

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОДУКТ

Сигнифор 0.3 мг раствор за инекции

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една ампула од 1 мл содржи 0.3 мг пасиреотид (како пасиреотид диаспартат).

За целосна листа на состав види глава 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инекции.

Бистар, безбоен раствор.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБИНИ

4.1. Терапевтски индикации

Сигнифор е индициран во третманот на возрасни пациенти со Кушингова болест, кај оние кај кои оперативниот третман не е опција, или каде што оперативниот зафат не дал резултати.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Почетната препорачана доза на Сигнифор е 0.6 мг како субкутана инекција 2 пати на ден.

Два месеца од почетокот на терапијата со Сигнифор пациентите треба да се проследат по однос на клиничкото подобрување. Кај пациентите кај кои се потврдува значително намалување на нивото на слободниот уринарен кортизол (UFC) треба да се продолжи со терапијата со Сигнифор онолку долго колку што се забележува ваквото намалување. Дозата може да се зголеми и до 0.9 мг таму каде што одговорот на лекувањето е задоволителен, а да се примени тогаш кога дозата од 0.6 мг добро се поднесува од страна на пациентот. Треба да се размисли за прекинување на терапијата со Сигнифор кај пациенти кај кои нема задоволителен одговор и по два месеца од терапијата со Сигнифор.

Кај пациенти кај кои се јавуваат несакани ефекти, можно е времено намалување на дозата со Сигнифор. Кај ваквите пациенти се препорачува доза од 0.3 мг 2 пати на ден.

Специјални групи на пациенти

Деца

Сигурноста и ефикасноста при употребата на Сигнифор кај деца и адолесценти од 0-18 години не е утврдена, т.е. нема веродостојни податоци.



Постари пациенти (≥ 65 години)

Податоците поврзани со употребата на Сигнифор кај пациенти постари од 65 години се ограничени, но нема јасни препораки поврзани со прилагодување на дозата (види глава 5.2.).

Бубрежни болни

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со намалена бубрежна функција (види глава 5.2.).

Црнодробни болни

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно оштетување на црнодробната функција (Child Pugh A). Препорачаната почетна доза кај пациенти со умерено црнодробно оштетување (Child Pugh B) е 0.3 мг два пати на ден (види глава 5.2.). Максималната препорачана доза кај овие пациенти е 0.6 мг два пати на ден. Сигнифор не треба да се употребува кај пациенти со тешко црнодробно оштетување (Child Pugh C) (види глава 4.3. и 4.4.).

Начин на давање на лекот

Сигнифор се администрира поткожно со само инјектирање. Пациентите претходно треба да бидат обучени од страна на лекарите или медицинските работници за тоа како да го инјектираат Сигнифор поткожно.

Вбригувањето на лекот на истата страна на телото при две последователни дози не е препорачливо. Места кои се иритирани или воспалени треба да се избегнуваат. Препорачани места за поткожно инјектирање на лекот се горниот дел на бутините и стомакот избегнувајќи го папокот и линијата на струкот.

За понатамошни детали околу ракувањето види глава 6.6.

4.3. Контраиндикации

Реакциите на пречувствителност кон активните супстанции или дополнителните состојки на лекот се прикажани во глава 6.1.

Тешко хепатално оштетување (Child Pugh C).

4.4. Посебни мерки на претпазливост при употреба

Метаболизам на глукоза

Често е забележана промена на нивото во крвната гликоза кај здрави волонтери и пациенти третирани со пасиреотид. Хипергликемија, а поретко и хипогликемија се забележани кај лица вклучени во клиничките студии со пасиреотид (види глава 4.8).

Степен на хипергликемија често е висок кај пациенти со преддијабетична состојба и оние со утврден дијабетес мелитус. Во тек на основната студија, нивото на HbA_{1c} значително пораснало без последователно да се нормализира, односно врати на основните вредности (види глава 4.8). Секако, многу повеќе случаи за потреба на прекин на терапија или зачестени случаи на тешки несакани ефекти се забележани кај



пациенти третирали со дози од 0.9 мг два пати дневно.

Појавата на хипергликемија најверојатно е поврзана со намалувањето на серотонин во инсулин (особено во пост-дозниот период) и излачените хормони (како глюкагон сличен пептид 1 [GLP-1] и гликоза-зависниот инсулинотропен полипептид [GIP]).

Гликемискиот статус (плазма глюкоза / хемоглобин A_{1c} земен на гладно [FPG/HbA_{1c}]) треба да се одреди пред започнување на третманот со пасиреотид. Овој сооднос треба да се следи и во тек на лекувањето во согласност со препораките. Само-одредувањето на нивото на шеќер во крвта и/или FPG треба да се прави секоја недела во тек на првите 2 -3 месеца, а повремено и во подоцнежниот период во согласност со клиничката слика. Дополнително FPG треба да се одреди по 4 недели а HbA_{1c} по 3 месеца по завршувањето на лекувањето со Сигнифор.

Ако се развие хипергликемија кај пациентни лекувани со Сигнифор, потребно е да се започне со соодветна примена на антидијабетски лекови, во согласност со утврдените препораки за лекување и менаџирање на хипергликемија. Ако неконтролирана хипергликемија перзистира и покрај соодветно применетиот анти дијабетен третман, дозата на Сигнифор треба да се намали, па дури и да се прекине терапијата со Сигнифор (види глава 4.5).

