

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Signifor 0,3 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampulka zawiera 0,3 mg pasyreotydu w 1 ml (w postaci diasparaginianu pasyreotydu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Signifor jest wskazany w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Signifor wynosi 0,6 mg podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy na dobę.

Po dwóch miesiącach od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Signifor należy ocenić korzyści kliniczne z leczenia pacjentów. Pacjenci, u których nastąpi istotne zmniejszenie stężenia wolnego kortyzolu w moczu (UFC, ang. urinary free cortisol), powinni przyjmować produkt leczniczy Signifor tak długo, dopóki uzyskują korzyści z leczenia. Można rozważyć zwiększenie dawki do 0,9 mg w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ile dawka 0,6 mg jest przez pacjenta dobrze tolerowana. U pacjentów, u których po dwóch miesiącach leczenia produktem Signifor nie obserwuje się odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Postępowanie w przypadku możliwych działań niepożądanych w każdym momencie leczenia może wymagać czasowego zmniejszenia dawki produktu leczniczego Signifor. Zaleca się zmniejszanie dawki o 0,3 mg dwa razy na dobę.

Specjalne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Signifor u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Dane na temat stosowania produktu leczniczego Signifor u pacjentów starszych niż 65 lat są ograniczone, ale brak jest dowodów sugerujących konieczność dostosowania dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugha). Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugha) wynosi 0,3 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2). Maksymalna dawka zalecana u tych pacjentów wynosi 0,6 mg dwa razy na dobę. Nie należy stosować produktu Signifor u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Produkt Signifor jest podawany podskórnie w zastrzykach wykonywanych przez pacjenta. Lekarz lub personel medyczny powinien przeszkolić pacjenta w zakresie samodzielnego podskórnego wstrzykiwania produktu Signifor.

Nie zaleca się wstrzykiwania produktu w to samo miejsce dwa razy z rzędu. Należy unikać wstrzykiwania w miejscach wykazujących oznaki zapalenia lub podrażnienia. Najlepsze miejsca do podawania zastrzyków podskórnych to górna część ud i brzuch (poza pępkiem i talią).

Więcej informacji dotyczących sposobu postępowania z lekiem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Metabolizm glukozy

U zdrowych ochotników i pacjentów leczonych pasyreotydem, często zgłaszano zmiany stężenia glukozy we krwi. Hiperglikemię i, rzadziej, hipoglikemię obserwowano w badaniach klinicznych z pasyreotydem (patrz punkt 4.8).

Nasilenie hiperglikemii wydawało się być większe u pacjentów w stanie przedcukrzycowym lub ze stwierdzoną cukrzycą. Podczas badania osiowego, doszło do istotnego wzrostu i stabilizacji stężenia HbA_{1c}, jednak nie obserwowano powrotu do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.8). Więcej przypadków przerwania leczenia oraz większą częstość zgłaszania ciężkich zdarzeń niepożądanych spowodowanych hiperglikemią odnotowano u pacjentów leczonych dawką 0,9 mg dwa razy na dobę.

Występowanie hiperglikemii wydaje się być związane ze zmniejszonym wydzielaniem insuliny (zwłaszcza w okresie po podaniu leku), inkretyn (tj. glukagonopodobny peptyd 1 [GLP-1, ang. *glucagon-like peptide-1*] oraz poilepeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy [GIP, ang. *Glucose-dependent insulinotropic polypeptide*]).

Ocena glikemii (stężenie glukozy w osoczu na czczo/hemoglobina A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) powinna być przeprowadzona przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem. Monitorowanie FPG/HbA_{1c} w trakcie leczenia powinno przebiegać ściśle według ustalonych wytycznych. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi i (lub) ocena stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG - fasting plasma glucose) powinny być wykonywane co tydzień przez pierwsze dwa lub trzy miesiące leczenia, a następnie okresowo, zgodnie ze wskazaniem klinicznym. Ponadto, należy monitorować wartość FPG po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, a stężenie HbA_{1c} – po 3 tygodniach od zakończenia

leczenia.

Jeżeli u pacjenta leczonego produktem Signifor wystąpi hiperglikemia, zaleca się rozpoczęcie lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego, według ściśle ustalonych wytycznych dotyczących postępowania w hiperglikemii. Jeżeli niekontrolowana hiperglikemia utrzymuje się pomimo odpowiedniego leczenia, dawkę produktu Signifor należy zmniejszyć lub należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z chorobą Cushinga i słabo kontrolowaną glikemią (określaną przez wartości $HbA_{1c} > 8\%$ w trakcie leczenia przeciwcukrzycowego) mogą być bardziej narażeni na wystąpienie ciężkiej hiperglikemii i związanych z nią komplikacji. U pacjentów ze słabo kontrolowaną glikemią, przed i podczas leczenia pasyreotydem należy zintensyfikować leczenie i kontrolę cukrzycy.

Próby wątrobowe

U pacjentów leczonych pasyreotydem często obserwuje się łagodny, przemijający wzrost aktywności aminotransferaz. Obserwowano również rzadkie przypadki jednoczesnego wzrostu aktywności ALAT (aminotransferazy alaninowej) przekraczającego 3 x GGN i wzrostu bilirubiny przekraczającego 2 x GGN (patrz punkt 4.8). Zaleca się monitorowanie czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem oraz po jednym, dwóch, czterech, ośmiu i dwunastu tygodniach podczas leczenia. Następnie monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych powinno odbywać się zgodnie z potrzebami klinicznymi.

Pacjenci, u których wystąpi wzrost aktywności transaminaz powinni przejść powtórne badanie czynności wątroby dla potwierdzenia wcześniejszego wyniku. Jeśli wynik się potwierdzi, badania czynności wątroby należy u tego pacjenta wykonywać często, aż do chwili, gdy wynik powróci do wartości sprzed leczenia. Leczenie pasyreotydem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi żółtaczka lub inne objawy sugerujące klinicznie istotną dysfunkcję wątroby, w przypadku utrzymywania się zwiększonej aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) lub ALAT na poziomie co najmniej 5 x GGN lub jeśli wzrost aktywności ALAT lub AspAT przekraczający 3-krotność GGN wystąpi jednocześnie ze wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN. Po przerwaniu leczenia pasyreotydem pacjentów należy monitorować, aż do ustąpienia nieprawidłowości. Leczenia nie należy wznowiać.

Zdarzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego

W czasie stosowania pasyreotydu zgłaszano przypadki bradykardii (patrz punkt 4.8). Zaleca się szczegółowe monitorowanie pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia i (lub) czynnikami ryzyka bradykardii, takimi jak istotna klinicznie bradykardia, ostry zawał mięśnia sercowego, blok serca wysokiego stopnia, zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA), niestabilna dusznica bolesna, utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór w wywiadzie. Konieczne może być dostosowanie dawki takich produktów leczniczych jak: leki beta-adrenolityczne, blokery kanałów wapniowych lub produkty lecznicze stosowane w kontrolowaniu równowagi elektrolitowej (patrz także punkt 4.5).

Wykazano, że pasyreotyd wydłużał odstęp QT obserwowany w badaniu EKG w dwóch badaniach poświęconych temu zagadnieniu, z udziałem zdrowych ochotników. Istotność kliniczna wydłużenia odstępu QT nie jest znana.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga, $QTcF > 500ms$ obserwowano u dwóch z 201 pacjentów. Zdarzenia takie występowały sporadycznie i pojedynczo. Nie obserwowano konsekwencji klinicznych. We wspomnianych badaniach ani w innych badaniach klinicznych z udziałem innych populacji pacjentów nie obserwowano przypadków częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes”.

Należy zachować ostrożność oraz dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosując pasyreotyd u pacjentów narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT, takich jak

pacjenci z:

- wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.
- niekontrolowanymi lub istotnymi chorobami serca, w tym niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą bolesną lub istotną klinicznie bradykardią.
- pacjenci przyjmujący antyarytmiczne produkty lecznicze lub inne substancje, o których wiadomo, że prowadzą do wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.5).
- hipokaliemią i (lub) hipomagnezemią.

Należy sprawdzić wpływ produktu leczniczego Signifor na odstęp QT oraz wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia produktem Signifor, tydzień po rozpoczęciu leczenia, a później według wskazań klinicznych. Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia muszą zostać skorygowane przed podaniem produktu Signifor. Należy je okresowo monitorować w trakcie leczenia.

Hipokortyzolemia

Leczenie produktem Signifor prowadzi do szybkiego zmniejszenia wydzielania hormonu ACTH (hormon adrenokortykotropowy) u pacjentów z chorobą Cushinga. Szybkie, całkowite lub prawie całkowite zahamowanie wydzielania ACTH może doprowadzić do zmniejszenia stężenia kortyzolu w krwiobiegu oraz ewentualnie do wystąpienia przejściowej hipokortyzolemii/niedoczynności kory nadnerczy.

Tym samym, konieczne jest monitorowanie i poinformowanie pacjentów o oznakach i objawach hipokortyzolemii (np. osłabienie, zmęczenie, brak łaknienia, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia, hiponatremia, hipoglikemia). W przypadku potwierdzonego wystąpienia hipokortyzolemii, konieczne może być zastosowanie tymczasowego leczenia zastępczego egzogennymi steroidami (glukokortykoidy) i (lub) zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym Signifor.

Pęcherzyk żółciowy i zdarzenia związane

Kamicę żółciową uznaje się za działanie niepożądane związane z przewlekłym stosowaniem analogów somatostatyny. Była ona często zgłaszana podczas badań klinicznych z zastosowaniem pasyreotydu (patrz punkt 4.8). Wskazane jest wykonanie badania ultrasonograficznego pęcherzyka żółciowego przed oraz w 6- i 12-miesięcznych odstępach w czasie leczenia produktem Signifor. Obecność kamieni żółciowych u pacjentów leczonych produktem Signifor jest najczęściej bezobjawowa; kamienie żółciowe dające objawy należy leczyć zgodnie z praktyką kliniczną.

Hormony wydzielane przez przysadkę mózgową

Ponieważ działanie farmakologiczne pasyreotydu naśladuje działanie somatostatyny, nie można wykluczyć zahamowania wydzielania hormonów przysadki mózgowej innych niż ACTH. Zaleca się monitorowanie czynności przysadki mózgowej (np. TSH/wolne T4, GH/IGF-1) przed i w trakcie leczenia produktem Signifor.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnych interakcji typu lek-lek.

Spodziewane interakcje farmakokinetyczne skutkujące wpływem na pasyreotyd

W badaniach *in vitro* wykazano, że pasyreotyd jest substratem P-gp. Silne inhibitory P-gp, np.

ketokonazol, cyklosporyna, werapamil, klarytromycyna, mogą zwiększać stężenie pasyreotydu, jednak kliniczne następstwa tego potencjalnego wzrostu nie są znane.

Spodziewane interakcje farmakokinetyczne skutkujące wpływem na inne produkty lecznicze

Pasyreotyd może zmniejszać względną biodostępność cyklosporyn. Jednoczesne podawanie pasyreotydu i cyklosporyny może wymagać dostosowania dawki cyklosporyny celem utrzymania stężenia terapeutycznego.

Spodziewane interakcje farmakodynamiczne

Produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT

Pasyreotyd należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują produkty lecznicze wydłużające odstęp QT, takie jak leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna, prokainamid, dizopyramid), leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetylid, ibutylid), niektóre leki przeciwbakteryjne (erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna podawana w zastrzykach, klarytromycyna, moksyflokscyna), niektóre leki przeciwpowieteczne (np. chlorpromazyna, tiorydazyna, flufenazyna, pimozyd, haloperydol, tiapryd, amisulpryd, sertyndol, metadon), niektóre leki przeciwhistaminowe (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna), leki przeciwmalaryczne (np. chlorochina, halofantryna, lumefantryna), pewne leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, z wyjątkiem szamponów) (patrz także punkt 4.4).

Produkty lecznicze mogące powodować bradykardię

Kliniczne monitorowanie pracy serca, szczególnie na początku leczenia, jest zalecane u pacjentów przyjmujących równocześnie pasyreotyd i produkty lecznicze, które mogą powodować bradykardię, takie jak beta-adrenolityki (np. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), leki antycholinergiczne (np. bromek ipratropium, oksybutynina), niektóre blokery kanałów wapniowych (np. werapamil, diltiazem, beprydil), niektóre leki przeciwartmyczne (patrz punkt 4.4).

