grad 3 og 4) for den aktive kontrollen. I den sentrale studien med pasienter som var utilstrekkelig kontrollert med en annen somatostatinanalog, var andelen pasienter som ikke tidligere var behandlet med et antidiabetikum som behøvde oppstart av antidiabetisk behandling i løpet av studien 17,5 % og 16,1 % i armene med Signifor 40 mg og 60 mg, sammenlignet med 1,5 % i den aktive kontrollarmen. I den sentrale studien med pasienter som ikke tidligere hadde fått medisinsk behandling, var andelen pasienter som behøvde oppstart av antidiabetisk behandling i løpet av studien 36 % i Signiforarmen sammenlignet med 4,4 % i den aktive kontrollarmen.

Cushings sykdom

Hos pasienter med Cushings sykdom var forhøyede FPG-nivåer det mest rapporterte CTC Grad 3 laboratorieavviket (14,7 % av pasientene) i fase III-studien G2304, ingen tilfeller av Grad 4 ble rapportert. Gjennomsnittlig HbA_{1c}-økning var mindre uttalt hos pasienter med normal glykemi ved studiestart sammenlignet med prediabetiske pasienter eller diabetespasienter. Gjennomsnittlig FPG-nivå økte vanligvis innen den første behandlingsmåneden med reduksjon og stabilisering observert i etterfølgende måneder. Økning av FPG og HbA_{1c} var doseavhengig og verdiene gikk generelt ned etter at bruk av pasireotid intramuskulært ble seponert, men holdt seg over baseline verdiene. Den totale forekomsten av hyperglykemirelaterte bivirkninger var 75,3 % (alle grader) og 22,7 % (CTC-Grad 3). Bivirkninger med hyperglykemi og diabetes mellitus førte til at hos henholdsvis 3 (2,0 %) og 4 pasienter (2,7 %) gikk ut av studien.

De forhøyede fastende glukosenivåene i plasma og HbA_{1c} sett ved behandling med pasireotid til intramuskulær bruk er reversible etter seponering.

Det anbefales å overvåke glukosenivået hos pasienter behandlet med Signifor (se pkt. 4.4).

Gastrointestinale sykdommer

Gastrointestinale sykdommer er hyppig rapportert med Signifor. Disse reaksjonene har vanligvis vært milde, ikke krevd intervensjon og har blitt bedre ved fortsatt behandling. Hos akromegalipasienter var gastrointestinale sykdommer mer sjeldent hos tilstrekkelig kontrollerte pasienter sammenlignet med medisinsk ubehandlede pasienter.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

I fase III studier, var de fleste reaksjoner relatert til injeksjonsstedet (f.eks. smerte på injeksjonsstedet, ubehag på injeksjonsstedet) grad 1 eller 2 i alvorlighetsgrad. Forekomsten av slike hendelser var høyest i de første tre månedene av behandlingen. I akromegalistudier var bivirkningene sammenlignbare for pasienter behandlet med pasireotid til intramuskulær bruk og oktreotid til intramuskulær bruk og var mindre hyppige hos tilstrekkelig kontrollerte pasienter sammenlignet med medisinsk ubehandlede pasienter.

QT-forlengelse

I akromegalistudien C2305 var andelen pasienter med nylig forekommende bemerkelsesverdige QT/QTc intervall, sammenlignbar mellom gruppene med pasireotid til intramuskulær bruk og oktreotid til intramuskulær bruk opp til crossover, med få merkbart utenforliggende verdier. QTcF > 480 ms ble rapportert for henholdsvis 3 versus 2 pasienter i gruppene med pasireotid til intramuskulær bruk og oktreotid til intramuskulær bruk, og QTcF > 60 ms forlenget fra baseline ble

rapportert for 2 versus 1 pasient i de respektive gruppene. I studie C2402, var den eneste merkbart utenforliggende verdien QTcF verdi > 480 ms hos en pasient i gruppen som fikk pasireotid 40 mg til intramuskulær bruk. I studien G2304 av Cushings sykdom ble en QTcF verdi > 480 ms rapportert for 2 pasienter. Ingen QTcF-verdier >500 ms ble observert i noen av de sentrale studiene.

Leverenzzymer

Forbigående forhøyede nivåer av leverenzzymer har blitt rapportert ved bruk av somatostatinanaloger og ble også observert hos friske forsøkspersoner og pasienter som fikk pasireotid i kliniske studier. Økningene var for det meste asymptomatiske, av mild grad, og reversible ved fortsatt behandling. Noen få tilfeller av samtidig økning av ALAT til over 3 x ULN og bilirubin høyere enn 2 x ULN er sett ved subkutan formulering, men ikke hos pasienter behandlet med pasireotid til intramuskulær bruk. Alle observerte tilfeller av samtidig økning ble identifisert innen 10 dager etter oppstart av behandling. Pasientene restituerte uten klinisk sekvele og leverfunksjonstestene gikk tilbake til baselinenivå etter seponering av behandling.

Det anbefales å monitorere leverenzzymer før og under behandling med Signifor (se pkt. 4.4), dersom det er klinisk nødvendig.

Pankreaseenzymer

Asymptomatiske forhøyede nivåer av lipase og amylase ble observert hos pasienter som fikk pasireotid i kliniske studier. Økningene var for det meste av lett grad og reversible når behandlingen fortsatte. Pankreatitt er imidlertid en potensiell bivirkning forbundet med bruk av somatostatinanaloger på grunn av forbindelsen mellom kolelitiasis og akutt pankreatitt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdose anbefales det at nødvendig støttende behandling initieres, basert på pasientens kliniske status, inntil symptomene opphører.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyse-, hypothalamushormoner og analoger, somatostatin og analoger, ATC-kode: H01CB05

Virkningsmekanisme

Pasireotid er en injiserbar somatostatinanalog som er et cykloheksapeptid. Som de naturlige peptidhormonene somatostatin-14 og somatostatin-28 (også kjent som somatotropinfrigjørende hemmende faktor [SRIF]) og andre somatostatinanaloger utøver pasireotid sin farmakologiske aktivitet via binding til somatostatinreseptorer. Fem humane somatostatinreseptorsubtyper er kjent: hsst1, 2, 3, 4 og 5. Disse reseptorsubtypene uttrykkes i ulike vev under normale fysiologiske forhold. Somatostatinanaloger bindes til hsst-reseptorer med ulik affinitet (se Tabell 2). Pasireotid bindes med høy affinitet til fire eller fem hssts.

Tabell 2 Bindingsaffinitet for somatostatin (SRIF-14), pasireotid, oktreotid og lanreotid til de fem humane somatostatin-reseptorsubtypene (hsst1-5)

Forbindelse	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

Resultatene er gjennomsnitt±SEM av IC₅₀-verdier uttrykt som nmol/l.

Farmakodynamiske effekter

Somatostatinreseptorer er uttrykt i mange vev, spesielt i nevroendokrine tumorer hvor hormoner utskilles i høy grad, inkludert veksthormon (GH) i akromegali og ACTH i Cushings sykdom.

In vitro-studier har vist at kortikotrope tumorceller fra pasienter med Cushings sykdom viser høy ekspresjon av hsst5, mens de andre reseptorsubtypene enten ikke uttrykkes eller uttrykkes i mindre grad. Pasireotid binder og aktiverer fire av de fem hsst, spesielt hsst5, hos kortikotroper av ACTH-produiserende adenomer, som fører til hemming av ACTH-sekresjon.

På grunn av sin brede bindingsprofil til somatostatinreseptorer, har pasireotid evne til å stimulere både reseptorer av subtype hsst2 og hsst5 som er relevante for hemming av sekresjonen av GH og IGF-1, og derfor være effektiv til behandling av akromegali.

Glukosemetabolisme

I en randomisert dobbel-blindet mekanismestudie på friske frivillige, hadde utvikling av hyperglykemi med pasireotid administrert som pasireotid til subkutan bruk ved doser på 0,6 og 0,9 mg 2 ganger daglig sammenheng med signifikant reduksjon i insulinsekresjon samt inkretinhormonene (dvs. glukagon lignende peptid-1 [GLP-1] og glukoseavhengig insulintropisk peptid [GIP]). Pasireotid påvirket ikke insulinfølsomheten.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av pasireotid til intramuskulær bruk er vist i to fase III, multisenter studier hos akromegali-pasienter i en fase III, multisenter studie hos pasienter med Cushings sykdom.

Akromegalistudien C2402, utilstrekkelig kontrollerte pasienter

Studie C2402 var en fase III, multisenter, randomisert, parallellgruppe, tre-armet studie av dobbelt-blindet bruk av pasireotid 40 mg og 60 mg til intramuskulær bruk versus åpen bruk av oktreotid 30 mg til intramuskulær bruk eller lanreotid 120 mg dyp subkutan injeksjon hos pasienter med utilstrekkelig kontrollert akromegali. Totalt 198 pasienter ble randomisert til å få pasireotid 40 mg til intramuskulær bruk (n=65), pasireotid 60 mg til intramuskulær bruk (n=65) eller aktiv kontroll (n=68). 192 pasienter ble behandlet. Totalt 181 pasienter fullførte hoveddelen av studien (24 uker).

I studie C2402 er utilstrekkelig kontrollerte pasienter definert som pasienter med en gjennomsnittss veksthormonkonsentrasjon av en 5-punkts profil over en 2 timers periode > 2,5 mikrogram/l og kjønn- og aldersjustert IGF-1 > 1,3 × ULN. Pasientene måtte bli behandlet med maksimale indikerte doser av oktreotid til intramuskulær bruk (30 mg) eller dyp subkutan injeksjon av lanreotid (120 mg) i minst 6 måneder før randomisering. Tre fjerdedeler av pasientene hadde tidligere blitt behandlet med oktreotid til intramuskulær bruk og en fjerdedel med lanreotid dyp subkutan injeksjon. Nesten halvparten av pasientene hadde ytterligere medisinsk behandling for akromegali i tillegg til somatostatinanaloger. To tredjedeler av alle pasientene hadde gjennomgått forutgående kirurgi. Gjennomsnittlig baseline for GH var 17,6 mikrogram/l, 12,1 mikrogram/l og 9,5 mikrogram/l for henholdsvis 40 mg, 60 mg og aktiv kontroll gruppene. Ved baseline var gjennomsnittsverdiene for IGF-1 henholdsvis 2,6, 2,8 og 2,9 x ULN.

Det primære effektendepunktet var å separat sammenligne andelen pasienter som oppnådde biokjemisk kontroll (definert som gjennomsnittlig veksthormonnivåer < 2,5 mikrogram/l og normalisering av kjønn- og aldersjusterte IGF-1) ved uke 24 med pasireotid 40 mg eller 60 mg til intramuskulær bruk versus fortsatt behandling med aktiv kontroll (oktreotid 30 mg til intramuskulær bruk eller dyp subkutan injeksjon av lanreotid 120 mg). Studien møtte sine primære endepunkter for begge pasireotiddosene til intramuskulær bruk. Andelen pasienter som oppnådde biokjemisk kontroll var 15,4 % (p-verdi = 0,0006) og 20,0 % (p-verdi < 0,0001) for henholdsvis 40 mg og 60 mg pasireotid til intramuskulær bruk ved 24 uker sammenlignet med null i den aktive kontrollarmen (Tabell 3).

Tabell 3 Viktige resultater ved uke 24 (Studie C2402)

	Signifor intramuskulær bruk 40 mg N=65 n (%), p-verdi	Signifor intramuskulær bruk 60 mg N=65 n (%), p-verdi	Aktiv kontroll N=68 n (%)
GH < 2,5 mikrogram/l og normalisert IGF-1*	10 (15,4 %), p=0.0006	13 (20,0 %), p< 0,0001	0 (0 %)
Normalisering av 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 %)

*Primært endepunkt (pasienter med IGF-1 < nedre normalgrense (LLN) ble ikke ansett som ”respondere”).