Кај пациенти со Кушингова болест, каде што базично има намалена контрола на гликемијата (одредена преку HbA_{1c} вредности >8% додека примаат антидијабетична терапија) зголемен е ризикот за развој на тешка хипергликемија или компликации поврзани со истата. Кај пациенти со ниска контрола на гликемијата, треба да се интензивира мониторингот на дијабетот и неговата контрола како пред примената така и во тек на примената на пасиреотид.

Црнодробни тестови

Лесно кусотрајно покачување на аминотрансферазите е често забележано кај пациенти кои се лекуваат со пасиреотид. Поретко се забележува посилно покачување на ALT (аланин аминотрансфераза) поголемо од 3 x ULN и билирубин зголемен повеќе од двократно од стандардизираната ULN вредност (види глава 4.8). Следењето на црнодробната функција се препорачува како пред започнување на третманот со пасиреотид, како и после една, две, четири, осум и дванаесет недели во тек на лекувањето. Со таа цел, црнодробната функција треба да се следи како што е клинички препорачано.

Кај пациентите кај кои е забележана зголемена трансаминазна активност, треба да се направи и дополнително испитување на црнодробната функција со цел потврдување на наодите. Ако со контролниот тест наодите бидат потврдени, неопходни се почести контроли на црнодробната функција кај пациентот се до моментот кога вредностите се вратат на нивото утврдено пред започнување на терапијата со пасиреотид. Терапијата со пасиреотид треба да се прекине ако кај пациентот се развие жолтило или други симптоми кои укажуваат на посериозно црнодробно загажување, како што е регистрирање на AST или ALT вредности 5 или повеќе пати поголеми од ULN (референтни вредности), или ако ALT и AST вредностите се трократно зголемени од референтните но, паралелно е регистрирано и покачување на вредностите на билирубин повеќе од двократно од референтните. По прекинувањето на терапијата со



пасиреотид, потребно е повеќекратно да се следат црнодробните параметри до нивна нормализација. Лекувањето со пасиреотид не треба да се рестартира.

Кардиоваскуларни несакани дејства

Во тек на лекувањето со пасиреотид кај пациентите е регистрирана брадикардија (види глава 4.8). Внимателно следење на пациентите, особено срцево болните е од особена важност поради зголемениот ризик фактор за појава на брадикардија. Истото се однесува и на оние пациенти од кои се добива податок за преегзистентна брадикардија или акутен миокарден инфаркт, сериозен срцев блок, конгестивно срцево заболување (NYHA Class III или IV), повремени ангинозни напади, сериозна вентрикуларна тахикардија, или вентрикуларна фибрилација. Кај ваквите пациенти, е неопходна корекција и прилагодување на кардиолошката терапија (како бетаблокатори, блокатори на калциумовата пумпа или лекови за контрола на електролитниот баланс) (види глава 4.5).

Пасиреотид го продлжува QT интервалот во склоп на ЕКГ и во двете студии извршени со здрави волонтери. Клиничкото значење на оваа појава сеуште е непозната.

Во клиничките студии со пациенти со Кушингова болест, QTcF од >500 msec е забележано кај два од вкупно 201 пациент. Ваквата појава е спорадична и еднакратно се забележува без последователни клинички отстапувања. Епизоди на акутна вентрикуларна тахикардија не се забележани ниту во овие ниту во студиите на пациенти од други клинички групи.

Со посебно внимание пасиреотид треба да се употребува кај пациенти кои имаат зголемен ризик да развијат пролонгирање на QT интервал, притоа критично одредувајќи го степенот на ризик. Вакви пациенти се:

- со вродено долг QT синдром.
- со неконтролирано или тешко срцево заболување, вклучително и скорешен миокарден инфаркт, конгестивна срцева болест, нестабилна ангина пекторис или со клинички тешка брадикардија.
- пациенти кои примаат антиаритмици и лекови кои го продолжуваат QT интервалот (види глава 4.5).
- со хипокалиемија и/или хипомагнеземија.

Пред започнување на лекувањето со Сигнифор, потребно е да се направи ЕКГ особено регистрирајќи го QTc интервалот, а контролите да се повторуваат по една недела по започнување со третманот и понатаму според клиничките индикации. Хипокалиемијата и/или хипомагнеземијата мора да бидат корегирани уште пред започнување на терапија со Сигнифор и контролирани од време на време во текот на лекувањето.

Хипокортизолизам

Лекувањето со Сигнифор води кон брза супресија на АСТН (адренкортикотропен хормон) секрецијата кај пациентите со Кушингова болест. Ваква брза, целосна или нецелосна супресија на АСТН води до намалување на нивото на кортизол во крвта и потенцијално до состојба на хипокортизолизам / хипоадренализам.