Insulina i leki przeciwcukrzycowe

Może zajść konieczność dostosowania (zmniejszenia lub zwiększenia) dawki insuliny i leków przeciwcukrzycowych (np. metforminy, liraglutynu, widadgliptyny, nateglinidu) podczas jednoczesnego podawania tych leków z pasyreotydem (patrz także punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania pasyreotydu u kobiet w ciąży są niewystarczające. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Produktu leczniczego Signifor nie należy stosować w okresie ciąży, chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania produktu Signifor.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pasyreotyd przenika do mleka kobiecego. Dostępne dane z badań na szczurach wykazały przenikanie pasyreotydu do mleka (patrz punkt 5.3). Podczas leczenia produktem Signifor należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie wiadomo, czy pasyreotyd wpływa na płodność ludzi. Badania na szczurach wykazały wpływ na parametry płodności samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Signifor nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i

obsługiwanie maszyn. Należy doradzić pacjentom ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Signifor wystąpi u nich uczucie zmęczenia lub ból głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łącznie 201 pacjentów z chorobą Cushinga przyjmowało Signifor w badaniach II i III fazy. Profil bezpieczeństwa produktu Signifor był zgodny z profilem klasy analogów somatostatyny, poza wystąpieniem hipokortyzolemii.

Dane przedstawione poniżej pokazują ekspozycję na Signifor 162 pacjentów z chorobą Cushinga uczestniczących w badaniu III fazy. Na początku badania pacjentów przydzielono losowo do grup przyjmujących 0,6 mg lub 0,9 mg produktu leczniczego Signifor dwa razy na dobę. Średni wiek pacjentów wyniósł około 40 lat, a większość pacjentów to kobiety (77,8%). U większości pacjentów (83,3%) choroba Cushinga miała charakter przetrwały lub nawrotowy. Niewielu pacjentów z każdej grupy ($\leq 5\%$) otrzymywało radioterapię przysadki. Mediana czasu ekspozycji na leczenie do określonej daty wykonania głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wyniosła 10,37 miesięcy (0,03-37,8); u 66,0% pacjentów ekspozycja trwała przynajmniej 6 miesięcy.

Działania niepożądane 1. i 2. stopnia zgłoszono u 57,4% pacjentów. Działania niepożądane 3. stopnia obserwowano u 35,8% pacjentów; działania niepożądane 4. stopnia obserwowano u 2,5% pacjentów. Działania niepożądane 3. i 4. stopnia były najczęściej związane z hiperglikemią. Do najczęściej występujących działań niepożądanych (częstość $\geq 10\%$) należały biegunka, nudności, bóle w jamie brzusznej, kamica żółciowa, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, hiperglikemia, cukrzyca, zmęczenie i zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane do czasu wykonania analizy przedstawiono w Tabeli 1. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej klasie narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością występowania. W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według zmniejszającej się ciężkości. Częstość określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 1 Działania niepożądane w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	niedokrwistość
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	niedoczynność kory nadnerczy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	hiperglikemia, cukrzyca
Często:	zmniejszony apetyt, cukrzyca typu 2
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	bóle głowy
Zaburzenia serca	
Często:	bradykardia zatokowa, wydłużenie odstępu QT
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	biegunka, bóle w jamie brzusznej, nudności
Często:	wymioty, bóle w górnej części jamy brzusznej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często:	kamica żółciowa

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: łysienie, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból mięśni, ból stawów

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu podania, zmęczenie

Badania diagnostyczne

Bardzo często: zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej

Często: zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność lipazy, zwiększone stężenie glukozy we krwi, zwiększona aktywność amylazy we krwi, wydłużony czas protrombinowy

Opis wybranych działań niepożądanych*Zaburzenia metabolizmu glukozy*

Zwiększone stężenie glukozy było najczęściej zgłaszanym nieprawidłowym wynikiem badań laboratoryjnych 3. stopnia (23,2% pacjentów) w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga. Wzrost średniego stężenia HbA_{1c} był mniej wyraźny u pacjentów z prawidłową glikemią ($n=62$) w momencie rozpoczęcia badania (tj. 5,29% i 5,22% na początku oraz 6,50% i 6,75% w 6. miesiącu dla grup przyjmujących, odpowiednio, dawki 0,6 mg i 0,9 mg dwa razy na dobę) w porównaniu z pacjentami w stanie przedcukrzycowym (tj. $n=38$; 5,77% i 5,71% w momencie rozpoczęcia badań oraz 7,45% i 7,13% w 6. miesiącu) i pacjentami z cukrzycą (tj. $n=54$; 6,50% i 6,42% w momencie rozpoczęcia badań oraz 7,95% i 8,30% w 6. miesiącu). Średnie stężenie glukozy w osoczu na czczo zwykle wzrastało w czasie pierwszego miesiąca leczenia, a w kolejnych miesiącach obserwowano spadek i stabilizację stężenia glukozy. Stężenia glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} na ogół zmniejszały się po 28. dniach od zaprzestania podawania pasyreotydu, ale utrzymywały się na poziomie wyższym niż w chwili rozpoczęcia badania. Nie ma danych na ten temat z dłuższego okresu obserwacji. U pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia badań $HbA_{1c} \geq 7\%$ lub u pacjentów, którzy przyjmowali leki przeciwcukrzycowe przed randomizacją obserwowano tendencję do występowania wyższych średnich zmian w stężeniu glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} w porównaniu z innymi pacjentami. Działania niepożądane: hiperglikemia i cukrzyca prowadziły do przerwania udziału w badaniu u, odpowiednio, 5 (3,1%) i 4 (2,5%) pacjentów. Podczas zastosowania leku na zasadach „compassionate use” odnotowano jeden przypadek ketozy i jeden przypadek kwasicy ketonowej.

Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Signifor (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit

W trakcie leczenia produktem Signifor często zgłaszano zdarzenia ze strony żołądka i jelit. Zdarzenia te miały zwykle mały stopień nasilenia, nie wymagały interwencji oraz ustępowały w miarę postępu leczenia.

Stany w miejscu podania

Stany w miejscu podania zgłaszano u 13,6% pacjentów zakwalifikowanych do badania III fazy z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga. W innych badaniach klinicznych z udziałem innych populacji pacjentów również zgłaszano występowanie stanów w miejscu podania. Stany w miejscu podania najczęściej występowały jako miejscowy ból, rumień, krwihak, krwawienie i świąd. Reakcje te ustępowały samoistnie i nie wymagały interwencji.

Enzymy wątrobowe

Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłaszano w czasie stosowania analogów somatostatyny. Obserwowano je również u pacjentów przyjmujących pasyreotydu w badaniach klinicznych. Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych przebiegała w większości przypadków bezobjawowo, była słabo nasiloną oraz odwracalną w miarę kontynuowania leczenia. Obserwowano rzadkie przypadki jednoczesnego wzrostu aktywności ALAT powyżej 3 x GGN oraz wzrostu stężenia bilirubiny przekraczającego 2 x GGN. Wszystkie przypadki jednoczesnego wzrostu

tych parametrów zostały wychwycone w ciągu dziesięciu dni od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Signifor. Zaburzenia te ustąpiły bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby powróciły do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia.

Zaleca się monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów przed i w czasie leczenia produktem Signifor (patrz punkt 4.4), zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Enzymy trzustki

U pacjentów przyjmujących pasyreotyd w badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy i amylazy. Zwiększenie aktywności było zazwyczaj słabo nasilone i odwracalne w miarę kontynuowania leczenia. Zapalenie trzustki może być potencjalnym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem analogów somatostatyny ze względu na związek z kamicią żółciową i ostrym zapaleniem trzustki.

4.9 Przedawkowanie

Zdrowym ochotnikom podawano dwa razy na dobę dawki do 2,1 mg. Często obserwowanym działaniem niepożądanym była biegunka.

W przypadku przedawkowania zaleca się rozpoczęcie leczenia wspomagającego, zależnego od stanu klinicznego pacjenta i prowadzenie go aż do ustąpienia objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony przysadki i podwzgórza oraz ich analogi, somatostatyna i analogi, kod ATC: H01CB05

Mechanizm działania

Pasyreotyd jest nowym cykloheksapeptydem, czyli analogiem somatostatyny w postaci wstrzyknięć. Podobnie jak w przypadku naturalnych hormonów białkowych, somatostatyny-14 i somatostatyny-28 (nazywanej również czynnikiem hamującym uwalnianie somatotropiny, ang. SRIF) oraz innych analogów somatostatyny, działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z receptorami somatostatyny. Znanych jest pięć podtypów receptorów somatostatyny u ludzi: hsst1, 2, 3, 4 i 5. Podtypy receptorów występują w różnych tkankach w normalnych warunkach fizjologicznych. Analogi somatostatyny wiążą się z receptorami hsst z różnym nasileniem (patrz Tabela 2). Pasyreotyd wiąże się z dużym powinowactwem z czterema z pięciu receptorów hsst.

Tabela 2 Powinowactwo wiązania się somatostatyny (SRIF-14), pasyreotydu, oktreotydu i lanreotydu z podtypami pięciu receptorów sst u ludzi (hsst1-5)

Związek	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatyna (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasyreotyd	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1 000	0,16±0,01
Oktreotyd	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1 000	6,3±1,0
Lanreotyd	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Wyniki to średnia+standardowy błąd pomiaru wartości IC₅₀ wyrażonych w nmol/l.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Receptory somatostatyny występują w wielu tkankach, zwłaszcza w guzach neuroendokrynnych, w których hormony wydzielane są w nadmiarze, m.in. ACTH w chorobie Cushinga.

Badania *in vitro* pokazały, że komórki guza wydzielające hormon kortykotropowy u pacjentów z chorobą Cushinga wykazują wysoką ekspresję receptora *hsst5*, podczas gdy inne receptory nie występują w ogóle lub występują w mniejszych ilościach. Pasyreotyd wiąże się i aktywuje cztery z pięciu receptorów *hsst*, zwłaszcza *hsst5* w komórkach gruczolaków wytwarzających ACTH, co prowadzi do zahamowania wydzielania ACTH.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania różnych dawek produktu leczniczego Signifor podczas 12 miesięcy leczenia pacjentów z przetrwałą lub nawrotową chorobą Cushinga lub pacjentów z chorobą zdiagnozowaną *de novo*, u których operacja nie była wskazana lub którzy nie zgodzili się na operację.

W badaniu uczestniczyło 162 pacjentów z początkowym UFC $>1,5 \times \text{GGN}$, których zrandomizowano w proporcji 1:1 do grup przyjmującej podskórną dawkę produktu Signifor 0,6 mg lub 0,9 mg dwa razy na dobę. Po trzech miesiącach leczenia pacjenci ze średnim dobowym UFC $\leq 2 \times \text{GGN}$ i mniejszym lub o wartości sprzed rozpoczęcia badania kontynuowali udział w badaniu z zaślepieniem do 6 miesięcy, przyjmując dawkę przydzieloną w czasie randomizacji. Pacjenci, którzy nie spełniali wymienionych kryteriów, byli powiadomieni o dawce, która została zwiększona o 0,3 mg dwa razy na dobę. Po pierwszych sześciu miesiącach badania pacjenci przeszli do dodatkowej 6-miesięcznej fazy leczenia w ramach badania otwartego. Jeżeli w 6. miesiącu nie występowała odpowiedź na leczenie lub jeśli odpowiedź nie utrzymywała się w czasie leczenia w fazie otwartej badania, dawkę można było zwiększyć o 0,3 mg dwa razy na dobę. Dozwolone było stopniowe zmniejszanie dawki o 0,3 mg dwa razy na dobę w dowolnym momencie trwania badania ze względu na nietolerancję leku.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów w każdej grupie badanej, u których osiągnięto normalizację średniego dobowego stężenia UFC (UFC $\leq \text{GGN}$) po 6 miesiącach leczenia i u których nie zwiększono w tym czasie stosowanej dawki (w porównaniu z dawką grupy, do której pacjent został losowo przydzielony). Drugorzędownymi punktami końcowymi były m.in. zmiany od stężenia wyjściowego: dobowego stężenia UFC, ACTH w osoczu, stężenia kortyzolu w surowicy oraz objawy i oznaki kliniczne choroby Cushinga. Wszystkie analizy przeprowadzono w oparciu o dane z randomizowanych grup.