Hos pasienter behandlet med pasireotid til intramuskulær bruk hvor reduksjoner i GH og IGF-1 nivåer ble observert, skjedde disse endringene i løpet av de første 3 månedene av behandlingen og ble opprettholdt fram til uke 24.

Andelen av pasienter med en reduksjon eller ingen endring i størrelse på svulst i hypofysen ved uke 24 var 81,0 % og 70,3 % ved pasireotid 40 og 60 mg til intramuskulær bruk, og 50,0 % ved aktiv kontroll. Videre oppnådde en større andel av pasientene behandlet med pasireotid til intramuskulær bruk (18,5 % og 10,8 % for henholdsvis 40 mg og 60 mg) enn aktiv komparator (1,5 %) en reduksjon i tumorstørrelse på minst 25 %.

Helserelatert livskvalitet, målt med AcroQoL indikerte signifikant forbedring i uke 24 i forhold til utgangspunktet for fysisk, psykologisk opptreden og globale score for 60 mg gruppen og for fysisk sub-score for 40 mg gruppen. Endringer for oktreotid til intramuskulær bruk eller gruppen med dyp subkutan injeksjon av lanreotid var ikke statistisk signifikant. Forbedringen observert opp til uke 24 mellom behandlingsgruppene var heller ikke statistisk signifikant.

Akromegalistudien C2305, pasienter som ikke hadde noen tidligere medisinsk behandling

En fase III multisenter, randomisert, blindet studie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av pasireotid til intramuskulær bruk versus oktreotid til intramuskulær bruk hos medisinsk ubehandlede pasienter med aktiv akromegali. Totalt 358 pasienter ble randomisert og behandlet. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til en av de to behandlingsgruppene i hver av de to følgende grupper: 1) pasienter som hadde gjennomgått en eller flere operasjoner av hypofysen, men ikke hadde blitt behandlet medisinsk eller 2) *de novo* pasienter der MR viser synlig hypofyseadenom som hadde nektet operasjon av hypofysen eller for dem der operasjon av hypofysen var kontraindisert.

De to behandlingsgruppene var godt balansert i forhold til baseline demografi og sykdomskarakteristika. 59,7 % og 56 % av pasientene i behandlingsgruppene til henholdsvis pasireotid til intramuskulær bruk og oktreotid til intramuskulær bruk, var pasienter uten tidligere operasjon av

hypofysen (*de novo*).

Startdosen var 40 mg for pasireotid til intramuskulær bruk og 20 mg for oktreotid til intramuskulær bruk. Doseøkning for effekt var tillatt etter skjønn av utprøverne etter tre og seks måneder av behandlingen hvis biokjemiske parametere viste en gjennomsnittlig GH $\geq$ 2,5 mikrogram/l og/eller IGF-1 > ULN (alder- og kjønnsrelatert). Maksimal tillatt dose var 60 mg av pasireotid til intramuskulær bruk og 30 mg av oktreotid til intramuskulær bruk.

Det primære effektendepunktet var andelen pasienter med en reduksjon av gjennomsnittlig GH-nivå til < 2,5 mikrogram/l og normalisering av IGF-1 til innenfor normale grenser (alder- og kjønnsrelatert) ved måned 12. Det primære effektendepunktet ble oppfylt; prosentandelen pasienter som oppnådde biokjemisk kontroll var 31,3 % og 19,2 % for henholdsvis pasireotid til intramuskulær bruk og oktreotid til intramuskulær bruk, viser et statistisk signifikant overleget resultat for pasireotid til intramuskulær bruk (p-verdi = 0,007) (Tabell 4).

Tabell 4 Viktige resultater etter 12 måneder – fase III studie hos akromegalipasienter

	Pasireotid til intramuskulær bruk n (%) N=176	Oktreotid til intramuskulær bruk n (%) N=182	p-verdi
GH < 2,5 mikrogram/l og normalisert IGF-1*	31,3 %	19,2 %	p=0,007
GH < 2,5 mikrogram/l og IGF-1 $\leq$ ULN	35,8 %	20,9 %	-
Normalisert IGF-1	38,6 %	23,6 %	p=0,002
GH < 2,5 mikrogram/l	48,3 %	51,6 %	p=0,536

* Primært endepunkt (pasienter med IGF-1 < nedre normalgrense (LLN) ble ikke ansett som ”respondere”).

ULN = øvre normalgrense

Biokjemisk kontroll ble oppnådd tidlig i studien (dvs. måned 3) av en høyere andel av pasientene i armen med pasireotid til intramuskulær bruk enn i armen med oktreotid til intramuskulær bruk (30,1 % og 21,4 %) og ble opprettholdt i alle senere evalueringer i løpet av hoveddelen av studien. Etter 12 måneder var reduksjon av tumorstørrelse sammenlignbar mellom behandlingsgruppene, og hos pasienter med og uten tidligere operasjon av hypofysen. Andelen av pasienter med en reduksjon av tumorstørrelsen større enn 20 % etter 12 måneder var 80,8 % for pasireotid til intramuskulær bruk og 77,4 % for oktreotid til intramuskulær bruk.

Helserelatert livskvalitet, målt med Acro-QoL indikerte statistisk signifikant forbedring i fysisk, psykologisk opptreden og globale score i begge behandlingsgruppene ved 12 måneder. Gjennomsnittlig forbedringer fra baseline var uten statistisk signifikans større for pasireotid til intramuskulær bruk enn for oktreotid til intramuskulær bruk.

Forlengelsesfase

Mot slutten av hoveddelen av studien kunne pasienter som oppnådde biokjemisk kontroll eller som dro nytte av behandling, vurdert av utprøver, fortsette å bli behandlet i forlengelsesfasen med den studiebehandlingen som de opprinnelig ble randomisert til.

I forlengelsesfasen, fortsatte 74 pasienter å motta pasireotid til intramuskulær bruk og 46 pasienter fortsatte behandlingen med oktreotid til intramuskulær bruk. Ved måned 25 oppnådde 48,6 % av pasientene (36/74) i gruppen med pasireotid til intramuskulær bruk og 45,7 % (21/46) i gruppen med oktreotid til intramuskulær bruk biokjemisk kontroll. Prosentandelen av pasienter som hadde gjennomsnitt GH verdier < 2,5 mikrogram/l og normalisering av IGF-1 på samme tidspunkt var også sammenlignbar mellom de to behandlingsgruppene.

Reduksjon av tumorstørrelse fortsatte i forlengelsesfasen.

Crossoverfase

Mot slutten av hoveddelen av studien, fikk pasienter som ikke responderte tilstrekkelig på sin initialbehandling bytte behandling. 81 pasienter ble flyttet over fra oktreotid til intramuskulær bruk til pasireotid til intramuskulær bruk og 38 pasienter ble flyttet over fra pasireotid til intramuskulær bruk til oktreotid til intramuskulær bruk.

Tolv måneder etter crossover var prosentandelen av pasienter som oppnådde biokjemisk kontroll 17,3 % (14/81) for pasireotid til intramuskulær bruk og 0 % (0/38) for oktreotid til intramuskulær bruk. Prosentandelen av pasienter som oppnådde biokjemisk kontroll, inkludert pasienter med IGF-1 < LLN var 25,9 % i gruppen med pasireotid til intramuskulær bruk og 0 % i gruppen med oktreotid til intramuskulær bruk.

Ytterligere reduksjon i tumorstørrelse ble observert ved måned 12 etter crossover for begge behandlingsgruppene, og var høyere hos pasienter som byttet over til pasireotid til intramuskulær bruk (24,7 %) enn hos pasienter som byttet over til oktreotid til intramuskulær bruk (17,9 %).

Cushings sykdom studien G2304

Effekten og sikkerheten til pasireotid ved intramuskulær bruk ble undersøkt i en fase III, multisenter studie i løpet av en 12 måneders behandlingsperiode hos pasienter med Cushings sykdom med vedvarende eller tilbakevendende sykdom eller *de novo* pasienter der kirurgi ikke var indisert eller de nektet kirurgi. Kvalifikasjonskriteriene inkluderte en verdi på gjennomsnittlig fritt kortisol i urinen (mUFC) på mellom 1,5 og 5 ganger øvre normalgrense (ULN) ved screening. Studien inkluderte 150 pasienter. Gjennomsnittsalderen var 35,8 år, og de fleste pasientene var kvinner (78,8 %). De fleste pasientene (82,0 %) hadde gjennomgått en tidligere hypofyseoperasjon og den gjennomsnittlige baseline mUFC var 470 nmol/24 timer (ULN: 166,5 nmol/24 timer).

Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til en startdose på enten 10 mg eller 30 mg pasireotid til intramuskulært bruk hver 4. uke. Etter fire måneders behandling fortsatte pasienter med mUFC $\leq 1,5 \times$ ULN med den blindete dosen som de ble randomisert til og pasienter med mUFC $> 1,5 \times$ ULN fikk sin dosering økt på en blindet måte fra 10 mg til 30 mg eller fra 30 mg til 40 mg forutsatt at det ikke var noen tolerabilitetsproblemer. Ytterligere dosejusteringer (opp til maksimalt 40 mg) ble tillatt i måned 7 og måned 9 i kjernefasen. Det primære effektendepunktet var andelen pasienter i hver arm som oppnådde gjennomsnittlige 24-timers UFC-nivåer $\leq$ ULN etter 7 måneders behandling, uavhengig av tidligere doseøkning. Sekundære endepunkter inkluderte endringer fra baseline for: 24 timers UFC, plasma ACTH, serumkortisolnivåer og kliniske tegn og symptomer på Cushings sykdom. Alle analyser ble utført basert på de randomiserte dosegruppene.

Resultater

Studien møtte det primære effektmålet for begge dosegruppene (nedre grensen av 95 % KI for responsraten for hver behandlingsarm > 15 %). I måned 7 ble det oppnådd en mUFC respons hos 41,9 % og 40,8 % av pasientene randomisert til startdoser på henholdsvis 10 mg og 30 mg. Andelen pasienter som enten oppnådde mUFC $\leq$ ULN eller en mUFC reduksjon fra baseline på minst 50 % var 50,0 % i 10 mg dosegruppen og 56,6 % i 30 mg dosegruppene (Tabell 5).

I begge dosegruppene resulterte Signifor i en reduksjon i gjennomsnittlig UFC etter 1 måneds behandling, og dette ble opprettholdt over tid. Reduksjoner ble også påvist ved den totale prosentandelen av endring fra baseline i gjennomsnittlig og median UFC-nivå ved måned 7 og 12. Reduksjoner i serumkortisol og plasma-ACTH-nivåer ble også observert ved måned 7 og 12 for hver dosegruppe.

Tabell 5 Viktige resultater - fase III studie hos pasienter med Cushings sykdom (intramuskulær formulering)

	Pasireotid 10 mg n=74	Pasireotid 30 mg n=76
Prosentandel av pasienter med:		
mUFC $\leq$ ULN ved måned 7 (95 % KI)*	41,9 (30,5, 53,9)	40,8 (29,7, 52,7)
mUFC $\leq$ ULN og ingen tidligere doseøkning ved måned 7 (95 % KI)	28,4 (18,5, 40,1)	31,6 (21,4, 43,3)
mUFC $\leq$ ULN eller $\geq$ 50 % reduksjon fra baseline ved måned 7 (95 % KI)	50,0 (38,1, 61,9)	56,6 (44,7, 67,9)
Median (min, maks) % mUFC endring fra baseline ved måned 7	-47,9 (-94,2, 651,1)	-48,5 (-99,7, 181,7)
Median (min, maks) % mUFC endring fra baseline ved måned 12	-52,5 (-96,9, 332,8)	-51,9 (-98,7, 422,3)

* primærendepunkt ved bruk av LOCF (last observation carried forward)

mUFC: gjennomsnittlig fritt kortisol i urinen; ULN: øvre normalgrens; KI: konfidensintervall

Reduksjoner i systolisk-, og diastolisk blodtrykk og i kroppsvekt ble observert i begge dosegruppene ved måned 7. Samlet reduksjon av disse parametrene hadde en tendens til å være større hos pasienter som var mUFC-respondere. Lignende tendenser ble observert ved måned 12.