Поради оваквиот можен несакан ефект неопходно е пациентите да се обучат да ги препознаваат знаците и симптомите кои укажуваат на хипокортизолизам (како што се слабост, малаксалост, анорексија, гадење, повраќање, намален крвен притисок, хиперкалиемија, хипонатремија, хипогликемија). Во случај на документиран хипокортизолизам неопходно е како терапија да се додаде егзоген стероид (глюкокортикоид) и/или, ако е неопходно, да се намали дозата или целосно прекине лекувањето со Сигнифор.

Промени на жолчката

Холелитијазата може да се јави како последица на долготрајната терапија со соматостатин аналози и е често забележана во клиничките студии со пасиреотид (види глава 4.8). Треба да се направи ехо на жолчката пред почетокот на терапијата, како и после 6-12 месечни интервали во текот на терапијата со Сигнифор. Присуството на камчиња во жолчната кеса во тек на терапијата со Сигнифор во најголем број случаи е асимптоматска; присутни камчиња кои имаат и клинички манифестации треба да се третираат согласно клиничките индикации.

Питуитарен хормон

Како што фармаколошката активност на пасиреотид е слична на онаа на соматостатин, инхибицијата на питуитарните хормони вон рамките на АСТН несее да се превиди. Следењето на питуитарната функција (како TSH/слободен T_4 GH/IGF-1) пред започнување на терапијата и периодично во тек на терапијата со Сигнифор е препорачливо согласно клиничките индикации.

Ниво на натриум

Овој медицински продукт содржи помалку од 1мм (23мг) на натриум во единечна доза, т.е. е практично без натриум.

4.5 Интеракции со други лекови и други видови на интеракции

Засага не се изведени клинички студии со кои би се испитала евентуалната интерреакција помеѓу Сигнифор и другите лекови.

Очекувани фармакокинетски интеракции поврзани со ефектите на пасиреотид

Ин витро, пасиреотид покажува силно Р-гр дејство. Има потенцијал на силен Р-гр инхибитор, исто како кетоконазол, циклоспорин, верапамил, кларитромицин, при што се зголемува концентрацијата на пасиреотид но, клиничките ефекти на оваа појава сеуште не се познати.

Претпоставени фармакокинетски интеракции и ефекти на други медицински лекови

Пасиреотид може да ја намали биорасположливоста на циклоспоринот. Истовремено давање на пасиреотид и циклоспорин можно е да бара адаптација на дозата циклоспорин со цел постигнување на терапевтскиот ефект.

Претпоставени фармакодинамски интеракции



Лекови кои го продолжуваат QT интервалот

Пасиреотид треба со собено внимание да се употребува кај пациенти кои истовремено примаат препарати што го продолжуваат QT интервалот, како што се антиаритмици од класа Ia (кинидин, прокаинамид, дизопирамид), антиаритмици од класа III (амиодарон, дронедазон, соталол, дофетилид, ибутилид), некои антибактериски средства (интравенски еритромицин, инекции пентамидин, кларитромицин, моксифлоксацин), одредени антипсихотици (хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, пимозид, халоперидол, тиоприд, амисулприд, сертиндол, метадон), некои антихистаминици (терфенадин, астемизол, мизоластин), антималярици (хлорокин, халопантрин, лумефантрин), некои антифунгици (кетоназол, освен како шампон) (видете глава 4.4).

Лекови кои предизвикуваат брадикардија

Следењето на работата на срцето во почетокот на третманот е неопходно особено кај пациентите кои истовремено со пасиреотид примаат и лекови кои ја успоруваат работата на срцето, какви што се бетаблокаторите (метопролол, картеолол, пропранолол, соталол), антихолинергици (ипрапропиум бромид, оксипутирин), блокатори на калциумскиот тек (верапамил, дилтијазем, бепридил), одредени антиаритмици (види глава 4.4).

Инсулин и други антидијабетици

Во текот на терапијата со пасиреотид, неопходно е прилагодување на дозата на инсулин и останатите антидијабетски лекови (како што се метформин, лираглутид, видаглиптин, натеглинид) (види глава 4.4).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Нема соодветни податоци за употреба на пасиреотид кај бремени жени. Студиите спроведени на животни покажаа репродуктивна токсичност (види глава 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето не е познат. Сигнифор не смее да се употребува во тек на бременоста, освен во случај каде е тоа неопходно.

Доење

Не е познато дали пасиреотид се екскретира во човечкото млеко. Испитувањата кај стаорците имаат покажано присуство на пасиреотид во млекото (види глава 5.3). Доењето треба да се прекине во тек на лекувањето со Сигнифор.

Плодност

Не е познато дали пасиреотидот има ефекти врз човечката плодност. Студиите извршени врз стаорци покажаа дека имаат ефекти врз женската репродуктивна моќ (види глава 5.3).

4.7. Влијание врз способноста за управување со возила и машини

Сигнифор нема или сосема малку покажува несакани ефекти по однос на способноста



за возење или управување со машини. Сепак, пациентите во времетраење на третманот со Сигнифор треба да бидат претпазливи при управувањето со возила и машини бидејќи можат да забележат главоболка или замор, кои би можеле да ја редуцираат способноста за возење или управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Вкупна бројка од 201 пациент со Кушингова болест примиле Сигнифор во фаза II и III од студијата. Безбедносниот профил на Сигнифор беше идентичен со соматостатински аналогната класа на лекови, со исклучок на појава на хипокортизолизам.