Wyjściowe dane demograficzne były zrównoważone w obu grupach randomizowanych oraz zgodne z epidemiologią choroby. Średni wiek pacjentów wyniósł około 40 lat. Większość pacjentów to kobiety (77,8%). U większości pacjentów (83,3%) rozpoznano przetrwałą lub nawrotową chorobę Cushinga, a u kilku pacjentów z każdej grupy badawczej ($\leq 5\%$) stosowano radioterapię przysadki mózgowej.

Wartości początkowe były równoważne dla dwóch grup, do których randomizowano pacjentów, poza znacznymi różnicami w średniej wartości początkowego dobowego UFC (1156 nmol/24 h dla grupy przyjmującej dawkę 0,6 mg dwa razy na dobę i 781 nmol/24 h dla grupy przyjmującej dawkę 0,9 mg dwa razy na dobę; norma 30-145 nmol/24 h).

Wyniki

W 6. miesiącu normalizację średniej wartości UFC obserwowano u 14,6% (95% przedział ufności 7,0-22,3) i 26,3% (95% przedział ufności 16,6-35,9) pacjentów losowo przydzielonych do, odpowiednio, grupy przyjmującej dawkę 0,6 mg i 0,9 mg pasyreotydu dwa razy na dobę. W badaniu spełniono pierwszorzędowny cel skuteczności dla grupy przyjmującej dawkę 0,9 mg dwa razy na dobę, ponieważ dolna granica 95% przedziału ufności jest wyższa niż wstępnie ustalona granica 15%. Odpowiedź na leczenie w grupie przyjmującej 0,9 mg wydawała się być wyższa u pacjentów z niższym średnim UFC na początku badania. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie w 12. miesiącu był porównywalny z liczbą odpowiedzi w 6. miesiącu i wyniósł 13,4% w grupie przyjmującej 0,6 mg dwa razy na dobę oraz 25% w grupie przyjmującej 0,9 mg dwa razy na dobę.

Przeprowadzono dodatkową analizę skuteczności u pacjentów, których sklasyfikowano według trzech kategorii odpowiedzi na leczenie bez względu na zwiększenie dawkowania w 3. miesiącu: w pełni

kontrolowana ($\text{UFC} \leq 1,0 \times \text{GGN}$), częściowo kontrolowana ($\text{UFC} > 1,0 \times \text{GGN}$, ale UFC zmniejszone o $\geq 50\%$ w porównaniu z wartością początkową) lub niekontrolowana (UFC zmniejszone o $< 50\%$). Całkowity odsetek pacjentów wykazujących w pełni lub częściowo kontrolowane UFC w 6. miesiącu wyniósł 34% i 41% wśród pacjentów zrandomizowanych odpowiednio do grupy otrzymującej dawkę 0,6 mg i 0,9 mg. Pacjenci, którzy nie odpowiadają na leczenie w 1. i 2. miesiącu, prawdopodobnie nie odpowiedzą również na to leczenie w 6. i 12. miesiącu (90%).

W obu grupach stosowanie produktu Signifor prowadziło do zmniejszenia się średniej wartości UFC po 1. miesiącu leczenia, które utrzymywało się z upływem czasu.

Spadki stężenia przedstawiono również jako ogólne wartości procentowe zmiany średniej i mediany stężenia UFC w 6. i 12. miesiącu w porównaniu z wartościami początkowymi (patrz Tabela 3). W każdym momencie pomiaru w każdej grupie obserwowano zmniejszenie stężenia ACTH w osoczu.

Tabela 3 Zmiana średniej i mediany stężenia UFC w grupach badanych w 6. i 12. miesiącu w porównaniu z wartościami początkowymi, wyrażona w procentach

		Pasyreotyd 0,6 mg dwa razy na dobę % zmiany (n)	Pasyreotyd 0,9 mg dwa razy na dobę % zmiany (n)
Średnia zmiana UFC (% od pomiaru początkowego)	6. miesiąc	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	12. miesiąc	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Mediana zmiany UFC (% od pomiaru początkowego)	6. miesiąc	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	12. miesiąc	-67,6 (37)	-62,4 (35)

* Łącznie z pacjentem ze znacząco odbiegającymi wynikami, u którego procentowa zmiana od wartości początkowej wyniosła +542,2%.

W obu grupach badanych w 6. miesiącu obserwowano zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji siedzącej, indeksu masy ciała (BMI) oraz stężenia całkowitego cholesterolu. Ogólne zmniejszenie wartości tych parametrów obserwowano u pacjentów z całkowicie i częściowo kontrolowanym średnim stężeniem UFC, jednak większe tendencje do zmniejszania się tych wartości obserwowano u pacjentów ze znormalizowanym UFC. Podobne tendencje obserwowano w 12. miesiącu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Signifor we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z chorobą Cushinga zależnym od przysadki, zwiększoną produkcją ACTH przez przysadkę oraz nadczynnością kory nadnerczy zależnej od przysadki (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U zdrowych ochotników pasyreotyd jest wchłaniany szybko, a maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 0,25-0,5 godziny. $C_{\max}$ i pole pod krzywą zależności od czasu (AUC) są w przybliżeniu proporcjonalne do dawki po podaniu pojedynczym i wielokrotnym.

Nie przeprowadzono badań w celu oceny biodostępności pasyreotydu u ludzi.

Dystrybucja

U zdrowych ochotników pasyreotyd charakteryzuje się szeroką dystrybucją z dużą i wyraźną objętością dystrybucji ($V_z/F > 100$ litrów). Dystrybucja pomiędzy krwią a osoczem nie zależy od

stężenia i pokazuje, że pasyreotyd występuje przede wszystkim w osoczu (91%). Wiązanie z białkami osocza jest umiarkowane (88%) oraz nie zależy od stężenia.

Na podstawie danych z badań *in vitro* pasyreotyd wydaje się być substratem pompy lekowej P-gp (glikoproteina P). Na podstawie danych z badań *in vitro* pasyreotyd nie jest substratem pompy lekowej BCRP (białko oporności raka piersi, ang. *breast cancer resistance protein*) ani transporterów napływu białka OCT1 (transporter kationów organicznych 1, ang. *organic cation transporter 1*), polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion-transporting polypeptide*) 1B1, 1B3 i 2B1. Pasyreotyd nie jest również inhibitorem OATP, 1B1 lub 1B3.

Metabolizm

Pasyreotyd jest wysoce stabilny metabolicznie, a dane z badań *in vitro* pokazują, że pasyreotyd nie jest substratem, inhibitorem ani induktorem głównych enzymów cytochromu P450. U zdrowych ochotników pasyreotyd występuje głównie w niezmienionej postaci w osoczu, moczu i kale.

Eliminacja

Pasyreotyd jest eliminowany głównie przez klirens wątrobowy (wydzielanie żółci) z niewielkim udziałem nerek. W badaniu wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania u ludzi 55,9±6,63% dawki radioaktywnej odzyskano po pierwszych 10 dniach od podania, w tym 48,3±8,16% dawki radioaktywnej w kale i 7,63±2,03% w moczu.

Pasyreotyd wykazuje niski klirens (CL/F ~6,7 litrów/h dla zdrowych ochotników i ~3,8 litrów/h dla pacjentów z chorobą Cushinga). Na podstawie wskaźników akumulacji AUC, wyliczono, że efektywny okres półtrwania ($t_{1/2 \text{ eff}}$) u zdrowych ochotników wynosi około 12 godzin.

Liniowość i zależność od czasu

U pacjentów z chorobą Cushinga pasyreotyd wykazuje liniowe i zależne od czasu właściwości farmakokinetyczne w zakresie dawek od 0,3 mg do 1,2 mg podawanych dwa razy na dobę. Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji sugeruje, w oparciu o C_{max} i pole powierzchni pod krzywą AUC, że 90% stanu stacjonarnego u pacjentów z chorobą Cushinga uzyskuje się odpowiednio po upływie około 1,5 i 15 dni.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak klirens nerkowy ma niewielki wpływ na eliminację pasyreotydu u ludzi. Nie należy spodziewać się, by umiarkowane zaburzenia czynności nerek znacząco wpływały na stężenie pasyreotydu w krwiobiegu, nie można jednak wykluczyć jego wzrostu w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (klasa A, B i C wg skali Child-Pugha) stwierdzono występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C wg skali Child-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby pole powierzchni pod krzywą zależności od czasu AUC zwiększyło się odpowiednio o 60% i 79%, C_{max} wzrosło o 67% i 69%, a CL/F zmniejszył się o 37% i 44%.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Okazało się, że wiek jest współzmienną w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z chorobą Cushinga. Wraz ze wzrostem wieku obserwowano zmniejszony klirens ogólny i

zwiększoną ekspozycję farmakokinetyczną. Przewiduje się, że w badanym przedziale wiekowym od 18 do 73 lat, pole powierzchni pod krzywą zależności od czasu w stanie stacjonarnym dla jednej 12-godzinnej przerwy pomiędzy dawkami (AUC_{ss}) wyniesie od 86% do 111% pola powierzchni typowego pacjenta w wieku 41 lat. Zmiana ta jest umiarkowana i uważana za mało istotną ze względu na zakres wieku, w którym była obserwowana.

Dane dotyczące pacjentów z chorobą Cushinga, starszych niż 65 lat, są ograniczone, ale nie wykazują żadnych klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie i skuteczności w porównaniu do młodszych pacjentów.

Dane demograficzne

Analiza właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego Signifor w populacji sugeruje, że rasa i płeć nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne.

Stwierdzono, że masa ciała jest współzmienną w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z chorobą Cushinga. Przewiduje się, że dla zakresu 60-100 kg zmniejszenie AUC_{ss} wraz ze wzrostem masy ciała wynosi około 27% i uważane się je za umiarkowane i o małym znaczeniu klinicznym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Większość efektów obserwowanych w badaniach nad toksycznością po podaniu wielokrotnym była odwracalna i przypisywano je właściwościom farmakologicznym pasyreotydu. Efekty w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie przy ekspozycji na tyle przewyższającej maksymalną ekspozycję u ludzi, że wyniki te można uznać za nieistotne klinicznie.

Pasyreotyd nie wykazywał właściwości genotoksycznych w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym dla szczurów i myszy transgenicznych nie wykazały działania rakotwórczego.

Pasyreotyd nie wpływał na płodność samców szczurów. Zgodnie z oczekiwaniami opartymi na właściwościach farmakologicznych pasyreotydu, u samic występowały zaburzenia cyklu lub brak cyklu, zmniejszona ilość ciała żółtego i miejsc wszczepienia. Obserwowano działanie toksyczne na płód u szczurów i królików w dawkach, które były toksyczne dla samicy, ale nie obserwowano działania teratogennego. W badaniach prenatalnych i w badaniach po urodzeniu prowadzonych u szczurów pasyreotyd nie wpływał na poród, ale prowadził do niewielkiego opóźnienia oddzielania się małżowiny usznej i zmniejszonej masy ciała narodzonych szczurów.

Dostępne dane na temat działania toksykologicznego u zwierząt wykazały, że pasyreotyd przenika do mleka karmiących samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas winowy
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki OPC wykonane z bezbarwnego szkła typu I zawierające 1 ml roztworu.

Każda ampłka jest umieszczona na kartonowej tacce znajdującej się w pudełku.

Opakowania zawierają 6 ampulek, a opakowania zbiorcze zawierają 18 (3 opakowania po 6), 30 (5 opakowań po 6) lub 60 (10 opakowań po 6) ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Signifor roztwór do wstrzykiwań powinien być wolny od widocznych cząsteczek, przeźroczysty i bezbarwny. Nie stosować produktu leczniczego Signifor, jeśli roztwór nie jest przeźroczysty lub zawiera cząsteczki.

W celu uzyskania informacji dotyczących sposobu stosowania leku, należy zapoznać się z załączoną na końcu do ulotki instrukcją „Jak wstrzykiwać lek Signifor”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/753/001-004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

24.04.2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

09/2012

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Signifor 0,6 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampulka zawiera 0,6 mg pasyreotydu w 1 ml (w postaci diasparaginianu pasyreotydu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Signifor jest wskazany w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Signifor wynosi 0,6 mg podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy na dobę.