Ved måned 7 viste de fleste pasienter enten forbedring i eller stabile tegn på Cushings sykdom som hirsutisme, strekkmerker, blåmerker og muskelstyrke. Ansiktsrødme ble forbedret hos 43,5 % (47/108) av pasientene og over en tredjedel av pasientene viste forbedring i supraklavikulær fettpute (34,3%) og fettpute på ryggen (34,6%). Lignende resultater ble også sett ved måned 12.

Helserelatert livskvalitet ble vurdert i en sykdomsspesifikk pasientrapportert resultatmåling (CushingQoL) og en generisk livskvalitetsmåling (SF-12v2 General Health Survey). Forbedringer ble sett i begge dosegrupper for CushingQoL og Mental Component Summary (MCS) i SF-12v2, men ikke for Physical Component Summary (PCS) i SF-12v2.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Signifor i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved akromegali og hypofysær kjempevekst og ved hypofyseavhengig Cushings sykdom, overproduksjon av ACTH i hypofysen og hypofyseavhengig hyperadrenokortisisme (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Pasireotid til intramuskulær bruk er formulert som mikrosfærer for langtidsvirkende frigivelse. Etter en enkelt injeksjon viser plasma pasireotidkonsentrasjonen først rask frigiving på injeksjonsdagen, etterfulgt av en nedgang fra dag 2 til dag 7. Deretter øker konsentrasjonen langsomt til maksimal konsentrasjon rundt dag 21 og deretter kommer en sakte avtagende fase i løpet av de neste ukene sammenfallende med den terminale nedbrytningsfasen til polymermatriksen i doseringsformen.

Absorpsjon

Den relative biotilgjengeligheten av pasireotid til intramuskulær bruk over pasireotid til subkutan bruk er fullstendig. Ingen studier har blitt utført for å vurdere absolutt biotilgjengeligheten av pasireotid hos mennesker.

Distribusjon

Hos friske frivillige er pasireotid til intramuskulær bruk omfattende distribuert med stort tilsynelatende distribusjonsvolum ($V_z/F > 100$ liter). Distribusjon mellom blodceller og plasma er konsentrasjonsuavhengig og viser at pasireotid primært er lokalisert i plasma (91 %). Proteinbinding i plasma er moderat (88 %) og uavhengig av konsentrasjon.

Basert på *in vitro*-data ser pasireotid ut til å være substrat for transportpumpen P-gp (P-glykoprotein). Basert på *in vitro*-data er ikke pasireotid et substrat for transportpumpen BCRP (brystkreftresistens protein) eller for influkstransportørene OCT1 (organisk kationtransportør 1), OATP (organisk aniontransporterende polypeptid) 1B1, 1B3 eller 2B1. Ved terapeutiske dosenivåer er pasireotid heller ikke en hemmer av UGT1A1, OATP, 1B1 eller 1B3, OAT1 eller OAT3, OCT1 eller OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 og BSEP.

Biotransformasjon

Pasireotid er metabolsk svært stabilt og *in vitro*-data viser at pasireotid ikke er et substrat, en hemmer eller en inducer av CYP450. Hos friske frivillige er pasireotid hovedsakelig funnet i uforandret form i plasma, urin og feces.

Eliminasjon

Pasireotid elimineres hovedsakelig via hepatisk clearance (ekskresjon via galle), og i mindre grad via nyrene. I en human ADME-studie var $55,9 \pm 6,63$ % av den radioaktive subkutane pasireotiddosen gjenfunnet i løpet av de første 10 dagene etter administrasjon, inkludert $48,3 \pm 8,16$ % av radioaktiviteten i feces og $7,63 \pm 2,03$ % i urin.

Den tilsynelatende clearance (CL/F) av pasireotid til intramuskulær bruk hos friske frivillige er i gjennomsnitt 4,5-8,5 liter/time. Basert på populasjonsfarmakokinetiske (PK) analyser var estimert CL/F omtrent 4,8 til 6,5 liter/t for typiske pasienter med Cushings sykdom og omtrent 5,6 til 8,2 liter/t for typiske akromegalipasienter.

Linearitet og tidsavhengighet

Pasireotid til intramuskulær bruk oppnår farmakokinetisk steady state etter tre måneder. Etter flere månedlige doser viser pasireotid til intramuskulær bruk tilnærmet doseproporsjonale farmakokinetiske eksponeringer for dosering i området 10 mg til 60 mg hver 4. uke.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Det er ikke utført studier med pediatriske pasienter.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Renal clearance spiller en mindre rolle i elimineringen av pasireotid hos mennesker. I en klinisk studie fikk pasienter med nedsatt nyrefunksjon en enkel subkutan dose med 900 µg pasireotid administrert. Nedsatt nyrefunksjon av mild, moderat, alvorlig grad eller terminal nyresvikt (ESRD) påvirket ikke signifikant total pasireotid plasma eksponering. Ubundet plasma pasireotid eksponering ($AUC_{inf,u}$) ble økt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (mild: 33%, moderate : 25%, alvorlig: 99%, ESRD: 143%) sammenlignet med kontrollpersoner.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført kliniske studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon med pasireotid til intramuskulær bruk. I en klinisk studie av en enkel subkutan dose av pasireotid på personer med nedsatt nyrefunksjon, ble det funnet statistisk signifikante forskjeller hos personer med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B og C). Hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon var AUC_{inf} økt med henholdsvis 60 % og 79 %, C_{max} var økt med henholdsvis 67 % og

69 %, mens CL/F var redusert med henholdsvis 37 % og 44 %.

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Alder er ikke et signifikant kovariat i farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter.

Demografi

Populasjon-PK-analyser av pasireotid til intramuskulær bruk antyder at etnisk tilhørighet ikke påvirker PK-parametrene. PK-eksponeringer hadde en svak sammenheng med kroppsvekt i studien med medisinsk ubehandlede pasienter, men ikke i studien med utilstrekkelig kontrollerte pasienter. I studier med medisinsk ubehandlede pasienter og utilstrekkelig kontrollerte pasienter hadde kvinnelige pasienter med akromegali, sammenlignet med mannlige pasienter, en høyere eksponering på henholdsvis 32 % og 51 %; disse forskjellene i eksponering var ikke klinisk relevant basert på effekt og sikkerhetsdata.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske sikkerhetsdata fra studier utført med pasireotid som ble administrert subkutan indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksitet og karsinogenitet. I tillegg ble toleranse og toksisitetstester ved gjentatt dosering utført med pasireotid administrert intramuskulært. De fleste funnene sett ved toksisitetsstudier med gjentatt dosering, var reversible og skyldes farmakologien til pasireotid. Effekter i prekliniske studier var kun sett ved en eksponering som i tilstrekkelig grad overskrider maksimal human eksponering. Dette indikerer liten relevans for klinisk bruk.

Pasireotid administrert subkutan påvirket ikke fertiliteten hos hannrotter. Som forventet ut ifra pasireotids farmakologi hadde hunnrotter unormale sykluser eller asyklisitet og redusert antall corpus luteum og implantasjonssteder. Embryotoksitet ble sett hos rotter og kaniner ved doser som ga toksisitet hos moren, men det ble ikke avdekket noe teratogent potensial. I de pre- og postnatale studiene på rotter hadde ikke pasireotid noen innvirkning på fødselsrier og fødsel, men medførte en liten forsinkelse i utviklingen av det ytre øret (separasjon) og redusert kroppsvekt hos avkommet.

Tilgjengelige toksikologiske data fra dyr har vist at pasireotid utskilles i melk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50)

Poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50)

Væske til suspensjon

Karmellosenatrium

Mannitol

Poloxamer 188

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver: brunlig hetteglass (glass) med gummipropp (klorbutylgummi), som inneholder virkestoffet (pasireotid).

Væske til suspensjon: fargeløs ferdigfylt sprøyte (glass) med front og stempelpropp (klorbutylgummi), som inneholder 2 ml væske til suspensjon.

Enkeltpakninger (alle styrker): hver enkeltpakning inneholder et blisterbrett med ett injeksjonssett (et hetteglass, en ferdigfylt sprøyte i en separat forseglest del, en hetteglassadapter og en sikkerhetskanyle til injeksjon).

Multipakninger (bare 40 mg og 60 mg styrkene) hver multipakning inneholder 3 esker som hver inneholder et blisterbrett med ett injeksjonssett (ett hetteglass, en ferdigfylt sprøyte i en separat forseglest del, en hetteglassadapter og en sikkerhetskanyle til injeksjon).

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Det er to viktige trinn i rekonstitueringen av Signifor. **Følges ikke disse kan det føre til at injeksjonen ikke blir gitt på riktig måte.**

- **Injeksjonssettet må holde romtemperatur.** Ta ut injeksjonssettet fra kjøleskapet og la settet stå i romtemperatur i minst 30 minutter før rekonstituering, men ikke lenger enn 24 timer.
- Etter tilsetning av væsken til suspensjon, **rist hetteglasset moderat** i minst 30 sekunder **til en homogen suspensjon er dannet.**

Inkludert i injeksjonssettet:

- a Ett hetteglass med pulver
- b En ferdigfylt sprøyte med væske til suspensjon
- c En hetteglassadapter for tilberedning av legemidlet
- d En sikkerhets-injeksjonskanyle (20G x 1.5")

Følg instruksjonene nedenfor nøye for å sikre riktig tilberedning av Signifor pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon før dyp intramuskulær injeksjon.

Signifor suspensjon skal kun tilberedes umiddelbart før administrering.

Signifor skal kun administreres av opplært helsepersonell.

For å forberede Signifor for dyp intramuskulær injeksjon Vennligst følg følgende instruksjoner:

1. Ta ut Signifor injeksjonssettet fra kjøleskapet. **OBS: Det er viktig å starte tilberedningsprosessen etter at injeksjonssettet har nådd romtemperatur. La settet stå i romtemperatur i minst 30 minutter før rekonstituering, men ikke lenger enn**

- 24 timer.** Hvis det ikke brukes innen 24 timer, kan injeksjonssettet settes tilbake i kjøleskapet.
2. Fjern plastlokket fra hetteglasset og rengjør gummiproppen på hetteglasset med et sprittørk.
 3. Ta av filmdekselet på pakningen av hetteglassadapteren, men IKKE ta ut adapteren av emballasjen.
 4. Mens du holder i emballasjen til hetteglassadapteren, plasser adapteren på toppen av hetteglasset og skyv den helt ned slik at den klikker på plass, bekreftet av et "klikk".
 5. Fjern emballasjen fra hetteglassadapteren ved å løfte den rett opp.
 6. Fjern hetten fra sprøyten som er ferdigfylt med væske til suspensjon og **skru** sprøyten på hetteglassadapteren.
 7. Trykk forsiktig stampelet helt ned for å overføre all væsken til suspensjon over i hetteglasset.
 8. **OBS:** Hold stampelet nede og rist hetteglasset **moderat i minst 30 sekunder** slik at pulveret er fullstendig suspendert. **Gjenta moderat risting i enda 30 sekunder til hvis pulveret ikke er fullstendig suspendert.**
 9. Snu sprøyten og hetteglasset opp ned, trekk stampelet **sakte** tilbake og trekk hele innholdet fra hetteglasset inn i sprøyten.
 10. Skru løs sprøyten fra hetteglassadapteren.
 11. Skru sikkerhets-injeksjonskanylen på sprøyten.
 12. Trekk beskyttelsesdekselet rett av nålen. For å unngå sedimentering, kan du riste sprøyten for å opprettholde en jevn suspensjon. Slå forsiktig på sprøyten for å fjerne eventuelle synlige bobler og drive dem ut fra sprøyten. Rekonstituert Signifor er nå klar for **umiddelbar** administrering.
 13. Signifor må kun gis ved dyp intramuskulær injeksjon. Klargjør injeksjonsstedet med en alkoholserviett. Sett nålen helt inn i venstre eller høyre gluteus i en 90° vinkel mot huden. Trekk stampelet sakte tilbake for å sjekke at ingen blodåre har blitt penetrert (sett injeksjonen et annet sted hvis en blodåre har blitt penetrert). Trykk stampelet sakte ned til sprøyten er tom. Trekk nålen fra injeksjonsstedet og aktiverer sikringen over nålen.
 14. Aktiver sikringen over nålen, ved hjelp av en av to følgende metoder:
 - enten trykk den hengslede delen av sikringen ned på et hardt underlag
 - eller skyv hengslene frem med fingeren
 Et hørbart "klikk" bekrefter riktig aktivering. Kast sprøyten umiddelbart i en beholder for skarpe gjenstander.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Recordati Rare Diseases
 Immeuble Le Wilson
 70 avenue du Général de Gaulle
 92800 Puteaux
 France