Податоците кои се објаснети подолу се податоци добиени при истражувања извршени на 162 пациенти со Кушингова болест кои примиле Сигнифор во фаза III од студијата. Во почетокот на студијата на пациентите им е дадена доза од 0.6 мг или 0.9 мг два пати на ден. Просечната возраст на пациентите е 40 години и поголемиот број на пациенти се од женски пол (77.8%). Повеќето (83.3%) имаа перзистентна или релаксирачка Кушингова болест, а само мал дел $\leq 5\%$ во двете третирани групи имаа примено претходно и питуитарна терапија со зрачење. Средното време на лекувањето до моментот на регистрирање на првичната ефикасност на оваа анализа беше 10.37 месеци (0.03-37.8), од кои 66.0% од пациентите беа третирани најмалку во тек на 6 месеци.

Несакани дејства во стадиум 1 и 2 беа забележани на 57,4% од пациентите. Во фаза 3 несаканите дејства беа забележани во 35,8%, а во стадиум 4 несаканите реакции беа забележани во 2,5% од пациентите. Во стадиум 3 и 4 најчестите несакани реакции се должеа на хипогликемија. Најчестите несакани дејствија (инциденца $\geq 10\%$ беа дијареа, гадење, стомачна болка, холелитијаза, реакции на самото место на апликација на лекот, хипогликемија, дијабетес мелитус, малаксалост и зголемување на нивото на гликозирираниот хемоглобин.

Табеларна листа на несакани дејства

Несаканите дејства забележани до моментот на cut-off (момент кога се забележани првите позитивни ефекти од дадената терапија) се прикажани на Табела 1. Несаканите дејства се подредени според MedDRA основниот орган систем класификација. Во рамките на секој органски систем, несаканите реакции се рангирани според нивната честота на појавување. Во склоп на ваквото групирање, несаканите реакции се прикажани подредени по нивната сериозност (од најсериозни кон полесни). Зачестеноста на појавувањето на несакани дејствија е подредена како: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$).



Табела 1

Несакани ефекти во студијата на пациенти со Кушингова болест,
фаза III

Нарушувања во крвта и лимфниот систем	
Чести:	Анемија
Нарушувања на ендокринниот систем	
Чести:	Адреанална инсуфициенција
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
Многу чести:	Хипергликемија, дијабетес мелитус
Чести:	Намалување на апетитот, тип 2 дијабетес мелитус
Нарушувања на нервниот систем	
Чести:	Главоболка
Срцеви нарушувања	
Чести:	Синус брадикардија, пролонгирање на QT интервалот
Васкуларни нарушувања	
Чести:	Хипотензија
Гастроинтестинални нарушувања	
Многу чести:	Дијареа, абдоминални болки, гадење
Чести:	Повраќање, болки во горниот дел на абдоменот
Хепатобилијарни нарушувања	
Многу чести:	Холелитијаза
Субкутани и кожни нарушувања	
Чести:	Алопеција, пруритус
Нарушувања на мускулноскелетниот систем и сврзното ткиво	
Чести:	Мијалгија, артралгија
Општи нарушувања и состојби на местото на инјектирање	
Многу чести:	Реакции на местото на инјектирање, замор
Лабораториски тестови	
Многу чести:	Покачување на гликозилатниот хемоглобин
Чести:	Покачувања на: гама-глутаминтрансфераза, аланин аминотрансфераза, липаза, шеќер во крвта, крвна амилаза, продолжување на протромбинско време

Опис на поединечни несакани реакции

Пореметување во метаболизмот на гликозата
Најчесто евидентирано несакано дејство во Степен 3, во однос на лабораториските отстапувања, беше покачувањето на нивото на гликозата во фазата 3 кај пациентите со Кушингова болест. Помеѓу пациентите кои имаа нормална гликемија при започнувањето на студијата ($n = 62$ севкупно) поретко беше регистрирано покачување на HbA_{1c} стартно (5,29% и 5,22%) како и по 6 месеци (6,50% и 6,75%). Споредбено, кај групата пациенти со преддијабетична состојба ($n = 38$ севкупно), покачувањето на HbA_{1c} беше 5,77% и 5,71% стартно и 7,45% и 7,13% по 6 месеци, а помеѓу дијабетните пациенти ($n = 54$ севкупно), покачувањето на HbA_{1c} беше 6,50% и 6,42% стартно, а по 6 месеци 7,95% и 8,30%. Резултатите, во секоја од испитаните категории пациенти, се однесуваат на по две групи третирани со сигнифор во дози од 0,6 односно 0,9 мг давани два пати на ден. Потенцирано покачување на нивото на плазма гликозата вообичаено се регистрира во тек на првиот месец од лекувањето, со последователно опаѓање и негова стабилизација во текот на наредните месеци. Нивото на гликозата во плазма (на гладно) како и HbA_{1c} воглавно се намалуваат по 28-миот ден по прекинувањето на



терапијата со пасиреотид но, долгорочно, остануваат покачени над нормалните референтни вредности. Сеуште не се достапни податоци кои би опфаќале подолг временски период. Пациентите со ниво на $HbA_{1c} \geq 7\%$, или оние кои претходно примале антибиотска терапија, имаат зголемен ризик за промена на нивото на гликозата во крвта (на гладно), како и нивото на HbA_{1c} споредено со другите пациенти. Несакани реакции со хипергликемија и дијабетес мелитус довеле до прекин на студијата кај 5 (3,1%) и 4 (2,5%) од пациентите, во однос на дозата. Забележан е еден случај на кетоза и еден случај на кетоацидоза во тек на употребата на Сигнифор.