Po dwóch miesiącach od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Signifor należy ocenić korzyści kliniczne z leczenia pacjentów. Pacjenci, u których nastąpi istotne zmniejszenie stężenia wolnego kortyzolu w moczu (UFC, ang. urinary free cortisol), powinni przyjmować produkt leczniczy Signifor tak długo, dopóki uzyskują korzyści z leczenia. Można rozważyć zwiększenie dawki do 0,9 mg w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ile dawka 0,6 mg jest przez pacjenta dobrze tolerowana. U pacjentów, u których po dwóch miesiącach leczenia produktem Signifor nie obserwuje się odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Postępowanie w przypadku możliwych działań niepożądanych w każdym momencie leczenia może wymagać czasowego zmniejszenia dawki produktu leczniczego Signifor. Zaleca się zmniejszanie dawki o 0,3 mg dwa razy na dobę.

Specjalne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Signifor u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Dane na temat stosowania produktu leczniczego Signifor u pacjentów starszych niż 65 lat są ograniczone, ale brak jest dowodów sugerujących konieczność dostosowania dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugha). Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugha) wynosi 0,3 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2). Maksymalna dawka zalecana u tych pacjentów wynosi 0,6 mg dwa razy na dobę. Nie należy stosować produktu Signifor u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Produkt Signifor jest podawany podskórnie w zastrzykach wykonywanych przez pacjenta. Lekarz lub personel medyczny powinien przeszkolić pacjenta w zakresie samodzielnego podskórnego wstrzykiwania produktu Signifor.

Nie zaleca się wstrzykiwania produktu w to samo miejsce dwa razy z rzędu. Należy unikać wstrzykiwania w miejscach wykazujących oznaki zapalenia lub podrażnienia. Najlepsze miejsca do podawania zastrzyków podskórnych to górna część ud i brzuch (poza pępkiem i talią).

Więcej informacji dotyczących sposobu postępowania z lekiem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Metabolizm glukozy

U zdrowych ochotników i pacjentów leczonych pasyreotydem, często zgłaszano zmiany stężenia glukozy we krwi. Hiperglikemię i, rzadziej, hipoglikemię obserwowano w badaniach klinicznych z pasyreotydem (patrz punkt 4.8).

Nasilenie hiperglikemii wydawało się być większe u pacjentów w stanie przedcukrzycowym lub ze stwierdzoną cukrzycą. Podczas badania osiowego, doszło do istotnego wzrostu i stabilizacji stężenia HbA_{1c}, jednak nie obserwowano powrotu do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.8). Więcej przypadków przerwania leczenia oraz większą częstość zgłaszania ciężkich zdarzeń niepożądanych spowodowanych hiperglikemią odnotowano u pacjentów leczonych dawką 0,9 mg dwa razy na dobę.

Występowanie hiperglikemii wydaje się być związane ze zmniejszonym wydzielaniem insuliny (zwłaszcza w okresie po podaniu leku), inkretyn (tj. glukagonopodobny peptyd 1 [GLP-1, ang. *glucagon-like peptide-1*] oraz poilepeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy [GIP, ang. *Glucose-dependent insulinotropic polypeptide*]).

Ocena glikemii (stężenie glukozy w osoczu na czczo/hemoglobina A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) powinna być przeprowadzona przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem. Monitorowanie FPG/HbA_{1c} w trakcie leczenia powinno przebiegać ściśle według ustalonych wytycznych. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi i (lub) ocena stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG - fasting plasma glucose) powinny być wykonywane co tydzień przez pierwsze dwa lub trzy miesiące leczenia, a następnie okresowo, zgodnie ze wskazaniem klinicznymi. Ponadto, należy monitorować wartość FPG po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, a stężenie HbA_{1c} – po 3 tygodniach od zakończenia

leczenia.

Jeżeli u pacjenta leczonego produktem Signifor wystąpi hiperglikemia, zaleca się rozpoczęcie lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego, według ściśle ustalonych wytycznych dotyczących postępowania w hiperglikemii. Jeżeli niekontrolowana hiperglikemia utrzymuje się pomimo odpowiedniego leczenia, dawkę produktu Signifor należy zmniejszyć lub należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z chorobą Cushinga i słabo kontrolowaną glikemią (określaną przez wartości $HbA_{1c} > 8\%$ w trakcie leczenia przeciwcukrzycowego) mogą być bardziej narażeni na wystąpienie ciężkiej hiperglikemii i związanych z nią komplikacji. U pacjentów ze słabo kontrolowaną glikemią, przed i podczas leczenia pasyreotydem należy zintensyfikować leczenie i kontrolę cukrzycy.

Próby wątrobowe

U pacjentów leczonych pasyreotydem często obserwuje się łagodny, przemijający wzrost aktywności aminotransferaz. Obserwowano również rzadkie przypadki jednoczesnego wzrostu aktywności ALAT (aminotransferazy alaninowej) przekraczającego 3 x GGN i wzrostu bilirubiny przekraczającego 2 x GGN (patrz punkt 4.8). Zaleca się monitorowanie czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem oraz po jednym, dwóch, czterech, ośmiu i dwunastu tygodniach podczas leczenia. Następnie monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych powinno odbywać się zgodnie z potrzebami klinicznymi.

Pacjenci, u których wystąpi wzrost aktywności transaminaz powinni przejść powtórne badanie czynności wątroby dla potwierdzenia wcześniejszego wyniku. Jeśli wynik się potwierdzi, badania czynności wątroby należy u tego pacjenta wykonywać często, aż do chwili, gdy wynik powróci do wartości sprzed leczenia. Leczenie pasyreotydem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi żółtaczka lub inne objawy sugerujące klinicznie istotną dysfunkcję wątroby, w przypadku utrzymywania się zwiększonej aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) lub ALAT na poziomie co najmniej 5 x GGN lub jeśli wzrost aktywności ALAT lub AspAT przekraczający 3-krotność GGN wystąpi jednocześnie ze wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN. Po przerwaniu leczenia pasyreotydem pacjentów należy monitorować, aż do ustąpienia nieprawidłowości. Leczenia nie należy wznowiać.

Zdarzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego

W czasie stosowania pasyreotydu zgłaszano przypadki bradykardii (patrz punkt 4.8). Zaleca się szczegółowe monitorowanie pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia i (lub) czynnikami ryzyka bradykardii, takimi jak istotna klinicznie bradykardia, ostry zawał mięśnia sercowego, blok serca wysokiego stopnia, zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA), niestabilna dusznica bolesna, utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór w wywiadzie. Konieczne może być dostosowanie dawki takich produktów leczniczych jak: leki beta-adrenolityczne, blokery kanałów wapniowych lub produkty lecznicze stosowane w kontrolowaniu równowagi elektrolitowej (patrz także punkt 4.5).

Wykazano, że pasyreotyd wydłużał odstęp QT obserwowany w badaniu EKG w dwóch badaniach poświęconych temu zagadnieniu, z udziałem zdrowych ochotników. Istotność kliniczna wydłużenia odstępu QT nie jest znana.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga, $QTcF > 500ms$ obserwowano u dwóch z 201 pacjentów. Zdarzenia takie występowały sporadycznie i pojedynczo. Nie obserwowano konsekwencji klinicznych. We wspomnianych badaniach ani w innych badaniach klinicznych z udziałem innych populacji pacjentów nie obserwowano przypadków częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes”.

Należy zachować ostrożność oraz dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosując pasyreotyd u pacjentów narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT, takich jak

pacjenci z:

- wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.
- niekontrolowanymi lub istotnymi chorobami serca, w tym niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą bolesną lub istotną klinicznie bradykardią.
- pacjenci przyjmujący antyarytmiczne produkty lecznicze lub inne substancje, o których wiadomo, że prowadzą do wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.5).
- hipokaliemią i (lub) hipomagnezemią.

Należy sprawdzić wpływ produktu leczniczego Signifor na odstęp QT oraz wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia produktem Signifor, tydzień po rozpoczęciu leczenia, a później według wskazań klinicznych. Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia muszą zostać skorygowane przed podaniem produktu Signifor. Należy je okresowo monitorować w trakcie leczenia.

Hipokortyzolemia

Leczenie produktem Signifor prowadzi do szybkiego zmniejszenia wydzielania hormonu ACTH (hormon adrenokortykotropowy) u pacjentów z chorobą Cushinga. Szybkie, całkowite lub prawie całkowite zahamowanie wydzielania ACTH może doprowadzić do zmniejszenia stężenia kortyzolu w krwiobiegu oraz ewentualnie do wystąpienia przejściowej hipokortyzolemii/niedoczynności kory nadnerczy.

Tym samym, konieczne jest monitorowanie i poinformowanie pacjentów o oznakach i objawach hipokortyzolemii (np. osłabienie, zmęczenie, brak łaknienia, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia, hiponatremia, hipoglikemia). W przypadku potwierdzonego wystąpienia hipokortyzolemii, konieczne może być zastosowanie tymczasowego leczenia zastępczego egzogennymi steroidami (glukokortykoidy) i (lub) zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym Signifor.

Pęcherzyk żółciowy i zdarzenia związane

Kamicę żółciową uznaje się za działanie niepożądane związane z przewlekłym stosowaniem analogów somatostatyny. Była ona często zgłaszana podczas badań klinicznych z zastosowaniem pasyreotydu (patrz punkt 4.8). Wskazane jest wykonanie badania ultrasonograficznego pęcherzyka żółciowego przed oraz w 6- i 12-miesięcznych odstępach w czasie leczenia produktem Signifor. Obecność kamieni żółciowych u pacjentów leczonych produktem Signifor jest najczęściej bezobjawowa; kamienie żółciowe dające objawy należy leczyć zgodnie z praktyką kliniczną.

Hormony wydzielane przez przysadkę mózgową

Ponieważ działanie farmakologiczne pasyreotydu naśladuje działanie somatostatyny, nie można wykluczyć zahamowania wydzielania hormonów przysadki mózgowej innych niż ACTH. Zaleca się monitorowanie czynności przysadki mózgowej (np. TSH/wolne T4, GH/IGF-1) przed i w trakcie leczenia produktem Signifor.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnych interakcji typu lek-lek.

Spodziewane interakcje farmakokinetyczne skutkujące wpływem na pasyreotypd

W badaniach *in vitro* wykazano, że pasyreotypd jest substratem P-gp. Silne inhibitory P-gp, np.

ketokonazol, cyklosporyna, werapamil, klarytromycyna, mogą zwiększać stężenie pasyreotydu, jednak kliniczne następstwa tego potencjalnego wzrostu nie są znane.

Spodziewane interakcje farmakokinetyczne skutkujące wpływem na inne produkty lecznicze

Pasyreotyd może zmniejszać względną biodostępność cyklosporyn. Jednoczesne podawanie pasyreotydu i cyklosporyny może wymagać dostosowania dawki cyklosporyny celem utrzymania stężenia terapeutycznego.

Spodziewane interakcje farmakodynamiczne

Produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT

Pasyreotyd należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują produkty lecznicze wydłużające odstęp QT, takie jak leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna, prokainamid, dizopyramid), leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetylid, ibutylid), niektóre leki przeciwbakteryjne (erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna podawana w zastrzykach, klarytromycyna, moksyflokscyna), niektóre leki przeciwpowieteczne (np. chlorpromazyna, tiorydazyna, flufenazyna, pimozyd, haloperydol, tiapryd, amisulpryd, sertyndol, metadon), niektóre leki przeciwhistaminowe (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna), leki przeciwmalaryczne (np. chlorochina, halofantryna, lumefantryna), pewne leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, z wyjątkiem szamponów) (patrz także punkt 4.4).

Produkty lecznicze mogące powodować bradykardię

Kliniczne monitorowanie pracy serca, szczególnie na początku leczenia, jest zalecane u pacjentów przyjmujących równocześnie pasyreotyd i produkty lecznicze, które mogą powodować bradykardię, takie jak beta-adrenolityki (np. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), leki antycholinergiczne (np. bromek ipratropium, oksybutynina), niektóre blokery kanałów wapniowych (np. werapamil, diltiazem, beprydil), niektóre leki przeciwartmyczne (patrz punkt 4.4).