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Signifor 10 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
 EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
 EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
 EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
EU/1/12/753/016-017

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. april 2012

Dato for siste fornyelse: 18. november 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
France

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Signifor 0,3 mg injeksjonsvæske, oppløsning
pasireotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 0,3 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Mannitol, vinsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

6 ampuller

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/753/001

6 ampuller

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Signifor 0,3 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR DELPAKNING AV MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Signifor 0,3 mg injeksjonsvæske, oppløsning
pasireotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 0,3 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Mannitol, vinsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

6 ampuller. Del av multipakning. Skal ikke selges enkeltvis.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/753/002	18 ampuller (3x6)
EU/1/12/753/003	30 ampuller (5x6)
EU/1/12/753/004	60 ampuller (10x6)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Signifor 0,3 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Signifor 0,3 mg injeksjonsvæske, oppløsning
pasireotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 0,3 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Mannitol, vinsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 18 (3 pakninger med 6) ampuller.

Multipakning: 30 (5 pakninger med 6) ampuller.

Multipakning: 60 (10 pakninger med 6) ampuller.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/753/002	18 ampuller (3x6)
EU/1/12/753/003	30 ampuller (5x6)
EU/1/12/753/004	60 ampuller (10x6)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Signifor 0,3 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

AMPULLEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Signifor 0,3 mg injeksjonsvæske
pasireotid
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Signifor 0,6 mg injeksjonsvæske, oppløsning
pasireotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 0,6 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Mannitol, vinsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

6 ampuller

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/753/005

6 ampuller

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Signifor 0,6 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR DELPAKNING AV MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Signifor 0,6 mg injeksjonsvæske, oppløsning
pasireotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 0,6 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Mannitol, vinsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

6 ampuller. Del av multipakning. Skal ikke selges enkeltvis.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/753/006	18 ampuller (3x6)
EU/1/12/753/007	30 ampuller (5x6)
EU/1/12/753/008	60 ampuller (10x6)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Signifor 0,6 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Signifor 0,6 mg injeksjonsvæske, oppløsning
pasireotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 0,6 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Mannitol, vinsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 18 (3 pakninger med 6) ampuller.

Multipakning: 30 (5 pakninger med 6) ampuller.

Multipakning: 60 (10 pakninger med 6) ampuller.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/753/006	18 ampuller (3x6)
EU/1/12/753/007	30 ampuller (5x6)
EU/1/12/753/008	60 ampuller (10x6)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Signifor 0,6 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

AMPULLEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Signifor 0,6 mg injeksjonsvæske
pasireotid
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Signifor 0,9 mg injeksjonsvæske, oppløsning
pasireotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 0,9 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Mannitol, vinsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

6 ampuller

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/753/009

6 ampuller

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Signifor 0,9 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR DELPAKNING AV MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Signifor 0,9 mg injeksjonsvæske, oppløsning
pasireotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 0,9 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Mannitol, vinsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

6 ampuller. Del av multipakning. Skal ikke selges enkeltvis.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/753/010	18 ampuller (3x6)
EU/1/12/753/011	30 ampuller (5x6)
EU/1/12/753/012	60 ampuller (10x6)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Signifor 0,9 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Signifor 0,9 mg injeksjonsvæske, oppløsning
pasireotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 0,9 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Mannitol, vinsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 18 (3 pakninger med 6) ampuller.

Multipakning: 30 (5 pakninger med 6) ampuller.

Multipakning: 60 (10 pakninger med 6) ampuller.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/753/010	18 ampuller (3x6)
EU/1/12/753/011	30 ampuller (5x6)
EU/1/12/753/012	60 ampuller (10x6)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Signifor 0,9 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

AMPULLEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Signifor 0,9 mg injeksjonsvæske
pasireotid
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENKELTPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Signifor 10 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
pasireotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 10 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også:

Pulver: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).

Væske til suspensjon: karmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon

1 hetteglass med pulver

1 ferdigfylt sprøyte med 2 ml væske til suspensjon

1 sikkerhetskanyle

1 hetteglassadapter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intramuskulær bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/753/018

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Signifor 10 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Signifor 10 mg pulver til injeksjonsvæske
pasireotid
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 mg

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Væske til suspensjon for Signifor

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENKELTPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Signifor 20 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
pasireotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 20 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også:

Pulver: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).

Væske til suspensjon: karmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon

1 hetteglass med pulver

1 ferdigfylt sprøyte med 2 ml væske til suspensjon

1 sikkerhetskanyle

1 hetteglassadapter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intramuskulær bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/753/013

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Signifor 20 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Signifor 20 mg pulver til injeksjonsvæske
pasireotid
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

20 mg

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Væske til suspensjon for Signifor

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENKELTPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Signifor 30 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
pasireotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 30 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også:

Pulver: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).

Væske til suspensjon: karmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon

1 hetteglass med pulver

1 ferdigfylt sprøyte med 2 ml væske til suspensjon

1 sikkerhetskanyle

1 hetteglassadapter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intramuskulær bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/753/019

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Signifor 30 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Signifor 30 mg pulver til injeksjonsvæske
pasireotid
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 mg

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Væske til suspensjon for Signifor

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENKELTPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Signifor 40 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
pasireotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 40 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også:

Pulver: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).

Væske til suspensjon: karmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon

1 hetteglass med pulver

1 ferdigfylt sprøyte med 2 ml væske til suspensjon

1 sikkerhetskanyle

1 hetteglassadapter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intramuskulær bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/753/014

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Signifor 40 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR DELPAKNING AV MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Signifor 40 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
pasireotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 40 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Pulver: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).

Væske til suspensjon: karmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon

1 hetteglass med pulver + 1 ferdigfylt sprøyte med 2 ml væske til suspensjon + 1 sikkerhetskanyle + 1 hetteglassadapter.

Del av multipakning. Skal ikke selges enkeltvis.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intramuskulær bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/753/015

Multipakning som inneholder 3 delpakninger

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Signifor 40 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Signifor 40 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
pasireotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 40 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også:

Pulver: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).

Væske til suspensjon: karmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon

Multipakning: 3 pakninger med 1 injeksjonssett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intramuskulær bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/753/015

Multipakning som inneholder 3 delpakninger

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Signifor 40 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Signifor 40 mg pulver til injeksjonsvæske
pasireotid
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

40 mg

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Væske til suspensjon for Signifor

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENKELTPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Signifor 60 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
pasireotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 60 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også:

Pulver: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).

Væske til suspensjon: karmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon

1 hetteglass med pulver

1 ferdigfylt sprøyte med 2 ml væske til suspensjon

1 sikkerhetskanyle

1 hetteglassadapter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intramuskulær bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/753/016

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Signifor 60 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR DELPAKNING AV MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Signifor 60 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
pasireotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 60 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Pulver: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).

Væske til suspensjon: karmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon

1 hetteglass med pulver + 1 ferdigfylt sprøyte med 2 ml væske til suspensjon + 1 sikkerhetskanyle + 1 hetteglassadapter.

Del av multipakning. Skal ikke selges enkeltvis.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intramuskulær bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/753/017

Multipakning som inneholder 3 delpakninger

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Signifor 60 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Signifor 60 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
pasireotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 60 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også:

Pulver: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60:40-50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).

Væske til suspensjon: karmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon

Multipakning: 3 pakninger med 1 injeksjonssett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intramuskulær bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/753/017

Multipakning som inneholder 3 delpakninger

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Signifor 60 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Signifor 60 mg pulver til injeksjonsvæske
pasireotid
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

60 mg

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Væske til suspensjon for Signifor

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Signifor 0,3 mg injeksjonsvæske, oppløsning
Signifor 0,6 mg injeksjonsvæske, oppløsning
Signifor 0,9 mg injeksjonsvæske, oppløsning

pasireotid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, sykepleier eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, sykepleier eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Signifor er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Signifor
3. Hvordan du bruker Signifor
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Signifor
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Signifor er og hva det brukes mot

Signifor er et legemiddel som inneholder virkestoffet pasireotid. Det brukes til å behandle Cushings sykdom hos voksne pasienter der kirurgi ikke er et alternativ eller der kirurgi ikke har vært vellykket.

Cushings sykdom er forårsaket av en forstørrelse i hypofysen (en kjertel på undersiden av hjernen) som kalles hypofyseadenom. Dette fører til at kroppen overproduserer et hormon som kalles adrenokortikotropisk hormon (ACTH), som igjen fører til overproduksjon av et annet hormon som kalles kortisol.

Kroppen produserer naturlig en substans som kalles somatostatin, som blokkerer produksjonen av visse hormoner, inkludert ACTH. Pasireotid virker på nesten samme måte som somatostatin. Signifor har altså evnen til å blokkere produksjonen av ACTH, som bidrar til å kontrollere overproduksjonen av kortisol, og lindrer symptomene ved Cushings sykdom.

Spør legen din dersom du har noen spørsmål om hvordan Signifor virker eller hvorfor dette legemidlet har blitt forskrevet til deg.

2. Hva du må vite før du bruker Signifor

Bruk ikke Signifor dersom

- du er allergisk overfor pasireotid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du har alvorlige leverproblemer

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Signifor dersom du har eller noen gang har hatt:

- problemer med blodsukknivået ditt, enten for høyt (som ved hyperglykemi/diabetes) eller for lavt (hypoglykemi);
- hjerteproblemer slik som nylig hjerteinfarkt, hjertesvikt (en type hjerteproblem som gjør at

- hjertet ikke klarer å pumpe nok blod ut i kroppen) eller plutselige og trykkende brystmerter (opptrer vanligvis som en følelse av trykk, tyngdefølelse, tetthet, press eller smerter over brystet);
- en hjerterytmeforstyrrelse, slik som uregelmessig hjerterytmeforstyrrelse eller et unormalt elektrisk signal som kalles "forlengelse av QT-intervallet" eller "QT-forlengelse";
- lavt nivå av kalium eller magnesium i blodet ditt;
- gallestein

Under behandling med Signifor

- Signifor kontrollerer overproduksjon av kortisol. Kontrollen kan bli for sterk og du kan oppleve tegn eller symptomer forbundet med mangel på kortisol, slik som ekstrem svakhet, tretthet, vekttap, kvalme, oppkast eller lavt blodtrykk. Fortell det til legen din umiddelbart dersom dette skjer
- Signifor kan føre til at blodsukkeret ditt stiger. Legen din kan ønske å overvåke blodsukkernivået ditt og starte behandling med eller justere din diabetesmedisin
- Signifor kan senke hjerterytmeforstyrrelsen din. Legen din kan ønske å overvåke hjerterytmeforstyrrelsen din ved å bruke en maskin som måler hjertets elektriske aktivitet ("EKG", eller elektrokardiogram). Dersom du bruker legemidler for å behandle en hjertesykdom, kan det være nødvendig at legen justerer doseringen av dette legemidlet
- Legen din kan også ønske å jevnlig sjekke galleblæren, leverenzymene og hypofysehormoner siden alle disse kan påvirkes av dette legemidlet

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år da ingen data er tilgjengelig for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Signifor

Signifor kan påvirke hvordan enkelte andre legemidler virker. Dersom du bruker andre legemidler samtidig som du bruker Signifor (også reseptfrie legemidler), kan det hende at legen din må kontrollere hjertet ditt mer grundig eller endre dosen din av Signifor eller de andre legemidlene. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig å informere legen din dersom du bruker:

- legemidler som brukes til å behandle uregelmessig puls, slik som legemidler som inneholder disopyramid, prokainamid, kinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid, amiodaron eller dronedaron;
- legemidler som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner (tas via munnen: klaritromycin, moksifloksacin; gis som injeksjon: erytromycin, pentamidin);
- legemidler som brukes til å behandle soppiinfeksjoner (ketokonazol, unntatt i shampoo);
- legemidler som brukes til å behandle enkelte psykiske lidelser (klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon);
- legemidler som brukes til å behandle høysnue og andre allergier (terfenadin, astemizol, mizolastin);
- legemidler som brukes til å forebygge eller behandle malaria (klorokin, halofantrin, lumefantrin);
- legemidler som kontrollerer blodtrykket ditt, som f.eks.:
 - betablokkere (metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol)
 - kalsiumkanalblokkere (bepridil, verapamil, diltiazem)
 - kolinesterasehemmere (rivastigmin, fysostigmin);
- legemidler som brukes til å kontrollere elektrolyttbalansen (kalium, magnesium) i kroppen din.