Се препорачува следење на нивото на гликозата во крвта кај пациенти третирани со Сигнифор (види глава 4.4).

Гастроинтестинални пореметувања

Во тек на употребата на Сигнифор често се забележани гастроинтестинални потешкотии. Сепак, тегобите се лесно назначени, а состојбата се подобрува во текот на континуираниот третман како и соодветната терапија.

Реакции на местото на апликација

Локални кожни реакции се забележани кај 13.6% од пациентите со Кушинг-ова болест вклучени во студијата во фаза 3. Локални кожни реакции се забележани и помеѓу други пациенти вклучени во клинички студии. Локалните реакции се опишуваат како локална болка, црвенило, хематом, крварење и свраб. Овие локални тегоби бргу се санираат и не е потребна дополнителна интервенција.

Црнодробни ензими

Во тек на клиничките студии евидентно е покачување на вредностите на црнодробните ензими помеѓу пациентите третирани со аналози на соматостатин како и кај оние третирани со пасиреотид. Овие промени се воглавно асимптоматски, од лесен степен и реверзибилни во тек на континуираниот третман. Поретко се забелечени покачени вредности на АЛТ повеќе од трикратно или на билирубин повеќе од двапати споредено со УЛН. Сите промени се забележени во тек на првите десет дена од почетокот на терапијата со Сигнифор. Со прекинување на терапијата пациентите се опоравуваат без клинички секвели, а лабораториските црнодробни параметри се нормализираат спонтано без потреба од дополнителен третман.

Во склад со клиничките препораки, следењето на црнодробната функција треба да се следи пред почетокот и во тек на терапијата со Сигнифор (види глава 4.4).

Панкреатични ензими

Во тек на клиничките студии, помеѓу пациентите третирани со пасиреотид, забележено е покачување на липаза и амилаза. Ваквите отстапувања вообичаено се од низок степен и спонтано се нормализираат во тек на континуираниот третман. При употребата на аналозите на соматостатин можна е и појава на панкреатит поради асоцираноста на холелитијазата и акутниот панкреатит.

4.9 Предозирање

Употребата на дози зголемени до 2.1мг два пати на ден на здрави доброволци често резултира со појава на дијареа.



Во случај на предозираност се препорачува соодветен третман во согласност со клиничките симптоми забележани кај пациентот, а истиот се продолжува до моментот на повлекување на тегобите.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Питуитарни и хипоталамични хормони и нивни аналози, соматостатин и аналози, АТС код: H01CB05.

Механизам на дејство

Пасиреотид е нов циклохексапептид, аналог на соматостатин со инекциона употреба. Како и природните пептидни хормони, соматостатин-14 и соматостатин-28 (исто така познат и како соматотропин ослободувачки инхибиторен фактор [SRIF]) и други соматостатински аналози, пасиреотидот ја извршува фармаколошката активност по пат на врзување за соматостатинските рецептори. Познати се 5 човечки субтипови на соматостатински рецептори: *hsst1*, 2, 3, 4 и 5. Овие пет серотипа на рецептори се пројавуваат во различни облици при нормална физиолошка состојба. Соматостатинските аналози се закачуваат на *hsst* рецепторите со различен афинитет (види Табела 2). Пасиреотид се врзува во висок степен со четири од петте познати *hsst*.

Табела 2 Афинитети на врзување на соматостатин (SRIF-14), пасиреотид, октреотид и ланреотид за петте субтипа на *sst* рецептори кај човечката популација (*hsst1-5*)

Соединенија	<i>hsst1</i>	<i>hsst2</i>	<i>hsst3</i>	<i>hsst4</i>	<i>hsst5</i>
Соматостатин (SRIF-14)	0.93±0.12	0.15±0.02	0.56±0.17	1.5±0.4	0.29±0.04
Пасиреотид	9.3±0.1	1.0±0.1	1.5±0.3	>1,000	0.16±0.01
Октреотид	280±80	0.38±0.08	7.1±1.4	>1,000	6.3±1.0
Ланреотид	180±20	0.54±0.08	14±9	230±40	17±5

Резултатите покажуваат основен+SEM вредности од IC₅₀ изразени во pmol/l.

Фармакодинамски ефекти

Рецепторите за соматостатин се присатни во многу ткива, особено во ткиво на неуроендокрините тумори, кои лачат големо количество хормони, вклучувајќи го и АСТН кај Кушингова болест.

Студиите *ин витро* покажаа дека клетките на кортикотропниот тумор кај пациентите со Кушингова болест имаат големо количество на *hsst5*, додека другите рецепторски субтипови или ги нема или се пројавуваат во ниско ниво. Пасиреотидот се врзува и ги активира четирите од пет *hsst*, особено *hsst5* кај кортикотропните АСТН продуцирачки аденоми, што резултира со инхибиција на АСТН секрецијата.