Insulina i leki przeciwcukrzycowe

Może zajść konieczność dostosowania (zmniejszenia lub zwiększenia) dawki insuliny i leków przeciwcukrzycowych (np. metforminy, liraglutynu, widadgliptyny, nateglinidu) podczas jednoczesnego podawania tych leków z pasyreotydem (patrz także punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania pasyreotydu u kobiet w ciąży są niewystarczające. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Produktu leczniczego Signifor nie należy stosować w okresie ciąży, chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania produktu Signifor.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pasyreotyd przenika do mleka kobiecego. Dostępne dane z badań na szczurach wykazały przenikanie pasyreotydu do mleka (patrz punkt 5.3). Podczas leczenia produktem Signifor należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie wiadomo, czy pasyreotyd wpływa na płodność ludzi. Badania na szczurach wykazały wpływ na parametry płodności samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Signifor nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i

obsługiwanie maszyn. Należy doradzić pacjentom ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Signifor wystąpi u nich uczucie zmęczenia lub ból głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łącznie 201 pacjentów z chorobą Cushinga przyjmowało Signifor w badaniach II i III fazy. Profil bezpieczeństwa produktu Signifor był zgodny z profilem klasy analogów somatostatyny, poza wystąpieniem hipokortyzolemii.

Dane przedstawione poniżej pokazują ekspozycję na Signifor 162 pacjentów z chorobą Cushinga uczestniczących w badaniu III fazy. Na początku badania pacjentów przydzielono losowo do grup przyjmujących 0,6 mg lub 0,9 mg produktu leczniczego Signifor dwa razy na dobę. Średni wiek pacjentów wyniósł około 40 lat, a większość pacjentów to kobiety (77,8%). U większości pacjentów (83,3%) choroba Cushinga miała charakter przetrwały lub nawrotowy. Niewielu pacjentów z każdej grupy ($\leq 5\%$) otrzymywało radioterapię przysadki. Mediana czasu ekspozycji na leczenie do określonej daty wykonania głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wyniosła 10,37 miesięcy (0,03-37,8); u 66,0% pacjentów ekspozycja trwała przynajmniej 6 miesięcy.

Działania niepożądane 1. i 2. stopnia zgłoszono u 57,4% pacjentów. Działania niepożądane 3. stopnia obserwowano u 35,8% pacjentów; działania niepożądane 4. stopnia obserwowano u 2,5% pacjentów. Działania niepożądane 3. i 4. stopnia były najczęściej związane z hiperglikemią. Do najczęściej występujących działań niepożądanych (częstość $\geq 10\%$) należały biegunka, nudności, bóle w jamie brzusznej, kamica żółciowa, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, hiperglikemia, cukrzyca, zmęczenie i zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane do czasu wykonania analizy przedstawiono w Tabeli 1. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej klasie narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością występowania. W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według zmniejszającej się ciężkości. Częstość określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 1 Działania niepożądane w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	niedokrwistość
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	niedoczynność kory nadnerczy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	hiperglikemia, cukrzyca
Często:	zmniejszony apetyt, cukrzyca typu 2
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	bóle głowy
Zaburzenia serca	
Często:	bradykardia zatokowa, wydłużenie odstępu QT
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	biegunka, bóle w jamie brzusznej, nudności
Często:	wymioty, bóle w górnej części jamy brzusznej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często:	kamica żółciowa

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: łysienie, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból mięśni, ból stawów

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu podania, zmęczenie

Badania diagnostyczne

Bardzo często: zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej

Często: zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność lipazy, zwiększone stężenie glukozy we krwi, zwiększona aktywność amylazy we krwi, wydłużony czas protrombinowy

Opis wybranych działań niepożądanych*Zaburzenia metabolizmu glukozy*

Zwiększone stężenie glukozy było najczęściej zgłaszanym nieprawidłowym wynikiem badań laboratoryjnych 3. stopnia (23,2% pacjentów) w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga. Wzrost średniego stężenia HbA_{1c} był mniej wyraźny u pacjentów z prawidłową glikemią ($n=62$) w momencie rozpoczęcia badania (tj. 5,29% i 5,22% na początku oraz 6,50% i 6,75% w 6. miesiącu dla grup przyjmujących, odpowiednio, dawki 0,6 mg i 0,9 mg dwa razy na dobę) w porównaniu z pacjentami w stanie przedcukrzycowym (tj. $n=38$; 5,77% i 5,71% w momencie rozpoczęcia badań oraz 7,45% i 7,13% w 6. miesiącu) i pacjentami z cukrzycą (tj. $n=54$; 6,50% i 6,42% w momencie rozpoczęcia badań oraz 7,95% i 8,30% w 6. miesiącu). Średnie stężenie glukozy w osoczu na czczo zwykle wzrastało w czasie pierwszego miesiąca leczenia, a w kolejnych miesiącach obserwowano spadek i stabilizację stężenia glukozy. Stężenia glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} na ogół zmniejszały się po 28. dniach od zaprzestania podawania pasyreotydu, ale utrzymywały się na poziomie wyższym niż w chwili rozpoczęcia badania. Nie ma danych na ten temat z dłuższego okresu obserwacji. U pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia badań $HbA_{1c} \geq 7\%$ lub u pacjentów, którzy przyjmowali leki przeciwcukrzycowe przed randomizacją obserwowano tendencję do występowania wyższych średnich zmian w stężeniu glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} w porównaniu z innymi pacjentami. Działania niepożądane: hiperglikemia i cukrzyca prowadziły do przerwania udziału w badaniu u, odpowiednio, 5 (3,1%) i 4 (2,5%) pacjentów. Podczas zastosowania leku na zasadach „compassionate use” odnotowano jeden przypadek ketozy i jeden przypadek kwasicy ketonowej.

Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Signifor (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit

W trakcie leczenia produktem Signifor często zgłaszano zdarzenia ze strony żołądka i jelit. Zdarzenia te miały zwykle mały stopień nasilenia, nie wymagały interwencji oraz ustępowały w miarę postępu leczenia.

Stany w miejscu podania

Stany w miejscu podania zgłaszano u 13,6% pacjentów zakwalifikowanych do badania III fazy z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga. W innych badaniach klinicznych z udziałem innych populacji pacjentów również zgłaszano występowanie stanów w miejscu podania. Stany w miejscu podania najczęściej występowały jako miejscowy ból, rumień, krwihak, krwawienie i świąd. Reakcje te ustępowały samoistnie i nie wymagały interwencji.

Enzymy wątrobowe

Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłaszano w czasie stosowania analogów somatostatyny. Obserwowano je również u pacjentów przyjmujących pasyreotydu w badaniach klinicznych. Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych przebiegała w większości przypadków bezobjawowo, była słabo nasiloną oraz odwracalną w miarę kontynuowania leczenia. Obserwowano rzadkie przypadki jednoczesnego wzrostu aktywności ALAT powyżej 3 x GGN oraz wzrostu stężenia bilirubiny przekraczającego 2 x GGN. Wszystkie przypadki jednoczesnego wzrostu

tych parametrów zostały wychwycone w ciągu dziesięciu dni od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Signifor. Zaburzenia te ustąpiły bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby powróciły do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia.

Zaleca się monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów przed i w czasie leczenia produktem Signifor (patrz punkt 4.4), zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Enzymy trzustki

U pacjentów przyjmujących pasyreotyd w badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy i amylazy. Zwiększenie aktywności było zazwyczaj słabo nasilone i odwracalne w miarę kontynuowania leczenia. Zapalenie trzustki może być potencjalnym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem analogów somatostatyny ze względu na związek z kamicią żółciową i ostrym zapaleniem trzustki.

4.9 Przedawkowanie

Zdrowym ochotnikom podawano dwa razy na dobę dawki do 2,1 mg. Często obserwowanym działaniem niepożądanym była biegunka.

W przypadku przedawkowania zaleca się rozpoczęcie leczenia wspomagającego, zależnego od stanu klinicznego pacjenta i prowadzenie go aż do ustąpienia objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony przysadki i podwzgórza oraz ich analogi, somatostatyna i analogi, kod ATC: H01CB05

Mechanizm działania

Pasyreotyd jest nowym cykloheksapeptydem, czyli analogiem somatostatyny w postaci wstrzyknięć. Podobnie jak w przypadku naturalnych hormonów białkowych, somatostatyny-14 i somatostatyny-28 (nazywanej również czynnikiem hamującym uwalnianie somatotropiny, ang. SRIF) oraz innych analogów somatostatyny, działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z receptorami somatostatyny. Znanych jest pięć podtypów receptorów somatostatyny u ludzi: hsst1, 2, 3, 4 i 5. Podtypy receptorów występują w różnych tkankach w normalnych warunkach fizjologicznych. Analogi somatostatyny wiążą się z receptorami hsst z różnym nasileniem (patrz Tabela 2). Pasyreotyd wiąże się z dużym powinowactwem z czterema z pięciu receptorów hsst.

Tabela 2 Powinowactwo wiązania się somatostatyny (SRIF-14), pasyreotydu, oktreotydu i lanreotydu z podtypami pięciu receptorów sst u ludzi (hsst1-5)

Związek	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatyna (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasyreotyd	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1 000	0,16±0,01
Oktreotyd	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1 000	6,3±1,0
Lanreotyd	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Wyniki to średnia+standardowy błąd pomiaru wartości IC₅₀ wyrażonych w nmol/l.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Receptory somatostatyny występują w wielu tkankach, zwłaszcza w guzach neuroendokrynnych, w których hormony wydzielane są w nadmiarze, m.in. ACTH w chorobie Cushinga.

Badania *in vitro* pokazały, że komórki guza wydzielające hormon kortykotropowy u pacjentów z chorobą Cushinga wykazują wysoką ekspresję receptora *hsst5*, podczas gdy inne receptory nie występują w ogóle lub występują w mniejszych ilościach. Pasyreotyd wiąże się i aktywuje cztery z pięciu receptorów *hsst*, zwłaszcza *hsst5* w komórkach gruczolaków wytwarzających ACTH, co prowadzi do zahamowania wydzielania ACTH.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania różnych dawek produktu leczniczego Signifor podczas 12 miesięcy leczenia pacjentów z przetrwałą lub nawrotową chorobą Cushinga lub pacjentów z chorobą zdiagnozowaną *de novo*, u których operacja nie była wskazana lub którzy nie zgodzili się na operację.

W badaniu uczestniczyło 162 pacjentów z początkowym UFC $>1,5 \times \text{GGN}$, których zrandomizowano w proporcji 1:1 do grup przyjmującej podskórną dawkę produktu Signifor 0,6 mg lub 0,9 mg dwa razy na dobę. Po trzech miesiącach leczenia pacjenci ze średnim dobowym UFC $\leq 2 \times \text{GGN}$ i mniejszym lub o wartości sprzed rozpoczęcia badania kontynuowali udział w badaniu z zaślepieniem do 6 miesięcy, przyjmując dawkę przydzieloną w czasie randomizacji. Pacjenci, którzy nie spełniali wymienionych kryteriów, byli powiadomieni o dawce, która została zwiększona o 0,3 mg dwa razy na dobę. Po pierwszych sześciu miesiącach badania pacjenci przeszli do dodatkowej 6-miesięcznej fazy leczenia w ramach badania otwartego. Jeżeli w 6. miesiącu nie występowała odpowiedź na leczenie lub jeśli odpowiedź nie utrzymywała się w czasie leczenia w fazie otwartej badania, dawkę można było zwiększyć o 0,3 mg dwa razy na dobę. Dozwolone było stopniowe zmniejszanie dawki o 0,3 mg dwa razy na dobę w dowolnym momencie trwania badania ze względu na nietolerancję leku.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów w każdej grupie badanej, u których osiągnięto normalizację średniego dobowego stężenia UFC (UFC $\leq \text{GGN}$) po 6 miesiącach leczenia i u których nie zwiększono w tym czasie stosowanej dawki (w porównaniu z dawką grupy, do której pacjent został losowo przydzielony). Drugorzędowymi punktami końcowymi były m.in. zmiany od stężenia wyjściowego: dobowego stężenia UFC, ACTH w osoczu, stężenia kortyzolu w surowicy oraz objawy i oznaki kliniczne choroby Cushinga. Wszystkie analizy przeprowadzono w oparciu o dane z randomizowanych grup.