Det er spesielt viktig at du sier i fra dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- ciklosporin (brukes etter organtransplantasjon for å redusere aktiviteten til immunsystemet);
- legemidler som brukes til å behandle for høyt blodsukker (som ved diabetes) eller for lavt blodsukker (hypoglykemi), som f.eks.:
 - insulin;
 - metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid (legemidler ved diabetes).

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker noen form for medisin.

- Du bør ikke bruke Signifor under graviditet dersom det ikke er helt nødvendig. Dersom du er gravid eller tror du kan være det, er det viktig å fortelle det til legen din. Legen din vil diskutere med deg om du kan bruke Signifor under graviditeten.
- Du bør ikke amme mens du bruker Signifor. Det er ikke kjent om Signifor går over i brystmelk.
- Du bør bruke en effektiv prevensjonsmetode under behandling hvis du er kvinne og seksuelt aktiv. Rådfør deg med lege om behovet for prevensjon før du bruker Signifor.

Kjøring og bruk av maskiner

Signifor kan ha en liten effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, fordi noen av bivirkningene du kan få mens du bruker Signifor, slik som svimmelhet, hodepine og tretthet, kan redusere evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner sikkert.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Signifor

Signifor inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. det er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Signifor

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Dette legemidlet oppbevares i en ampulle, dvs en liten glassbeholder.

Hvor mye Signifor du skal bruke

Den anbefalte dosen er en ampulle med 0,6 mg Signifor to ganger daglig. Å ta Signifor på samme tid hver dag vil hjelpe deg til å huske å ta legemidlet. Etter at du har begynt behandlingen, kan det hende at legen din bestemmer at dosen din skal økes til en ampulle med 0,9 mg Signifor to ganger daglig.

Dersom du opplever bivirkninger, kan legen redusere dosen din for en periode med 0,3 mg per injeksjon.

Dersom du har en leversykdom før du begynner behandling med Signifor, kan det hende at legen din vil starte behandlingen din med en dose på en ampulle med 0,3 mg Signifor to ganger daglig.

Signifor ampuller finnes i ulike styrker (0,3 mg, 0,6 mg og 0,9 mg) for å kunne tilpasses den spesifikke dosen som legen din har skrevet ut.

Legen din vil regelmessig undersøke hvordan du responderer på behandlingen med Signifor og bestemme hvilken dose som er best for deg.

Hvordan du bruker Signifor

Legen din eller sykepleieren vil instruere deg i hvordan du injiserer deg selv med Signifor. Du bør også lese instruksjonene i slutten av dette pakningsvedlegget. Kontakt lege, sykepleier eller apotek dersom du har noen spørsmål.

Signifor er ment for subkutan bruk. Dette betyr at det blir injisert gjennom en kort nål inn i fettvevet rett under huden. Lårene og magen er gode områder for subkutan injeksjon. Du kan unngå sårhet og hudirritasjon ved at du ved hver injeksjon velger et annet sted enn forrige gang. Du bør også unngå injeksjoner på steder med sår eller irritert hud.

Ikke bruk Signifor dersom oppløsningen ikke er klar eller inneholder partikler. Oppløsningen skal være uten synlige partikler, klar og fargeløs.

Hvor lenge du skal bruke Signifor

Du bør fortsette å bruke Signifor så lenge legen din forteller deg at du skal gjøre det.

Dersom du tar for mye av Signifor

Dersom du ved et uhell bruker mer Signifor enn legen har forskrevet, må du kontakte lege, sykepleier eller apotek umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Signifor

Ikke injiser en dobbelt dose av Signifor som erstatning for en glemt dose. Dersom du glemmer å injisere en dose Signifor, skal du injisere neste dose til planlagt tid.

Dersom du avbryter behandling med Signifor

Dersom du avbryter behandlingen din med Signifor, kan kortisolnivået ditt øke igjen og symptomene dine kan komme tilbake. Derfor skal du ikke slutte med Signifor dersom ikke legen din forteller deg at du skal gjøre det.

Spør lege, sykepleier eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Enkelte bivirkninger kan være alvorlige. Informer legen din øyeblikkelig dersom du opplever noe av det følgende:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Endret sukkernivå i blodet. Du kan oppleve uttalt tørste, rikelig vannlating, økt appetitt med vekttap, tretthet, kvalme, oppkast, magesmerter.
- Gallestein eller komplikasjoner forbundet med dette. Du kan oppleve feber, frysninger, at hud/øyne blir gulfarget, plutselige ryggsmarter eller smerter i høyre side av magen din.
- Ekstrem tretthet.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Lavt kortisolnivå. Du kan oppleve ekstrem svakhet, tretthet, vekttap, kvalme, oppkast og lavt blodtrykk.
- Langsom puls.
- Lavt blodtrykk. Du kan oppleve svimmelhet, ørhet og besvimelse eller svimmelhet idet du reiser deg.
- Problemer med tilstrømning av gallevæske (kolestase). Du kan oppleve gulfarging av huden, mørk urin, blek avføring og kløe.
- Galleblærebetennelse (kolecystitt).

Andre bivirkninger av Signifor kan omfatte:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Diaré
- Kvalme
- Magesmerter
- Smerter på injeksjonsstedet

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Forlenget QT-intervall (et unormalt elektrisk signal i hjertet ditt som kan ses i tester)
- Tap av appetitt
- Oppkast
- Hodepine
- Svimmelhet
- Hårtap
- Kløe (pruritus)
- Muskelsmerter (myalgi)

- Leddsmerter (artralgi)
- Unormale resultater på leverfunksjonstester
- Unormale resultater på tester av bukspyttkjertelfunksjon
- Unormal blodlevring

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Lavt nivå av røde blodceller (anemi)

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

- Økt nivå av ketonlegemer (en gruppe stoffer som lages i leveren) i urinen eller blodet (diabetisk ketoacidose) som en komplikasjon av økt sukkernivå i blodet. Du kan oppleve at pusten din lukter fruktig, at du får pustevansker og blir forvirret.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, sykepleier eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Signifor

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ampulleetiketten og kartongen etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Signifor

- Virkestoff er pasireotid.
Signifor 0,3 mg: En ampulle med 1 ml oppløsning inneholder 0,3 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).
Signifor 0,6 mg: En ampulle med 1 ml oppløsning inneholder 0,6 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).
Signifor 0,9 mg: En ampulle med 1 ml oppløsning inneholder 0,9 mg pasireotid (som pasireotiddiaspartat).
- Andre innholdsstoffer er mannitol, vinsyre, natriumhydroksid og vann til injeksjoner.

Hvordan Signifor ser ut og innholdet i pakningen

Signifor injeksjonsvæske, oppløsning, er en klar, fargeløs oppløsning i en ampulle. Hver ampulle inneholder 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Signifor er tilgjengelig i pakninger som inneholder 6 ampuller eller i multipakninger som inneholder 18 (3 pakninger med 6), 30 (5 pakninger med 6) eller 60 (10 pakninger med 6) ampuller.

Ikke alle styrker eller pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i landet ditt.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Tilvirker

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
France

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Švedija

България

Recordati Rare Diseases
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36
Belgique/Belgien

Česká republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francie

Magyarország

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franciaország

Danmark

Recordati AB.
Tlf: + 46 8 545 80 230
Sverige

Malta

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 1 47 73 64 58
Franza

Deutschland

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Eesti

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Rootsi

Norge

Recordati AB.
Tlf: + 46 8 545 80 230
Sverige

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

France

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
France

Ísland

Recordati AB.
Simi: + 46 8 545 80 230
Svíþjóð

Italia

Recordati Rare Diseases Italy Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Κύπρος

Recordati Rare Diseases
Τηλ : +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Latvija

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Zviedrija

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

Polska

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francja

Portugal

Jaba Recordati S.A.
Tel: +351 21 432 95 00

România

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franța

Slovenija

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Slovenská republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francúzsko

Suomi/Finland

Recordati AB.
Puh/Tel : +46 8 545 80 230
Sverige

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Rare Diseases UK Ltd.
Tel: +44 (0)1491 414333

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

INSTRUKSJONER FOR BRUK AV SIGNIFOR INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

Dette legemidlet oppbevares i en ampulle, dvs en liten glassbeholder. Signifor skal administreres ved bruk av sterile engangssprøyter og kanyler.

Legen eller sykepleieren din vil vise deg hvordan du bruker Signifor ampuller. Les imidlertid følgende informasjon nøye før du bruker ampullen. Kontakt legen eller sykepleieren din og be om hjelp dersom du er usikker på hvordan du skal sette injeksjonen på deg selv eller hvis du har spørsmål.

Injeksjonen kan forberedes enten ved å bruke to ulike kanyler til å trekke opp og til å injisere oppløsningen, eller ved å bruke én kort tynn injeksjonskanyle til begge trinnene. Avhengig av lokal klinisk praksis, vil legen eller sykepleieren din fortelle deg hvilken metode de vil du skal bruke. Følg deres instruksjoner.

Oppbevar Signifor ampullene i henhold til oppbevaringsbetingelsene angitt på esken.

Viktig sikkerhetsinformasjon

Advarsel: Oppbevar ampullene utilgjengelig for barn.

Hva trenger jeg

For å kunne sette en injeksjon på deg selv trenger du:

1. En Signifor ampulle
2. Spritserviett eller lignende
3. En steril sprøyte
4. En lang tykk butt steril kanyle for å trekke opp oppløsningen (legen eller sykepleieren din vil fortelle deg om du trenger dette)
5. En kort tynn steril kanyle
6. En sprøytebeholder eller en annen tett lukket avfallsbeholder

Injeksjonsstedet

Injeksjonsstedet er det stedet på kroppen hvor du skal sette injeksjonen på deg selv. Signifor skal gis subkutan. Dette betyr at det blir injisert via en kort kanyle inn i fettvevet rett under huden. Lårene og magen er velegnede områder for subkutan injisering. Unngå sårhet og hudirritasjon ved å velge nytt injeksjonssted for hver injeksjon. Du bør også unngå injeksjoner på steder hvor huden er sår eller irritert.

Slik kommer du i gang

Følg nøye trinnene nedenfor når du er klar til å sette injeksjonen på deg selv:

- Vask hendene grundig med såpe og vann.
- Bruk nye engangskanyler og sprøyter hver gang du setter en injeksjon på deg selv. Bruk sprøyter og kanyler kun én gang. Del **aldri** kanyler og sprøyter med andre.
- Ta en ampulle ut av esken.
- Kontroller ampullen. IKKE BRUK den dersom den er ødelagt eller dersom væsken er uklar eller inneholder partikler. I alle disse tilfellene skal hele pakningen returneres til apoteket.