Клиничка ефикасност и сигурност

Изведена е рандомизирана мултицентрична, фаза III студија со цел да се процени



сигурноста и ефикасноста на различните дози на Сигнифор, во тек на 12 месечен третман кај пациенти со Кушингова болест кои имаат трајна или рекурентна болест, или пак ново откриените пациенти кај кои хируршкиот третман не е индициран или пак од одбиваат оперативен зафат.

Студијата вклучила 162 пациента со ниво на $UFC > 1.5 \times ULN$ кои беа групирани во размер 1:1 - прва група која прима подкожна доза од 0.6 мг и втората 0.9 мг Сигнифор два пати на ден. По три месеци од започнување на третманот, пациентите со вкупна 24 часовна $UFC \leq 2 \times ULN$ и пониски или еднакви вредности на нивните почетни вредности продолжија со истиот третман во тек на цели шест месеци. А кај пациентите кај кои не се регистрирани овие вредности (критериуми) дозата беше зголемена за 0.3 мг два пати на ден. По првите шест месеци на студијата, тест периодот беше продолжен за уште 6 месеци со претходно утврдените дози. Ако не беше постигнат одговор на дадената терапија до бтиот месец, или подобрувањето не било од траен карактер во наредниот шест месечен период, дозата се зголемуваше за 0.3 мг два пати на ден. Исто така, дозата се намалуваше за 0.3 мг два пати на ден во било кое време во тек на студијата поради интолерантност.

Првичното одредување на ефикасноста на лекот во текот на оваа студија беше одредена по 6 месеци, споредувајќи го бројот на пациентите од секоја од групите кај кои е постигната нормализација на основно 24 часовно UFC ниво ($UFC \leq ULN$) и кај кои не беше потребно зголемување на дозата. Помеѓу останатата група на пациенти вклучени во студијата, втората проверка на вредностите вклучуваше 24 часовен UFC, плазма АСТН, ниво на серумскиот кортизол и проценка на клиничките знаци и симптоми на Кушинговата болест (во групата на пациенти каде беа променети дозите).

Демографскиот состав на групите пациенти со Кушингова болест и епидемиолошките податоци беше еднакво балансиран во двете случајно избрани групи. Средна возраст на пациентите беше околу 40 години, а најголем број од пациентите (77.8%) беа жени. Најголем број на пациенти (83.3%) имаа долготрајна или рекурентна Кушингова болест, а само мал број ($\leq 5\%$) во секоја од третираните групи имаше претходно примено питуитарна ирадијација.

Основни карактеристики беа утврдени и во двете рандомизирани дозни групи, освен за регистрираните различности во основните вредности на 24 часовниот UFC (1156 pmol/24 часа за групата која примала 0.6 мг два пати на ден и 781 pmol/24 часа за групата која примала 0.9 мг два пати на ден; нормални вредности се 35-145 pmol/24 часа).

Резултати

По 6 месеци, постигната е нормализација на UFC ниво кај 14.6% (95% CI 7.0-22.3) и 26.3% (95% CI 16.6-35.9) кај групите пациенти кои примaa 0.6 мг и онаа со 0.9 мг два пати на ден, последователно. Одговорот на терапијата со 0.9 мг два пати на ден е подобар кај пациентите кај кои стартно се утврдени пониски вредности на UFC. Споредените резултати од 12-тиот со оние добиени 6-тиот месец од тест периодот, покажаа позитивен ефект кај 13.4% кај гациентите кои добиваа 0.6 мг два пати на ден и 25.0% кај пациентите кои примaa 0.9 мг два пати на ден.

Едновременно беше спроведена и контролна анализа на ефикасноста на лекот каде што пациентите беа класифицирани во 3 категории (според одговорот на терапијата) без



обзир на резултатите добиени во третиот месец: Целосно контролирани ($UFC \leq 1.0 \times ULN$), делумно контролирано ($UFC \geq 1.0 \times ULN$ со редукција на $UFC \geq 50\%$ споредено со нормалните вредности), или неконтролирано (редукција на $UFC < 50\%$). Односот на пациентите со целосна кон оние со делумна контрола на UFC во 6-тиот месец беше 34% кај пациентите кои примаа доза 0.6 мг два пати на ден и 41 % кај пациентите кои примаа 0.9 мг два пати на ден. Кај пациентите кај кои не беше постигната контрола на вредностите во првиот и вториот месец, во 90% остануваа неконтролирани и во 6-тиот и 12-тиот месец.

И во двете дозни групи терапијата со Сигнифор резултираше со намалува на вредноста на UFC после еден месец од лекувањето, и се одржуваше во наредниот период.

Споредено со првично одредените вредности на UFC кај пациентите пред третманот, терапијата со Сигнифор покажа севкупна промена на првите и средните вредности на UFC нивото во 6-тиот и 12-тиот месец (види Табела 3). Во текот на студијата беше следена и редукцијата во плазма АСТН нивоата, при точно одредени временски интервали за секоја дозна група поединечно.