Wyjściowe dane demograficzne były zrównoważone w obu grupach randomizowanych oraz zgodne z epidemiologią choroby. Średni wiek pacjentów wyniósł około 40 lat. Większość pacjentów to kobiety (77,8%). U większości pacjentów (83,3%) rozpoznano przetrwałą lub nawrotową chorobę Cushinga, a u kilku pacjentów z każdej grupy badawczej ($\leq 5\%$) stosowano radioterapię przysadki mózgowej.

Wartości początkowe były równoważne dla dwóch grup, do których randomizowano pacjentów, poza znacznymi różnicami w średniej wartości początkowego dobowego UFC (1156 nmol/24 h dla grupy przyjmującej dawkę 0,6 mg dwa razy na dobę i 781 nmol/24 h dla grupy przyjmującej dawkę 0,9 mg dwa razy na dobę; norma 30-145 nmol/24 h).

Wyniki

W 6. miesiącu normalizację średniej wartości UFC obserwowano u 14,6% (95% przedział ufności 7,0-22,3) i 26,3% (95% przedział ufności 16,6-35,9) pacjentów losowo przydzielonych do, odpowiednio, grupy przyjmującej dawkę 0,6 mg i 0,9 mg pasyreotydu dwa razy na dobę. W badaniu spełniono pierwszorzędowy cel skuteczności dla grupy przyjmującej dawkę 0,9 mg dwa razy na dobę, ponieważ dolna granica 95% przedziału ufności jest wyższa niż wstępnie ustalona granica 15%. Odpowiedź na leczenie w grupie przyjmującej 0,9 mg wydawała się być wyższa u pacjentów z niższym średnim UFC na początku badania. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie w 12. miesiącu był porównywalny z liczbą odpowiedzi w 6. miesiącu i wyniósł 13,4% w grupie przyjmującej 0,6 mg dwa razy na dobę oraz 25% w grupie przyjmującej 0,9 mg dwa razy na dobę.

Przeprowadzono dodatkową analizę skuteczności u pacjentów, których sklasyfikowano według trzech kategorii odpowiedzi na leczenie bez względu na zwiększenie dawkowania w 3. miesiącu: w pełni

kontrolowana ($\text{UFC} \leq 1,0 \times \text{GGN}$), częściowo kontrolowana ($\text{UFC} > 1,0 \times \text{GGN}$, ale UFC zmniejszone o $\geq 50\%$ w porównaniu z wartością początkową) lub niekontrolowana (UFC zmniejszone o $< 50\%$). Całkowity odsetek pacjentów wykazujących w pełni lub częściowo kontrolowane UFC w 6. miesiącu wyniósł 34% i 41% wśród pacjentów zrandomizowanych odpowiednio do grupy otrzymującej dawkę 0,6 mg i 0,9 mg. Pacjenci, którzy nie odpowiadają na leczenie w 1. i 2. miesiącu, prawdopodobnie nie odpowiedzą również na to leczenie w 6. i 12. miesiącu (90%).

W obu grupach stosowanie produktu Signifor prowadziło do zmniejszenia się średniej wartości UFC po 1. miesiącu leczenia, które utrzymywało się z upływem czasu.

Spadki stężenia przedstawiono również jako ogólne wartości procentowe zmiany średniej i mediany stężenia UFC w 6. i 12. miesiącu w porównaniu z wartościami początkowymi (patrz Tabela 3). W każdym momencie pomiaru w każdej grupie obserwowano zmniejszenie stężenia ACTH w osoczu.

Tabela 3 Zmiana średniej i mediany stężenia UFC w grupach badanych w 6. i 12. miesiącu w porównaniu z wartościami początkowymi, wyrażona w procentach

		Pasyreotyd 0,6 mg dwa razy na dobę % zmiany (n)	Pasyreotyd 0,9 mg dwa razy na dobę % zmiany (n)
Średnia zmiana UFC (% od pomiaru początkowego)	6. miesiąc	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	12. miesiąc	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Mediana zmiany UFC (% od pomiaru początkowego)	6. miesiąc	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	12. miesiąc	-67,6 (37)	-62,4 (35)

* Łącznie z pacjentem ze znacząco odbiegającymi wynikami, u którego procentowa zmiana od wartości początkowej wyniosła +542,2%.

W obu grupach badanych w 6. miesiącu obserwowano zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji siedzącej, indeksu masy ciała (BMI) oraz stężenia całkowitego cholesterolu. Ogólne zmniejszenie wartości tych parametrów obserwowano u pacjentów z całkowicie i częściowo kontrolowanym średnim stężeniem UFC, jednak większe tendencje do zmniejszania się tych wartości obserwowano u pacjentów ze znormalizowanym UFC. Podobne tendencje obserwowano w 12. miesiącu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Signifor we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z chorobą Cushinga zależnym od przysadki, zwiększoną produkcją ACTH przez przysadkę oraz nadczynnością kory nadnerczy zależnej od przysadki (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U zdrowych ochotników pasyreotyd jest wchłaniany szybko, a maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 0,25-0,5 godziny. $C_{\max}$ i pole pod krzywą zależności od czasu (AUC) są w przybliżeniu proporcjonalne do dawki po podaniu pojedynczym i wielokrotnym.

Nie przeprowadzono badań w celu oceny biodostępności pasyreotydu u ludzi.

Dystrybucja

U zdrowych ochotników pasyreotyd charakteryzuje się szeroką dystrybucją z dużą i wyraźną objętością dystrybucji ($V_z/F > 100$ litrów). Dystrybucja pomiędzy krwią a osoczem nie zależy od

stężenia i pokazuje, że pasyreotyd występuje przede wszystkim w osoczu (91%). Wiązanie z białkami osocza jest umiarkowane (88%) oraz nie zależy od stężenia.

Na podstawie danych z badań *in vitro* pasyreotyd wydaje się być substratem pompy lekowej P-gp (glikoproteina P). Na podstawie danych z badań *in vitro* pasyreotyd nie jest substratem pompy lekowej BCRP (białko oporności raka piersi, ang. *breast cancer resistance protein*) ani transporterów napływu białka OCT1 (transporter kationów organicznych 1, ang. *organic cation transporter 1*), polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion-transporting polypeptide*) 1B1, 1B3 i 2B1. Pasyreotyd nie jest również inhibitorem OATP, 1B1 lub 1B3.

Metabolizm

Pasyreotyd jest wysoce stabilny metabolicznie, a dane z badań *in vitro* pokazują, że pasyreotyd nie jest substratem, inhibitorem ani induktorem głównych enzymów cytochromu P450. U zdrowych ochotników pasyreotyd występuje głównie w niezmienionej postaci w osoczu, moczu i kale.

Eliminacja

Pasyreotyd jest eliminowany głównie przez klirens wątrobowy (wydzielanie żółci) z niewielkim udziałem nerek. W badaniu wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania u ludzi 55,9±6,63% dawki radioaktywnej odzyskano po pierwszych 10 dniach od podania, w tym 48,3±8,16% dawki radioaktywnej w kale i 7,63±2,03% w moczu.

Pasyreotyd wykazuje niski klirens (CL/F ~6,7 litrów/h dla zdrowych ochotników i ~3,8 litrów/h dla pacjentów z chorobą Cushinga). Na podstawie wskaźników akumulacji AUC, wyliczono, że efektywny okres półtrwania ($t_{1/2 \text{ eff}}$) u zdrowych ochotników wynosi około 12 godzin.

Liniowość i zależność od czasu

U pacjentów z chorobą Cushinga pasyreotyd wykazuje liniowe i zależne od czasu właściwości farmakokinetyczne w zakresie dawek od 0,3 mg do 1,2 mg podawanych dwa razy na dobę. Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji sugeruje, w oparciu o C_{max} i pole powierzchni pod krzywą AUC, że 90% stanu stacjonarnego u pacjentów z chorobą Cushinga uzyskuje się odpowiednio po upływie około 1,5 i 15 dni.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak klirens nerkowy ma niewielki wpływ na eliminację pasyreotydu u ludzi. Nie należy spodziewać się, by umiarkowane zaburzenia czynności nerek znacząco wpływały na stężenie pasyreotydu w krwiobiegu, nie można jednak wykluczyć jego wzrostu w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (klasa A, B i C wg skali Child-Pugha) stwierdzono występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C wg skali Child-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby pole powierzchni pod krzywą zależności od czasu AUC zwiększyło się odpowiednio o 60% i 79%, C_{max} wzrosło o 67% i 69%, a CL/F zmniejszył się o 37% i 44%.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Okazało się, że wiek jest współzmienną w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z chorobą Cushinga. Wraz ze wzrostem wieku obserwowano zmniejszony klirens ogólny i

zwiększoną ekspozycję farmakokinetyczną. Przewiduje się, że w badanym przedziale wiekowym od 18 do 73 lat, pole powierzchni pod krzywą zależności od czasu w stanie stacjonarnym dla jednej 12-godzinnej przerwy pomiędzy dawkami (AUC_{ss}) wyniesie od 86% do 111% pola powierzchni typowego pacjenta w wieku 41 lat. Zmiana ta jest umiarkowana i uważana za mało istotną ze względu na zakres wieku, w którym była obserwowana.

Dane dotyczące pacjentów z chorobą Cushinga, starszych niż 65 lat, są ograniczone, ale nie wykazują żadnych klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie i skuteczności w porównaniu do młodszych pacjentów.

Dane demograficzne

Analiza właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego Signifor w populacji sugeruje, że rasa i płeć nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne.

Stwierdzono, że masa ciała jest współzmienną w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z chorobą Cushinga. Przewiduje się, że dla zakresu 60-100 kg zmniejszenie AUC_{ss} wraz ze wzrostem masy ciała wynosi około 27% i uważane się je za umiarkowane i o małym znaczeniu klinicznym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Większość efektów obserwowanych w badaniach nad toksycznością po podaniu wielokrotnym była odwracalna i przypisywano je właściwościom farmakologicznym pasyreotydu. Efekty w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie przy ekspozycji na tyle przewyższającej maksymalną ekspozycję u ludzi, że wyniki te można uznać za nieistotne klinicznie.

Pasyreotyd nie wykazywał właściwości genotoksycznych w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym dla szczurów i myszy transgenicznych nie wykazały działania rakotwórczego.

Pasyreotyd nie wpływał na płodność samców szczurów. Zgodnie z oczekiwaniami opartymi na właściwościach farmakologicznych pasyreotydu, u samic występowały zaburzenia cyklu lub brak cyklu, zmniejszona ilość ciała żółtego i miejsc wszczepienia. Obserwowano działanie toksyczne na płód u szczurów i królików w dawkach, które były toksyczne dla samicy, ale nie obserwowano działania teratogennego. W badaniach prenatalnych i w badaniach po urodzeniu prowadzonych u szczurów pasyreotyd nie wpływał na poród, ale prowadził do niewielkiego opóźnienia oddzielania się małżowiny usznej i zmniejszonej masy ciała narodzonych szczurów.

Dostępne dane na temat działania toksykologicznego u zwierząt wykazały, że pasyreotyd przenika do mleka karmiących samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas winowy
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki OPC wykonane z bezbarwnego szkła typu I zawierające 1 ml roztworu.

Każda ampłka jest umieszczona na kartonowej tacce znajdującej się w pudełku.

Opakowania zawierają 6 ampulek, a opakowania zbiorcze zawierają 18 (3 opakowania po 6), 30 (5 opakowań po 6) lub 60 (10 opakowań po 6) ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Signifor roztwór do wstrzykiwań powinien być wolny od widocznych cząsteczek, przeźroczysty i bezbarwny. Nie stosować produktu leczniczego Signifor, jeśli roztwór nie jest przeźroczysty lub zawiera cząsteczki.

W celu uzyskania informacji dotyczących sposobu stosowania leku, należy zapoznać się z załączoną na końcu do ulotki instrukcją „Jak wstrzykiwać lek Signifor”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/753/005-008

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

24.04.2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

09/2012

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Signifor 0,9 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampulka zawiera 0,9 mg pasyreotydu w 1 ml (w postaci diasparaginianu pasyreotydu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Signifor jest wskazany w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Signifor wynosi 0,6 mg podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy na dobę.