For å redusere lokalt ubehag bør injeksjonsvæsken få romtemperatur før administrering.

Ampullene skal åpnes rett før administrering, og all oppløsning som ikke brukes, skal kastes.

Kontroller utløpsdatoen og dosen

Kontroller utløpsdatoen som står på ampulleetiketten (etter "EXP") og kontroller at ampullen inneholder den dosen legen har skrevet ut til deg.

MÅ IKKE BRUKES etter utløpsdatoen eller dersom dosen ikke er korrekt. I begge disse tilfellene, skal hele pakningen returneres til apoteket.

Hvordan du injiserer Signifor



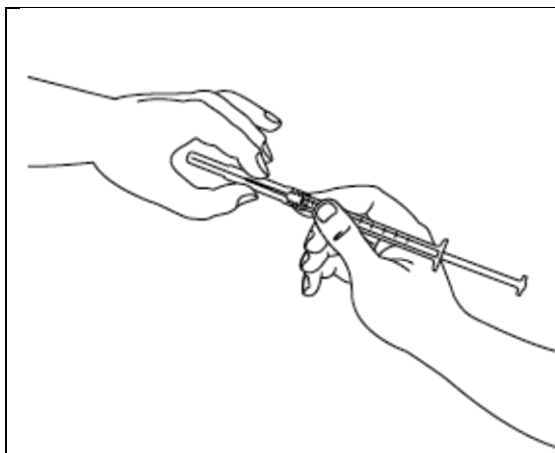
Trinn 1:

Signifor injeksjonsvæske, oppløsning, leveres i en ampulle som kan brekkes. Det fargede punktet på toppen markerer brekkpunktet på halsen av ampullen. Knips på ampullen med fingeren din for å forsikre deg om at det ikke er noe væske igjen i toppen når du åpner ampullen.



Trinn 2:

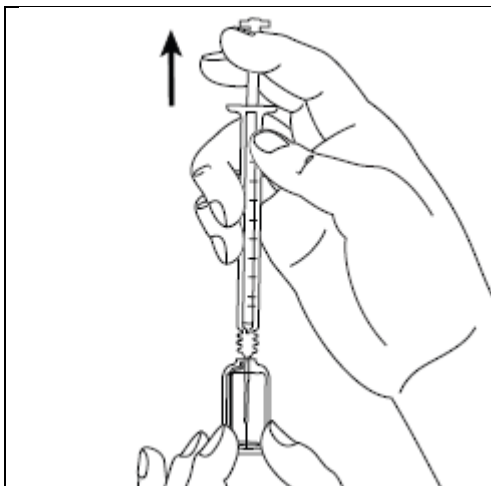
Anbefalt fremgangsmåte: hold ampullen i stående posisjon med det fargede punktet vendt fra deg. Hold den nederste delen av ampullen i en hånd. Hold tomlene sammen over og under halsen, brekk samtidig av toppen på ampullen ved brekkpunktet. Når ampullen er åpnet, plasserer du den stående på en ren og plan overflate.



Trinn 3:

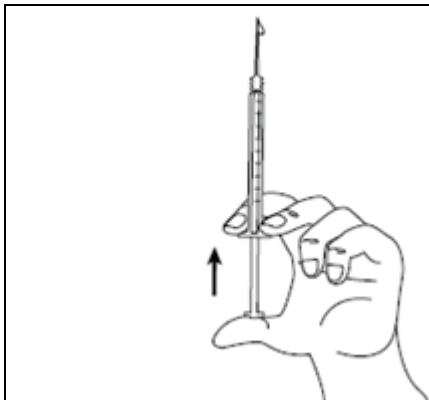
Ta frem den sterile sprøyten og sett på en kanyle. Dersom du har blitt instruert i å bruke to kanyler, skal du bruke den lange tykke butte kanylen til dette trinnet..

Før du fortsetter til trinn 4, vask injeksjonsstedet med en spritserviett.



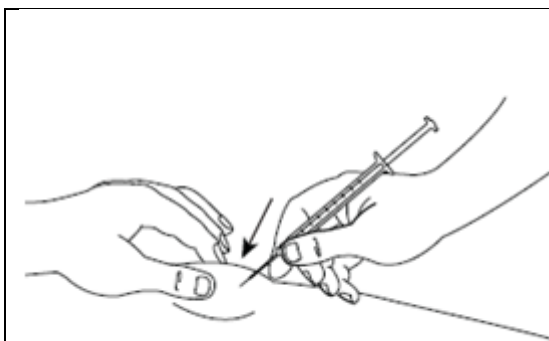
Trinn 4:

Ta av kanylebeskyttelsen. Stikk kanylen inn i ampullen og trekk ut stempelet på sprøyten slik at hele volumet i ampullen trekkes opp i sprøyten. Dersom du har blitt instruert i å bruke to kanyler, skal du nå bytte den lange kanylen med den korte.



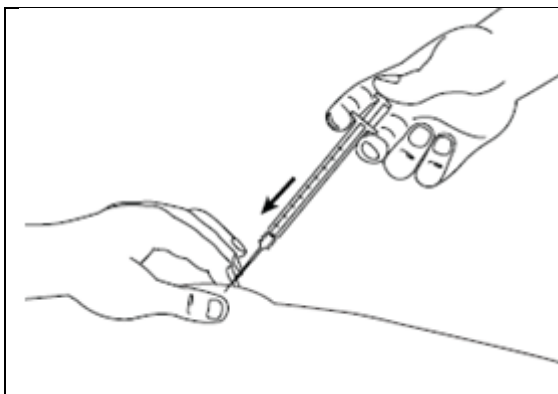
Trinn 5:

Hold sprøyten i én hånd mellom to fingre og med tommelen din på enden av stempelet. Knips på sprøyten med fingrene dine for å få bort luftbobler. Forsikre deg om at det ikke er noen luftbobler i sprøyten ved å trykke inn stempelet til du kan se en dråpe komme ut av kanylen. Ikke la kanylen komme i kontakt med noe annet. Du er nå klar for selve injeksjonen.



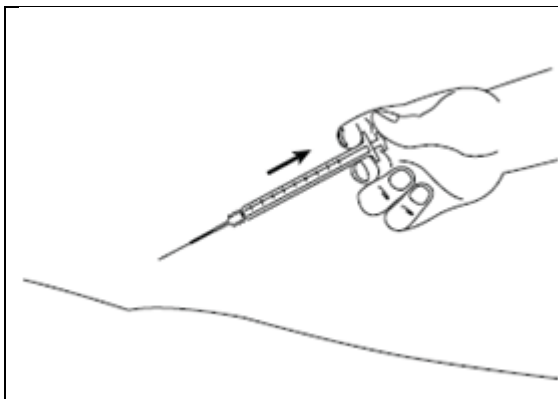
Trinn 6:

Knip forsiktig huden på injeksjonsstedet og, mens du holder sprøyten i en vinkel på ca. 45 grader (som vist på tegningen), stikker du den inn på injeksjonsstedet. Trekk stempelet forsiktig utover for å se at du ikke har truffet et blodkar. Dersom du ser blod i sprøyten, skal du ta den ut fra huden igjen, erstatte den korte kanylen med en ny, og stikke den inn på et annet injeksjonssted.

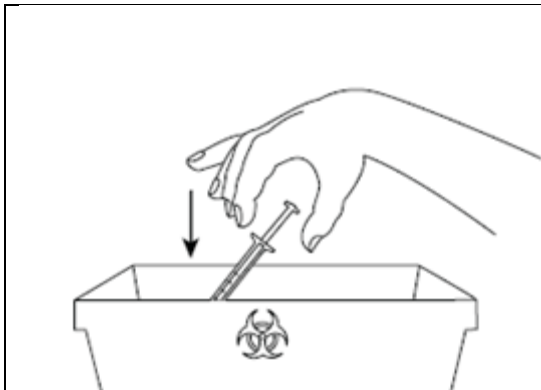


Trinn 7:

Fortsett å knipe forsiktig i huden, press stempelet langsomt nedover så langt som det går inntil all oppløsning er injisert. Hold stempelet nede og la sprøyten bli sittende i 5 sekunder.

**Trinn 8:**

Slipp langsomt taket i hudfolden og trekk forsiktig ut kanylen. Sett kanylebeskyttelsen på igjen.

**Trinn 9:**

Kast den brukte sprøyten og kanylen umiddelbart i en sprøytebeholder eller annen tett lukket avfallsbeholder. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Signifor 10 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
Signifor 20 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
Signifor 30 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
Signifor 40 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
Signifor 60 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
pasireotid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, sykepleier eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, sykepleier eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Signifor er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Signifor
3. Hvordan du bruker Signifor
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Signifor
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Signifor er og hva det brukes mot

Signifor er et legemiddel som inneholder virkestoffet pasireotid. Det brukes til å behandle akromegali hos voksne pasienter. Det brukes også til å behandle Cushings sykdom hos voksne pasienter der kirurgi ikke er et alternativ eller der kirurgi ikke har vært tilstrekkelig.

Akromegali

Akromegali er forårsaket av en type svulst som kalles hypofyseadenom som utvikles i hypofysen (på undersiden av hjernen). Dette adenomet fører til at kroppen overproduserer hormoner som styrer vekst av vev, organer og bein, noe som resulterer i en økning av størrelsen på bein og vev, særlig av hendene og føttene.

Cushings sykdom

Cushings sykdom er forårsaket av en forstørrelse i hypofysen (en kjertel på undersiden av hjernen) som kalles hypofyseadenom. Dette fører til at kroppen overproduserer et hormon som kalles adrenokortikotropisk hormon (ACTH), som igjen fører til overproduksjon av et annet hormon som kalles kortisol.

Kroppen produserer naturlig en substans som kalles somatostatin, som blokkerer produksjonen av visse hormoner, inkludert ACTH. Pasireotid virker på nesten samme måte som somatostatin. Signifor har dermed evnen til å blokkere produksjonen av ACTH, som bidrar til å kontrollere overproduksjonen av kortisol, og forbedrer symptomene ved Cushings sykdom.

Signifor reduserer produksjonen av disse hormonene og muligens også størrelsen av adenomet. Som et resultat, reduseres symptomene på akromegali hvilket inkluderer hodepine, økt svetting, nummenhet i hender og føtter, tretthet og leddsmerter.

Spør legen din dersom du har noen spørsmål om hvordan Signifor virker eller hvorfor dette legemidlet har blitt forskrevet til deg.