Табела 3 Процентуална промена на почетното и средното UFC ниво при случајно одбрана дозна група во 6^{тиот} и 12^{тиот} месец, споредени со основните вредности

		Пасиреотид 0.6 мг два пати на ден % промена (n)	Пасиреотид 0.9 мг два пати на ден % промена (n)
Почетна промена во UFC (% од основната)	6 месец	-27.5* (52)	-48.4 (51)
	12 месец	-41.3 (37)	-54.5 (35)
Средна промена во UFC (% од основната)	6 месец	-47.9 (52)	-47.9 (51)
	12 месец	-67.6 (37)	-62.4 (35)

* Вклучува еден пациент со значително отстапување во резултатите, процентуално отстапување од основната вредност од +542.2%.

Во 6-тиот месец беше испитувано и опаѓањето на систолниот и диастолниот крвен притисок (во седечка положба), индексот на телесна маса (Body Mass Index) и нивото на вкупниот холестерол. Свкупно намалување на овие параметри беше забележано кај пациентите кои покажаа целосна или делумна UFC контрола, со напомена дека намалувањето во сите параметри беше позначително кај пациентите кај кои беше постигнато нормализиран UFC. Слични заклучоци беа донесени и од резултатите добиени во 12-тиот месец.

Детска популација

Европската Медицинска Агенција го одобри објавувањето на спроведените студии со Сигнифор за различните групи во детската популација кај пациентите со питуитарно зависна Кушингова болест, за групата деца со прекумерна продукција на питуитарен АСТН, како и групата деца со питуитарно зависен хиперадренокортицизам (види глава 4.2 во која се дадени информации за детска употреба).



5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Кај здрави волонтери, апсорпцијата на пасиреотид е многу брза и највисоките плазма концентрации се достигнуваат за 0.25 – 0.5 часа. C_{max} и AUC се дозно-пропорционални, следејќи ја администрацијата на единечни и повеќекратни дози.

Не се извршени студии за проценка на биорасположливоста на пасиреотид кај луѓе.

Дистрибуција

Кај здрави волонтери, пасиреотид е широко распространет со висока волуменска дистрибуција ($V_2/F > 100$ литри). Дистрибуцијата помеѓу крвните клетки и плазмата е независна концентрација и покажува дека пасиреотидот примарно е лоциран во плазмата (91%). Врзувањето со плазма протеин е умерено (88%) и независно од концентрацијата.

Со извршените *ин vitro* студии, добиени се податоци дека пасиреотид е субстрат на ефлукс транспортер P-gp (П-гликопротеин). Со извршените *ин vitro* студии, добиени се податоци дека пасиреотид не е субстрат на ефлукс транспортер BCRP (протеин при карцином на дојка), ниту пак е субстрат на инфлукс транспортерите OCT1 (органски кација транспортер), OATP (органски анјон-транспортер полипептид) 1B1, 1B3 или 2B1. Пасиреотид не е инхибитор на OATP, 1B1 или 1B3.

Биотрансформација

Пасиреотид е метаболички високо стабилен и податоците од *ин vitro* студиите покажуваат дека пасиреотид не е субстрат, инхибитор или индуктор на ниту еден од главните ензими на CYP450. Кај здрави волонтери, пасиреотид е првенствено најден во непроменета форма во плазма, урина или измет.

Елиминација

Пасиреотид е елиминиран првенствено преку црнодробно чистење (билијарна екскреција), со ниска елиминација низ бубрезите. Кај ADM студии извршени на човекот, $55.9 \pm 6.63\%$ од радиоактивно обележената доза беше елиминирана после 10 дена од администрацијата, вклучувајќи ги $48.3 \pm 8.16\%$ од радиоактивноста детектирана во изметот и $7.63 \pm 2.03\%$ во урината.

Пасиреотид прикажува низок клиренс ($CL/F \sim 6.7$ литри/час кај здрави волонтери и ~ 3.8 литри/час кај пациенти со Кушингова болест). Базирано на збирниот сооднос за AUC, добиениот ефективен полу живот ($t_{1/2,eff}$) кај здрави волонтери е приближно 12 часа.

Линеарност и временска зависност

Кај пациенти со Кушингова болест, пасиреотид прикажува линеарна и временски-независна фармакокинетика во дози помеѓу 0.3мг до 1.2мг., давани два пати на ден. Фармакокинетските анализи кај популацијата, базирани на C_{max} и AUC, покажуваат дека кај пациентите со Кушингова болест стабилизација се постигнува во 90% по 1.5



ден (за $C_{\max}$) и 15 дена (за AUC).

Посебна популација

Деца

Не постојат студии изведени на детската популација.

Пациенти со бубрежни оштетувања

Не се извршени клинички студии кај пациентите со евидентирано бубрежно оштетување. Во секој случај, бубрежниот клиренс во мал дел учествува во елиминацијата на пасиреотид кај луѓето. Умерената бубрежна дисфункција не се очекува значително да влијае на циркулирачкото ниво на пасиреотид. Во секој случај, не смее да се исклучи можноста дека при подолготрајно изложување на терапијата со пасиреотид можно е и сериозно бубрежно оштетување.