Po dwóch miesiącach od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Signifor należy ocenić korzyści kliniczne z leczenia pacjentów. Pacjenci, u których nastąpi istotne zmniejszenie stężenia wolnego kortyzolu w moczu (UFC, ang. urinary free cortisol), powinni przyjmować produkt leczniczy Signifor tak długo, dopóki uzyskują korzyści z leczenia. Można rozważyć zwiększenie dawki do 0,9 mg w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ile dawka 0,6 mg jest przez pacjenta dobrze tolerowana. U pacjentów, u których po dwóch miesiącach leczenia produktem Signifor nie obserwuje się odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Postępowanie w przypadku możliwych działań niepożądanych w każdym momencie leczenia może wymagać czasowego zmniejszenia dawki produktu leczniczego Signifor. Zaleca się zmniejszanie dawki o 0,3 mg dwa razy na dobę.

Specjalne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Signifor u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Dane na temat stosowania produktu leczniczego Signifor u pacjentów starszych niż 65 lat są ograniczone, ale brak jest dowodów sugerujących konieczność dostosowania dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugha). Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugha) wynosi 0,3 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2). Maksymalna dawka zalecana u tych pacjentów wynosi 0,6 mg dwa razy na dobę. Nie należy stosować produktu Signifor u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Produkt Signifor jest podawany podskórnie w zastrzykach wykonywanych przez pacjenta. Lekarz lub personel medyczny powinien przeszkolić pacjenta w zakresie samodzielnego podskórnego wstrzykiwania produktu Signifor.

Nie zaleca się wstrzykiwania produktu w to samo miejsce dwa razy z rzędu. Należy unikać wstrzykiwania w miejscach wykazujących oznaki zapalenia lub podrażnienia. Najlepsze miejsca do podawania zastrzyków podskórnych to górna część ud i brzuch (poza pępkiem i talią).

Więcej informacji dotyczących sposobu postępowania z lekiem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Metabolizm glukozy

U zdrowych ochotników i pacjentów leczonych pasyreotydem, często zgłaszano zmiany stężenia glukozy we krwi. Hiperglikemię i, rzadziej, hipoglikemię obserwowano w badaniach klinicznych z pasyreotydem (patrz punkt 4.8).

Nasilenie hiperglikemii wydawało się być większe u pacjentów w stanie przedcukrzycowym lub ze stwierdzoną cukrzycą. Podczas badania osiowego, doszło do istotnego wzrostu i stabilizacji stężenia HbA_{1c}, jednak nie obserwowano powrotu do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.8). Więcej przypadków przerwania leczenia oraz większą częstość zgłaszania ciężkich zdarzeń niepożądanych spowodowanych hiperglikemią odnotowano u pacjentów leczonych dawką 0,9 mg dwa razy na dobę.

Występowanie hiperglikemii wydaje się być związane ze zmniejszonym wydzielaniem insuliny (zwłaszcza w okresie po podaniu leku), inkretyn (tj. glukagonopodobny peptyd 1 [GLP-1, ang. *glucagon-like peptide-1*] oraz poilepeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy [GIP, ang. *Glucose-dependent insulinotropic polypeptide*]).

Ocena glikemii (stężenie glukozy w osoczu na czczo/hemoglobina A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) powinna być przeprowadzona przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem. Monitorowanie FPG/HbA_{1c} w trakcie leczenia powinno przebiegać ściśle według ustalonych wytycznych. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi i (lub) ocena stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG - fasting plasma glucose) powinny być wykonywane co tydzień przez pierwsze dwa lub trzy miesiące leczenia, a następnie okresowo, zgodnie ze wskazaniem klinicznym. Ponadto, należy monitorować wartość FPG po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, a stężenie HbA_{1c} – po 3 tygodniach od zakończenia

leczenia.

Jeżeli u pacjenta leczonego produktem Signifor wystąpi hiperglikemia, zaleca się rozpoczęcie lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego, według ściśle ustalonych wytycznych dotyczących postępowania w hiperglikemii. Jeżeli niekontrolowana hiperglikemia utrzymuje się pomimo odpowiedniego leczenia, dawkę produktu Signifor należy zmniejszyć lub należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z chorobą Cushinga i słabo kontrolowaną glikemią (określaną przez wartości $HbA_{1c} > 8\%$ w trakcie leczenia przeciwcukrzycowego) mogą być bardziej narażeni na wystąpienie ciężkiej hiperglikemii i związanych z nią komplikacji. U pacjentów ze słabo kontrolowaną glikemią, przed i podczas leczenia pasyreotydem należy zintensyfikować leczenie i kontrolę cukrzycy.

Próby wątrobowe

U pacjentów leczonych pasyreotydem często obserwuje się łagodny, przemijający wzrost aktywności aminotransferaz. Obserwowano również rzadkie przypadki jednoczesnego wzrostu aktywności ALAT (aminotransferazy alaninowej) przekraczającego 3 x GGN i wzrostu bilirubiny przekraczającego 2 x GGN (patrz punkt 4.8). Zaleca się monitorowanie czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem oraz po jednym, dwóch, czterech, ośmiu i dwunastu tygodniach podczas leczenia. Następnie monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych powinno odbywać się zgodnie z potrzebami klinicznymi.

Pacjenci, u których wystąpi wzrost aktywności transaminaz powinni przejść powtórne badanie czynności wątroby dla potwierdzenia wcześniejszego wyniku. Jeśli wynik się potwierdzi, badania czynności wątroby należy u tego pacjenta wykonywać często, aż do chwili, gdy wynik powróci do wartości sprzed leczenia. Leczenie pasyreotydem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi żółtaczką lub inne objawy sugerujące klinicznie istotną dysfunkcję wątroby, w przypadku utrzymywania się zwiększonej aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) lub ALAT na poziomie co najmniej 5 x GGN lub jeśli wzrost aktywności ALAT lub AspAT przekraczający 3-krotność GGN wystąpi jednocześnie ze wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN. Po przerwaniu leczenia pasyreotydem pacjentów należy monitorować, aż do ustąpienia nieprawidłowości. Leczenia nie należy wznowiać.

Zdarzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego

W czasie stosowania pasyreotydu zgłaszano przypadki bradykardii (patrz punkt 4.8). Zaleca się szczegółowe monitorowanie pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia i (lub) czynnikami ryzyka bradykardii, takimi jak istotna klinicznie bradykardia, ostry zawał mięśnia sercowego, blok serca wysokiego stopnia, zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA), niestabilna dusznica bolesna, utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór w wywiadzie. Konieczne może być dostosowanie dawki takich produktów leczniczych jak: leki beta-adrenolityczne, blokery kanałów wapniowych lub produkty lecznicze stosowane w kontrolowaniu równowagi elektrolitowej (patrz także punkt 4.5).

Wykazano, że pasyreotyd wydłużał odstęp QT obserwowany w badaniu EKG w dwóch badaniach poświęconych temu zagadnieniu, z udziałem zdrowych ochotników. Istotność kliniczna wydłużenia odstępu QT nie jest znana.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga, $QTcF > 500ms$ obserwowano u dwóch z 201 pacjentów. Zdarzenia takie występowały sporadycznie i pojedynczo. Nie obserwowano konsekwencji klinicznych. We wspomnianych badaniach ani w innych badaniach klinicznych z udziałem innych populacji pacjentów nie obserwowano przypadków częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes”.

Należy zachować ostrożność oraz dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosując pasyreotyd u pacjentów narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT, takich jak

pacjenci z:

- wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.
- niekontrolowanymi lub istotnymi chorobami serca, w tym niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą bolesną lub istotną klinicznie bradykardią.
- pacjenci przyjmujący antyarytmiczne produkty lecznicze lub inne substancje, o których wiadomo, że prowadzą do wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.5).
- hipokaliemią i (lub) hipomagnezemią.

Należy sprawdzić wpływ produktu leczniczego Signifor na odstęp QT oraz wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia produktem Signifor, tydzień po rozpoczęciu leczenia, a później według wskazań klinicznych. Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia muszą zostać skorygowane przed podaniem produktu Signifor. Należy je okresowo monitorować w trakcie leczenia.

Hipokortyzolemia

Leczenie produktem Signifor prowadzi do szybkiego zmniejszenia wydzielania hormonu ACTH (hormon adrenokortykotropowy) u pacjentów z chorobą Cushinga. Szybkie, całkowite lub prawie całkowite zahamowanie wydzielania ACTH może doprowadzić do zmniejszenia stężenia kortyzolu w krwiobiegu oraz ewentualnie do wystąpienia przejściowej hipokortyzolemii/niedoczynności kory nadnerczy.

Tym samym, konieczne jest monitorowanie i poinformowanie pacjentów o oznakach i objawach hipokortyzolemii (np. osłabienie, zmęczenie, brak łaknienia, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia, hiponatremia, hipoglikemia). W przypadku potwierdzonego wystąpienia hipokortyzolemii, konieczne może być zastosowanie tymczasowego leczenia zastępczego egzogennymi steroidami (glukokortykoidy) i (lub) zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym Signifor.

Pęcherzyk żółciowy i zdarzenia związane

Kamicę żółciową uznaje się za działanie niepożądane związane z przewlekłym stosowaniem analogów somatostatyny. Była ona często zgłaszana podczas badań klinicznych z zastosowaniem pasyreotydu (patrz punkt 4.8). Wskazane jest wykonanie badania ultrasonograficznego pęcherzyka żółciowego przed oraz w 6- i 12-miesięcznych odstępach w czasie leczenia produktem Signifor. Obecność kamieni żółciowych u pacjentów leczonych produktem Signifor jest najczęściej bezobjawowa; kamienie żółciowe dające objawy należy leczyć zgodnie z praktyką kliniczną.

Hormony wydzielane przez przysadkę mózgową

Ponieważ działanie farmakologiczne pasyreotydu naśladuje działanie somatostatyny, nie można wykluczyć zahamowania wydzielania hormonów przysadki mózgowej innych niż ACTH. Zaleca się monitorowanie czynności przysadki mózgowej (np. TSH/wolne T4, GH/IGF-1) przed i w trakcie leczenia produktem Signifor.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnych interakcji typu lek-lek.

Spodziewane interakcje farmakokinetyczne skutkujące wpływem na pasyreotyd

W badaniach *in vitro* wykazano, że pasyreotyd jest substratem P-gp. Silne inhibitory P-gp, np.

ketokonazol, cyklosporyna, werapamil, klarytromycyna, mogą zwiększać stężenie pasyreotydu, jednak kliniczne następstwa tego potencjalnego wzrostu nie są znane.

Spodziewane interakcje farmakokinetyczne skutkujące wpływem na inne produkty lecznicze

Pasyreotyd może zmniejszać względną biodostępność cyklosporyn. Jednoczesne podawanie pasyreotydu i cyklosporyny może wymagać dostosowania dawki cyklosporyny celem utrzymania stężenia terapeutycznego.

Spodziewane interakcje farmakodynamiczne

Produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT

Pasyreotyd należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują produkty lecznicze wydłużające odstęp QT, takie jak leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna, prokainamid, dizopyramid), leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetylid, ibutylid), niektóre leki przeciwbakteryjne (erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna podawana w zastrzykach, klarytromycyna, moksyflokscyna), niektóre leki przeciwpowieteczne (np. chlorpromazyna, tiorydazyna, flufenazyna, pimozyd, haloperydol, tiapryd, amisulpryd, sertyndol, metadon), niektóre leki przeciwhistaminowe (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna), leki przeciwmalaryczne (np. chlorochina, halofantryna, lumefantryna), pewne leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, z wyjątkiem szamponów) (patrz także punkt 4.4).

Produkty lecznicze mogące powodować bradykardię

Kliniczne monitorowanie pracy serca, szczególnie na początku leczenia, jest zalecane u pacjentów przyjmujących równocześnie pasyreotyd i produkty lecznicze, które mogą powodować bradykardię, takie jak beta-adrenolityki (np. metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), leki antycholinergiczne (np. bromek ipratropium, oksybutynina), niektóre blokery kanałów wapniowych (np. werapamil, diltiazem, beprydil), niektóre leki przeciwartmyczne (patrz punkt 4.4).