2. Hva du må vite før du bruker Signifor

Bruk ikke Signifor dersom

- du er allergisk overfor pasireotid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du har alvorlige leverproblemer

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Signifor dersom du har eller noen gang har hatt:

- problemer med blodsukkernivået ditt, enten for høyt (som ved hyperglykemi/diabetes) eller for lavt (hypoglykemi);
- hjerteproblemer slik som nylig hjerteinfarkt, hjertesvikt (en type hjerteproblem som gjør at hjertet ikke klarer å pumpe nok blod ut i kroppen) eller plutselige og trykkende brystmerter (opptrer vanligvis som en følelse av trykk, tyngdefølelse, tetthet, press eller smerter over brystet);
- en hjerterytmeforstyrrelse, slik som uregelmessig hjerterytme eller et unormalt elektrisk signal som kalles "forlengelse av QT-intervallet" eller "QT-forlengelse";
- lavt nivå av kalium eller magnesium i blodet ditt;
- gallestein
- eller hvis du tar et blodfortynnende legemiddel (legemidler som brukes for å redusere koaguleringssevnen til blodet), vil legen din overvåke koagulasjonsparametrene dine og kan justere dosen du tar av det blodfortynnende legemidlet

Under behandling med Signifor

- Signifor kan føre til at blodsukkeret ditt stiger. Legen din kan ønske å overvåke blodsukkernivået ditt og starte behandling med eller justere din diabetesmedisin
- Signifor kontrollerer overproduksjon av kortisol. Kontrollen kan bli for sterk og du kan oppleve tegn eller symptomer forbundet med mangel på kortisol, slik som ekstrem svakhet, tretthet, vekttap, kvalme, oppkast eller lavt blodtrykk. Fortell det til legen din umiddelbart dersom dette skjer
- Signifor kan senke hjerterytmen din. Legen din kan ønske å overvåke hjerterytmen din ved å bruke en maskin som måler hjertets elektriske aktivitet ("EKG", eller elektrokardiogram). Dersom du bruker legemidler for å behandle en hjertesykdom, kan det være nødvendig at legen justerer doseringen av dette legemidlet
- Legen din kan også ønske å jevnlig sjekke galleblæren, leverenzymene og hypofysehormoner siden alle disse kan påvirkes av dette legemidlet

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år da ingen data er tilgjengelig for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Signifor

Signifor kan påvirke hvordan enkelte andre legemidler virker. Dersom du bruker andre legemidler samtidig som du bruker Signifor (også reseptfrie legemidler), kan det hende at legen din må kontrollere hjertet ditt mer grundig eller endre dosen din av Signifor eller de andre legemidlene. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig å informere legen din dersom du bruker:

- legemidler som brukes i forbindelse med organtransplantasjon for å redusere aktiviteten av immunsystemet (ciklosporin);
- legemidler til behandling av blodsukkernivå dersom det er for høyt (som diabetes) eller for lavt (hypoglykemi), for eksempel:
 - insulin
 - metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid (antidiabetika);
- legemidler som brukes til å behandle uregelmessig puls, slik som legemidler som inneholder disopyramid, prokainamid, kinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid, amiodaron eller dronedaron;

- legemidler som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner (tas via munnen: klaritromycin, moksifloksacin; gis som injeksjon: erytromycin, pentamidin);
- legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (ketokonazol, unntatt i shampoo);
- legemidler som brukes til å behandle enkelte psykiske lidelser (klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisulprid, sertindol, metadon);
- legemidler som brukes til å behandle høysnue og andre allergier (terfenadin, astemizol, mizolastin);
- legemidler som brukes til å forebygge eller behandle malaria (klorokin, halofantrin, lumefantrin);
- legemidler som kontrollerer blodtrykket ditt, som f.eks.:
 - betablokkere (metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol)
 - kalsiumkanalblokkere (bepridil, verapamil, diltiazem)
 - kolinesterasehemmere (rivastigmin, fysostigmin);
- legemidler som brukes til å kontrollere elektrolyttbalansen (kalium, magnesium) i kroppen din.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker noen form for medisin.

- Du bør ikke bruke Signifor under graviditet dersom det ikke er helt nødvendig. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du ammer. Det er ikke kjent om Signifor går over i brystmelk.
- Du bør bruke en effektiv prevensjonsmetode under behandling hvis du er kvinne og seksuelt aktiv. Rådfør deg med lege om behovet for prevensjon før du bruker Signifor.

Kjøring og bruk av maskiner

Signifor kan ha en liten effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, fordi noen av bivirkningene du kan få mens du bruker Signifor, slik som hodepine, svimmelhet og tretthet, kan redusere evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner sikkert.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Signifor

Signifor inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. det er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Signifor

Dette legemidlet vil bli gitt til deg av helsepersonell som har fått opplæring i å gjøre det.

Hvor mye Signifor du skal bruke

Akromegali

Den anbefalte startdosen av Signifor ved akromegali er 40 mg hver 4. uke. Etter at du har begynt behandlingen, kan det hende at legen din revurderer dosen din. Dette kan innebære å måle veksthormonnivåene eller andre hormoner i blodet ditt. Avhengig av resultatene og hvordan du føler deg, kan det være nødvendig å redusere eller øke dosen med Signifor som gis i hver injeksjon. Dosen bør ikke overskride 60 mg. Dersom du har en leversykdom før du begynner behandling mot akromegali med Signifor, kan det hende at legen din vil starte behandlingen din med en dose på 20 mg.

Cushings sykdom

Den vanlige startdosen med Signifor ved Cushings sykdom er 10 mg hver 4. uke. Etter at du har startet behandlingen, kan legen revurdere dosen din. Dette kan innebære å måle nivåene av kortisol i blodet eller urinen. Avhengig av resultatene og hvordan du føler deg, må kanskje dosen av Signifor som gis i hver injeksjon reduseres eller økes. Dosen bør ikke overstige 40 mg.

Legen din vil regelmessig undersøke hvordan du responderer på behandlingen med Signifor og bestemme hvilken dose som er best for deg.

Hvordan du bruker Signifor

Det er legen din eller sykepleieren din som vil injisere Signifor. Hvis du har spørsmål, kan du kontakte lege, sykepleier eller farmasøyt.

Signifor er ment til intramuskulær bruk. Dette betyr at det injiseres gjennom en nål inn i musklene i baken din.

Hvor lenge du skal bruke Signifor

Dette er en langtidsbehandling, som muligens kan vare i flere år. Legen din vil overvåke tilstanden din regelmessig for å kontrollere at behandlingen har ønsket effekt. Behandlingen din med Signifor bør fortsette så lenge legen din forteller deg at det er nødvendig.

Dersom du avbryter behandling med Signifor

Dersom du avbryter behandlingen med Signifor kan symptomene dine komme tilbake. Derfor må du ikke slutte å bruke Signifor, med mindre legen din sier det.

Spør lege, sykepleier eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Enkelte bivirkninger kan være alvorlige. Informer legen din øyeblikkelig dersom du opplever noe av det følgende:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Høyt sukkernivå i blodet. Du kan oppleve uttalt tørste, rikelig vannlating, økt appetitt med vekttap, tretthet, kvalme, oppkast, magesmerter.
- Gallestein eller komplikasjoner forbundet med dette. Du kan oppleve feber, frysninger, at hud/øyne blir gulfarget, plutselige rygg smerter eller smerter i høyre side av magen din.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Lavt kortisolnivå. Du kan oppleve ekstrem svakhet, tretthet, vekttap, kvalme, oppkast og lavt blodtrykk.
- Langsom puls.
- Forlenget QT-intervall (et unormalt elektrisk signal i hjertet ditt som kan fremkomme på tester).
- Problemer med tilstrømming av gallevæske (kolestase). Du kan oppleve gulfarging av huden, mørk urin, blek avføring og kløe.
- Galleblærebetennelse (kolecystitt).

Andre bivirkninger av Signifor kan omfatte:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Diaré
- Kvalme
- Magesmerter
- Fatigue (utmattelse)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Tretthet, fatigue (utmattelse), blek hud (tegn på lavt nivå av røde blodceller)
- Tap av appetitt
- Hodepine
- Oppblåsthet
- Oppkast
- Svimmelhet

- Smerte, ubehag, kløe og hevelse på injeksjonsstedet
- Endring av resultater i leverfunksjonstester
- Unormale blodprøveresultater (tegn på høyt nivå av kreatinfosfokinase, glykosylert hemoglobin, lipase i blodet)
- Hårtap

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Endring i blodprøveresultater fra bukspyttkjertelen (amylase)
- Unormal blodlevring

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

- Økt nivå av ketonlegemer (en gruppe stoffer som lages i leveren) i urinen eller blodet (diabetisk ketoacidose) som en komplikasjon av økt sukkernivå i blodet. Du kan oppleve at pusten din lukter fruktig, at du får pustevansker og blir forvirret.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, sykepleier eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Signifor

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakning, hetteglass og ferdigfylt sprøyte etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden
- Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Skal ikke fryses.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Signifor

- Virkestoff er pasireotid.
Signifor 10 mg: Hvert hetteglass inneholder 10 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).
Signifor 20 mg: Hvert hetteglass inneholder 20 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).
Signifor 30 mg: Hvert hetteglass inneholder 30 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).
Signifor 40 mg: Hvert hetteglass inneholder 40 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).
Signifor 60 mg: Hvert hetteglass inneholder 60 mg pasireotid (som pasireotidpamoat).
- Andre innholdsstoffer er:
 - I pulveret: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50-60: 40,50), poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (50:50).
 - I væsken til suspensjon: karmellosenatrium, mannitol, poloxamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Signifor ser ut og innholdet i pakningen

Signifor pulver er et litt gulaktig til gult pulver i et hetteglass. Væsken til suspensjon er en klar, fargeløs til svakt gul eller svakt brun oppløsning i en ferdigfylt sprøyte.

Signifor 10 mg er tilgjengelig i enkeltpakninger som inneholder ett hetteglass med pulver med 10 mg pasireotid og en ferdigfylt sprøyte med 2 ml væske til suspensjon.

Signifor 20 mg er tilgjengelig i enkeltpakninger som inneholder ett hetteglass med pulver med 20 mg pasireotid og en ferdigfylt sprøyte med 2 ml væske til suspensjon.

Signifor 30 mg er tilgjengelig i enkeltpakninger som inneholder ett hetteglass med pulver med 30 mg

pasireotid og en ferdigfylt sprøyte med 2 ml væske til suspensjon.

Signifor 40 mg er tilgjengelig i enkeltpakninger som inneholder ett hetteglass med pulver med 40 mg pasireotid og en ferdigfylt sprøyte med 2 ml væske til suspensjon.

Signifor 60 mg er tilgjengelig i enkeltpakninger som inneholder ett hetteglass med pulver med 60 mg pasireotid og en ferdigfylt sprøyte med 2 ml væske til suspensjon.

Hver enkeltpakke inneholder hetteglasset og en ferdigfylt sprøyte i et forseglet blisterbrett med en hetteglassadapter og én sikkerhetskanyle til injeksjon.

Signifor 40 mg og Signifor 60 mg er også tilgjengelig i multipakninger som inneholder 3 enkeltpakninger.

Ikke alle styrker eller pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i landet ditt.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Recordati Rare Diseases

Immeuble Le Wilson

70 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

Tilvirker

Recordati Rare Diseases

Immeuble Le Wilson

70 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30 rue des Peupliers

92000 Nanterre

France

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Švedija

България

Recordati Rare Diseases

Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58

Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Belgique/Belgien

Česká republika

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francie

Magyarország

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Franciaország

Danmark

Recordati AB.
Tlf: + 46 8 545 80 230
Sverige

Deutschland

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0

Eesti

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Rootsi

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

France

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
France

Ísland

Recordati AB.
Simi: + 46 8 545 80 230
Svíþjóð

Italia

Recordati Rare Diseases Italy Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Κύπρος

Recordati Rare Diseases
Τηλ : +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Malta

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 1 47 73 64 58
Franza

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

Recordati AB.
Tlf: + 46 8 545 80 230
Sverige

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

Polska

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francja

Portugal

Jaba Recordati S.A.
Tel: +351 21 432 95 00

România

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franța

Slovenija

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Slovenská republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francúzsko

Suomi/Finland

Recordati AB.
Puh/Tel : +46 8 545 80 230
Sverige

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Latvija
Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Zviedrija

United Kingdom (Northern Ireland)
Recordati Rare Diseases UK Ltd.
Tel: +44 (0)1491 414333

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

INSTRUKSJONER FOR BRUK AV SIGNIFOR PULVER OG VÆSKE TIL INJEKSJONSVÆSKE, SUSPENSJON

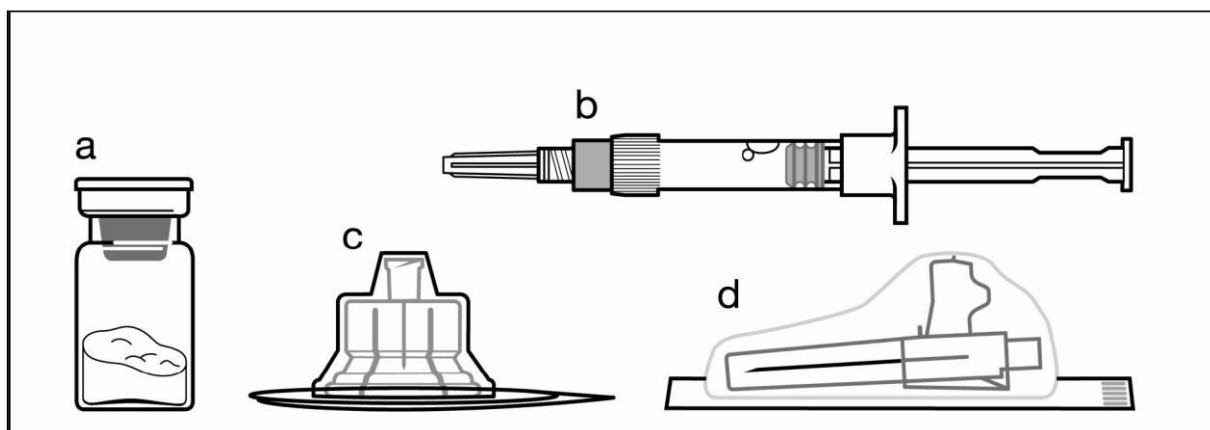
KUN TIL DYP INTRAMUSKULÆR INJEKSJON.