Пациенти со црнодробни оштетувања

Податоците добиени од клиничката студија покажуваат дека црнодробното оштетување од умерен и сериозен тип статистички е сигнификантно (Child-Pugh B и C). Кај пациентите со умерено или тешко црнодробно оштетување AUC_{inf} беше зголемено за 60% т.е. 79%, $C_{\max}$ зголемено за 67% т.е. 69% и CL/F намалено за 37% т.е. 44%, следователно во првиот и вториот случај.

Постари пациенти (≥ 65 години)

Фармакокинетските анализи изведени на пациентите со Кушингова болест покажаа дека возраста има одредено влијание врз следените параметри. Намалувањето на севкупниот телесен клиренс е причина за зголемување на фармакокинетската изложеност пропорционално со возраста. Кај студиите изведени на пациенти во возрастни граници од 18 до 73 години, нивото на уреата 12 часа по еднакратно давање на лекот (AUC_{ss}) се движи во граници од 86% до 111% споредено со утврдената крива за пациенти на 41 годишна возраст. Ваквите варијации се од умерен тип и имаат мало влијание земајќи ја во предвид широката возрастна скала на пациентите врз кои беа изведени тестовите.

Податоците кај пациентите со Кушингова болест постари од 65 години, иако се ограничени, не укажуваат на значителни клинички отстапувања во однос на сигурноста и ефикасноста на лекот споредено со помладите пациенти.

Демографски карактеристики

Фармакокинетските анализи со Сигнифор покажуваат дека расата и полот немаат никакво влијание врз нив.

Податоците од студиите добиени во врска со телесната тежина кај пациенти со Кушингова болест, покажаа мали или умерени варијации во AUC. Па така кај пациентите со зголемена телесна за 60-100 кг од нормалната, нивото на AUC_{ss} се намалуваа за околу 27%.

5.3 Предклинички податоци за безбедност

Не се добиени податоци за некои особени негативни ефекти врз човечката популација во однос на токсичност при повторувани дози, генотоксичноста и карциногениот



потенцијал, како и за токсичноста на репродукцијата и развојот. Повеќето од податоците забележани во студиите во однос на токсичноста при повторувани дози беа од реверзибилен карактер, карактеристични за фармакологијата на пасиреотидот. Несаканите ефекти забележани кај пациентите во вон клиничките студии се должеа на поединечни податоци добиени при прекумерна употреба на лекот и немаат значење во секојдневната клиничка пракса на употреба на лекот.

Пасиреотид не покажа генотоксичност во *ин vivo* и *ин vitro* студиите.

Студиите за карциногеност изведени врз стаорци не покажаа карциноген потенцијал на лекот.

Пасиреотид не покажа влијание врз плодноста на машките стаорци но, знаејќи ја фармакологијата на пасиреотид очекувани се пореметувања во циклусот или отсавство на циклус, како и намалување на бројот на жолтите тела и бројот на зрелите јајце клетки спремни за оплодување. Ембриотоксичноста е забележана кај стаорци и зајци при дози кои предизвикуваат интоксикација на мајката, а притоа не е забележан и тератоген потенцијал. Во изведените пре и пост натални студии кај стаорците, пасиреотид не покажа никаков ефект врз самиот пород и пораѓањето, но предизвика слаба развиеност на ушната школка и намалување на телесната тежина во леглото.

Досегашните студии изведени врз животни покажаа дека пасиреотид се излучува низ млекото.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Манитол
Винска киселина
Натриум хидроксид
Вода за инекции

6.2 Инкомпатибилност

Поради отсуство на студии поврзани со компатибилноста на лекот со други лекови, овој медицински продукт не смее да биде во интеракција со други медицински продукти.

6.3 Рок на употреба

2 години

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Лекот треба да се чува на температура максимум до 25°C, во оригиналното пакување, со цел заштита од светлина.

6.5 Природа и содржина на контејнерот



Еднострана, безбојна, тип I стаклена ампула која содржи 1мл раствор.

Секоја ампула е спакувана во картонска кутија која е сместена во надворешна опаковка.

Сигнифор е достапен во пакување кое содржи 6 ампули или пакување кое содржи 18 (3 пакувања по 6), 30 (5 пакувања по 6) или 60 (10 пакувања по 6) ампули.

Не сите видови на опаковки се задолжително во употреба во вашата земја.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при складирање на материјалот кој треба да се фрли по употребата на лекот и други упатства за ракување со лекот

Сигнифор растворот за инекции не треба да содржи било какви видливи честички, треба да е бистар и безбоен. Не го употребувајте Сигнифор доколку растворот не е б, или содржи видливи честички.

За информации околу начинот на употреба видете го делот со инструкции “Како се инјектира Сигнифор ампула”, на крајот од ова упатство.

Сето неискористено количество на лекот или на отпадниот материјал (по неговата употреба), треба да се отстрани во склад со важечките прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ДОЗВОЛАТА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5 AB
United Kingdom

8. БРОЈ НА ДОЗВОЛА

9. ДАТУМ НА ПРВА ДОЗВОЛА И ДАТУМ НА ОБНОВА НА ДОЗВОЛАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Детални информации поврзани со овој лек се достапни на веб сајтот на Европската Медицинска Агенција: <http://www.ema.europa.eu>.