ADVARSEL:

Det er to viktige steg i rekonstitueringen av Signifor. **Følges ikke disse kan det føre til at injeksjonen ikke blir gitt på riktig måte.**

- **Injeksjonssettet må holde romtemperatur.** Ta ut injeksjonssettet fra kjøleskapet og la settet stå i romtemperatur i minst 30 minutter før rekonstituering, men ikke lenger enn 24 timer.
- Etter tilsetning av væske til suspensjon, **rist hetteglasset moderat** i minst 30 sekunder **til en homogen suspensjon er dannet.**

Inkludert i injeksjonssettet:



- a Ett hetteglass med pulver
- b En ferdigfylt sprøyte med væske til suspensjon
- c En hetteglassadapter for tilberedning av legemidlet
- d En sikkerhets-injeksjonskanyle (20G x 1.5")

Følg instruksjonene nedenfor nøye for å sikre riktig tilberedning av Signifor pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon før dyp intramuskulær injeksjon.

Signifor suspensjon skal kun tilberedes umiddelbart før administrering.

Signifor skal kun administreres av opplært helsepersonell.

Steg 1

Ta ut Signifor injeksjonssettet fra kjøleskapet.

OBS: Det er viktig å starte tilberedningsprosessen etter at injeksjonssettet har nådd romtemperatur. La settet stå i romtemperatur i minst 30 minutter før rekonstituering, men ikke lenger enn 24 timer.

NB. Hvis det ikke brukes innen 24 timer, kan injeksjonssettet settes tilbake i kjøleskapet.

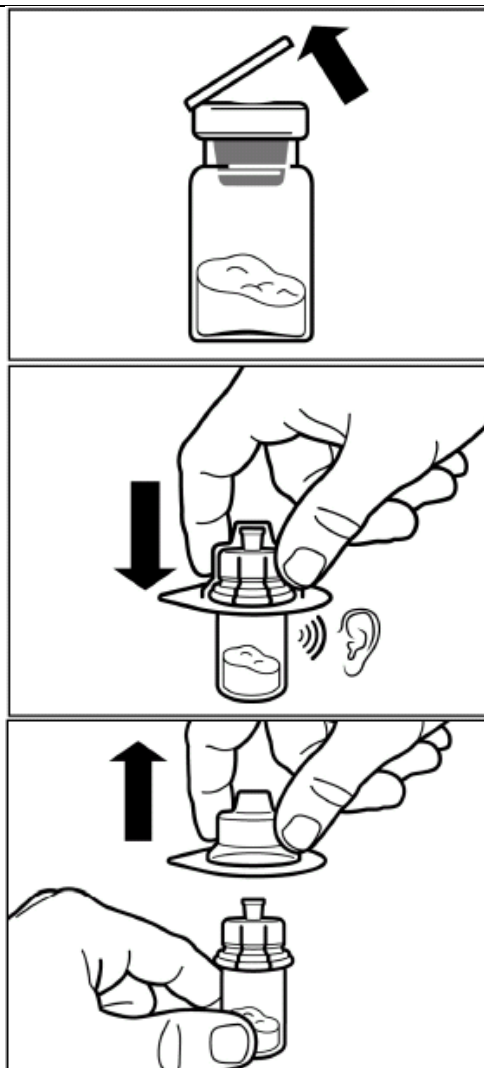
**Steg 2**

Fjern plastlokket fra hetteglasset og rengjør gummiproppen på hetteglasset med et sprittørk.

Ta av filmdekselet på pakningen av hetteglassadapteren, men IKKE ta ut adapteren av emballasjen.

Mens du holder i emballasjen til hetteglassadapteren, plasser adapteren på toppen av hetteglasset og skyv den helt ned slik at den klikker på plass, bekreftet av et "klikk".

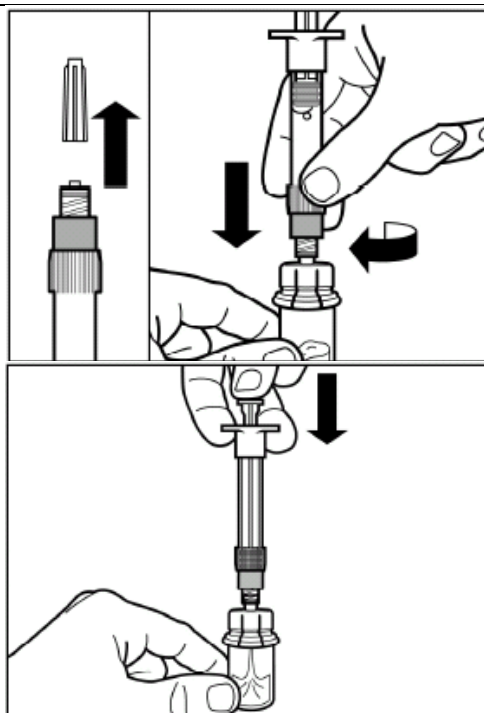
Fjern emballasjen fra hetteglassadapteren ved å løfte den rett opp som vist.



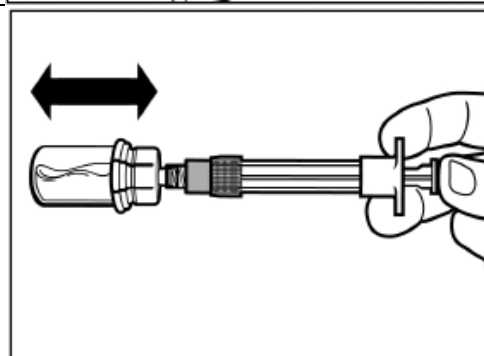
Steg 3

Fjern hetten fra sprøyten som er ferdigfylt med væske til suspensjon og **skru** sprøyten på hetteglassadapteren.

Trykk forsiktig stampelet helt ned for å overføre all væske til suspensjon over i hetteglasset.

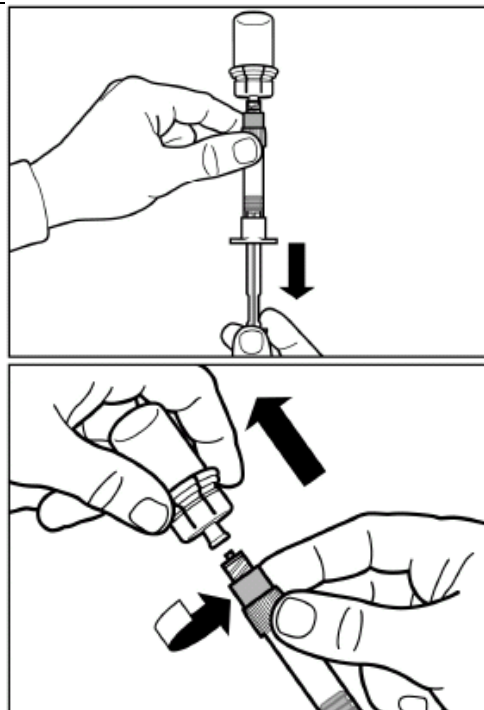
**Steg 4**

OBS: Hold stampelet nede og rist hetteglasset **moderat i minst 30 sekunder** slik at pulveret er fullstendig suspendert. **Gjenta moderat risting i enda 30 sekunder til hvis pulveret ikke er fullstendig suspendert.**

**Steg 5**

Snu sprøyten og hetteglasset opp ned, trekk stampelet **sakte** tilbake og trekk hele innholdet fra hetteglasset inn i sprøyten.

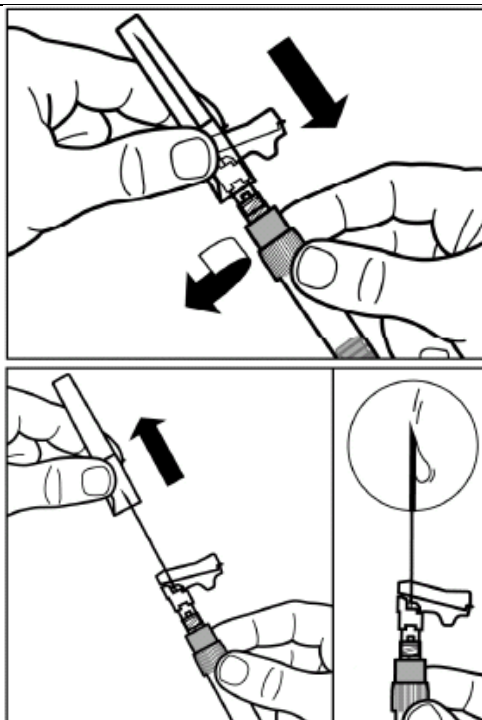
Skru løs sprøyten fra hetteglassadapteren.



Steg 6

Skrus sikkerhets-injeksjonskanylen på sprøyten.

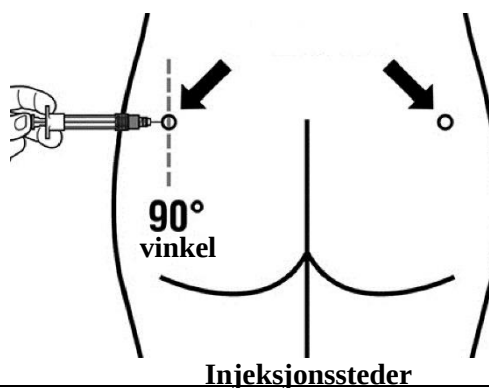
Trekk beskyttelsesdekselet rett av nålen. For å unngå sedimentering, kan du riste sprøyten for å opprettholde en jevn suspensjon. Slå forsiktig på sprøyten for å fjerne eventuelle synlige bobler og drive dem ut fra sprøyten. Rekonstituert Signifor er nå klar for **umiddelbar** administrering.

**Steg 7**

Signifor må kun gis ved dyp intramuskulær injeksjon.

Klargjør injeksjonsstedet med en alkoholserviett. Sett nålen helt inn i venstre eller høyre gluteus i en 90° vinkel mot huden.

Trekk stempelet sakte tilbake for å sjekke at ingen blodårer har blitt penetrert (sett injeksjonen et annet sted hvis en blodårer har blitt penetrert). Trykk stempelet sakte ned til sprøyten er tom. Trekk nålen fra injeksjonsstedet og aktiver sikringen over nålen. (som vist i steg 8).

**Steg 8**

Aktiver sikringen over nålen, ved hjelp av en av to følgende metoder:

- enten trykk den hengslede delen av sikringen ned på et hardt underlag (figur A),
- eller skyv hengslene frem med fingeren (figur B).

Et hørbart "klikk" bekrefter riktig aktivering.

Kast sprøyten umiddelbart i en beholder for skarpe gjenstander.