Insulina i leki przeciwcukrzycowe

Może zajść konieczność dostosowania (zmniejszenia lub zwiększenia) dawki insuliny i leków przeciwcukrzycowych (np. metforminy, liraglutynu, widadgliptyny, nateglinidu) podczas jednoczesnego podawania tych leków z pasyreotydem (patrz także punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania pasyreotydu u kobiet w ciąży są niewystarczające. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Produktu leczniczego Signifor nie należy stosować w okresie ciąży, chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania produktu Signifor.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pasyreotyd przenika do mleka kobiecego. Dostępne dane z badań na szczurach wykazały przenikanie pasyreotydu do mleka (patrz punkt 5.3). Podczas leczenia produktem Signifor należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie wiadomo, czy pasyreotyd wpływa na płodność ludzi. Badania na szczurach wykazały wpływ na parametry płodności samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Signifor nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i

obsługiwanie maszyn. Należy doradzić pacjentom ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Signifor wystąpi u nich uczucie zmęczenia lub ból głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łącznie 201 pacjentów z chorobą Cushinga przyjmowało Signifor w badaniach II i III fazy. Profil bezpieczeństwa produktu Signifor był zgodny z profilem klasy analogów somatostatyny, poza wystąpieniem hipokortyzolemii.

Dane przedstawione poniżej pokazują ekspozycję na Signifor 162 pacjentów z chorobą Cushinga uczestniczących w badaniu III fazy. Na początku badania pacjentów przydzielono losowo do grup przyjmujących 0,6 mg lub 0,9 mg produktu leczniczego Signifor dwa razy na dobę. Średni wiek pacjentów wyniósł około 40 lat, a większość pacjentów to kobiety (77,8%). U większości pacjentów (83,3%) choroba Cushinga miała charakter przetrwały lub nawrotowy. Niewielu pacjentów z każdej grupy ($\leq 5\%$) otrzymywało radioterapię przysadki. Mediana czasu ekspozycji na leczenie do określonej daty wykonania głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wyniosła 10,37 miesięcy (0,03-37,8); u 66,0% pacjentów ekspozycja trwała przynajmniej 6 miesięcy.

Działania niepożądane 1. i 2. stopnia zgłoszono u 57,4% pacjentów. Działania niepożądane 3. stopnia obserwowano u 35,8% pacjentów; działania niepożądane 4. stopnia obserwowano u 2,5% pacjentów. Działania niepożądane 3. i 4. stopnia były najczęściej związane z hiperglikemią. Do najczęściej występujących działań niepożądanych (częstość $\geq 10\%$) należały biegunka, nudności, bóle w jamie brzusznej, kamica żółciowa, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, hiperglikemia, cukrzyca, zmęczenie i zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane do czasu wykonania analizy przedstawiono w Tabeli 1. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej klasie narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością występowania. W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według zmniejszającej się ciężkości. Częstość określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 1 Działania niepożądane w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	niedokrwistość
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	niedoczynność kory nadnerczy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	hiperglikemia, cukrzyca
Często:	zmniejszony apetyt, cukrzyca typu 2
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	bóle głowy
Zaburzenia serca	
Często:	bradykardia zatokowa, wydłużenie odstępu QT
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	biegunka, bóle w jamie brzusznej, nudności
Często:	wymioty, bóle w górnej części jamy brzusznej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często:	kamica żółciowa

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: łysienie, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból mięśni, ból stawów

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu podania, zmęczenie

Badania diagnostyczne

Bardzo często: zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej

Często: zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność lipazy, zwiększone stężenie glukozy we krwi, zwiększona aktywność amylazy we krwi, wydłużony czas protrombinowy

Opis wybranych działań niepożądanych*Zaburzenia metabolizmu glukozy*

Zwiększone stężenie glukozy było najczęściej zgłaszanym nieprawidłowym wynikiem badań laboratoryjnych 3. stopnia (23,2% pacjentów) w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga. Wzrost średniego stężenia HbA_{1c} był mniej wyraźny u pacjentów z prawidłową glikemią ($n=62$) w momencie rozpoczęcia badania (tj. 5,29% i 5,22% na początku oraz 6,50% i 6,75% w 6. miesiącu dla grup przyjmujących, odpowiednio, dawki 0,6 mg i 0,9 mg dwa razy na dobę) w porównaniu z pacjentami w stanie przedcukrzycowym (tj. $n=38$; 5,77% i 5,71% w momencie rozpoczęcia badań oraz 7,45% i 7,13% w 6. miesiącu) i pacjentami z cukrzycą (tj. $n=54$; 6,50% i 6,42% w momencie rozpoczęcia badań oraz 7,95% i 8,30% w 6. miesiącu). Średnie stężenie glukozy w osoczu na czczo zwykle wzrastało w czasie pierwszego miesiąca leczenia, a w kolejnych miesiącach obserwowano spadek i stabilizację stężenia glukozy. Stężenia glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} na ogół zmniejszały się po 28. dniach od zaprzestania podawania pasyreotydu, ale utrzymywały się na poziomie wyższym niż w chwili rozpoczęcia badania. Nie ma danych na ten temat z dłuższego okresu obserwacji. U pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia badań $HbA_{1c} \geq 7\%$ lub u pacjentów, którzy przyjmowali leki przeciwcukrzycowe przed randomizacją obserwowano tendencję do występowania wyższych średnich zmian w stężeniu glukozy w osoczu na czczo i HbA_{1c} w porównaniu z innymi pacjentami. Działania niepożądane: hiperglikemia i cukrzyca prowadziły do przerwania udziału w badaniu u, odpowiednio, 5 (3,1%) i 4 (2,5%) pacjentów. Podczas zastosowania leku na zasadach „compassionate use” odnotowano jeden przypadek ketozy i jeden przypadek kwasicy ketonowej.

Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Signifor (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit

W trakcie leczenia produktem Signifor często zgłaszano zdarzenia ze strony żołądka i jelit. Zdarzenia te miały zwykle mały stopień nasilenia, nie wymagały interwencji oraz ustępowały w miarę postępu leczenia.

Stany w miejscu podania

Stany w miejscu podania zgłaszano u 13,6% pacjentów zakwalifikowanych do badania III fazy z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga. W innych badaniach klinicznych z udziałem innych populacji pacjentów również zgłaszano występowanie stanów w miejscu podania. Stany w miejscu podania najczęściej występowały jako miejscowy ból, rumień, krwihak, krwawienie i świąd. Reakcje te ustępowały samoistnie i nie wymagały interwencji.

Enzymy wątrobowe

Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłaszano w czasie stosowania analogów somatostatyny. Obserwowano je również u pacjentów przyjmujących pasyreotydu w badaniach klinicznych. Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych przebiegała w większości przypadków bezobjawowo, była słabo nasilona oraz odwracalna w miarę kontynuowania leczenia. Obserwowano rzadkie przypadki jednoczesnego wzrostu aktywności ALAT powyżej 3 x GGN oraz wzrostu stężenia bilirubiny przekraczającego 2 x GGN. Wszystkie przypadki jednoczesnego wzrostu

tych parametrów zostały wychwycone w ciągu dziesięciu dni od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Signifor. Zaburzenia te ustąpiły bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby powróciły do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia.

Zaleca się monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów przed i w czasie leczenia produktem Signifor (patrz punkt 4.4), zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Enzymy trzustki

U pacjentów przyjmujących pasyreotyd w badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy i amylazy. Zwiększenie aktywności było zazwyczaj słabo nasilone i odwracalne w miarę kontynuowania leczenia. Zapalenie trzustki może być potencjalnym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem analogów somatostatyny ze względu na związek z kamicią żółciową i ostrym zapaleniem trzustki.

4.9 Przedawkowanie

Zdrowym ochotnikom podawano dwa razy na dobę dawki do 2,1 mg. Często obserwowanym działaniem niepożądanym była biegunka.

W przypadku przedawkowania zaleca się rozpoczęcie leczenia wspomagającego, zależnego od stanu klinicznego pacjenta i prowadzenie go aż do ustąpienia objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony przysadki i podwzgórza oraz ich analogi, somatostatyna i analogi, kod ATC: H01CB05

Mechanizm działania

Pasyreotyd jest nowym cykloheksapeptydem, czyli analogiem somatostatyny w postaci wstrzyknięć. Podobnie jak w przypadku naturalnych hormonów białkowych, somatostatyny-14 i somatostatyny-28 (nazywanej również czynnikiem hamującym uwalnianie somatotropiny, ang. SRIF) oraz innych analogów somatostatyny, działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z receptorami somatostatyny. Znanych jest pięć podtypów receptorów somatostatyny u ludzi: hsst1, 2, 3, 4 i 5. Podtypy receptorów występują w różnych tkankach w normalnych warunkach fizjologicznych. Analogi somatostatyny wiążą się z receptorami hsst z różnym nasileniem (patrz Tabela 2). Pasyreotyd wiąże się z dużym powinowactwem z czterema z pięciu receptorów hsst.

Tabela 2 Powinowactwo wiązania się somatostatyny (SRIF-14), pasyreotydu, oktreotydu i lanreotydu z podtypami pięciu receptorów sst u ludzi (hsst1-5)

Związek	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatyna (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasyreotyd	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1 000	0,16±0,01
Oktreotyd	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1 000	6,3±1,0
Lanreotyd	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Wyniki to średnia+standardowy błąd pomiaru wartości IC₅₀ wyrażonych w nmol/l.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Receptory somatostatyny występują w wielu tkankach, zwłaszcza w guzach neuroendokrynnych, w których hormony wydzielane są w nadmiarze, m.in. ACTH w chorobie Cushinga.

Badania *in vitro* pokazały, że komórki guza wydzielające hormon kortykotropowy u pacjentów z chorobą Cushinga wykazują wysoką ekspresję receptora *hsst5*, podczas gdy inne receptory nie występują w ogóle lub występują w mniejszych ilościach. Pasyreotyd wiąże się i aktywuje cztery z pięciu receptorów *hsst*, zwłaszcza *hsst5* w komórkach gruczolaków wytwarzających ACTH, co prowadzi do zahamowania wydzielania ACTH.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania różnych dawek produktu leczniczego Signifor podczas 12 miesięcy leczenia pacjentów z przetrwałą lub nawrotową chorobą Cushinga lub pacjentów z chorobą zdiagnozowaną *de novo*, u których operacja nie była wskazana lub którzy nie zgodzili się na operację.

W badaniu uczestniczyło 162 pacjentów z początkowym UFC $>1,5 \times \text{GGN}$, których zrandomizowano w proporcji 1:1 do grup przyjmującej podskórną dawkę produktu Signifor 0,6 mg lub 0,9 mg dwa razy na dobę. Po trzech miesiącach leczenia pacjenci ze średnim dobowym UFC $\leq 2 \times \text{GGN}$ i mniejszym lub o wartości sprzed rozpoczęcia badania kontynuowali udział w badaniu z zaślepieniem do 6 miesięcy, przyjmując dawkę przydzieloną w czasie randomizacji. Pacjenci, którzy nie spełniali wymienionych kryteriów, byli powiadomieni o dawce, która została zwiększona o 0,3 mg dwa razy na dobę. Po pierwszych sześciu miesiącach badania pacjenci przeszli do dodatkowej 6-miesięcznej fazy leczenia w ramach badania otwartego. Jeżeli w 6. miesiącu nie występowała odpowiedź na leczenie lub jeśli odpowiedź nie utrzymywała się w czasie leczenia w fazie otwartej badania, dawkę można było zwiększyć o 0,3 mg dwa razy na dobę. Dozwolone było stopniowe zmniejszanie dawki o 0,3 mg dwa razy na dobę w dowolnym momencie trwania badania ze względu na nietolerancję leku.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów w każdej grupie badanej, u których osiągnięto normalizację średniego dobowego stężenia UFC (UFC $\leq \text{GGN}$) po 6 miesiącach leczenia i u których nie zwiększono w tym czasie stosowanej dawki (w porównaniu z dawką grupy, do której pacjent został losowo przydzielony). Drugorzędownymi punktami końcowymi były m.in. zmiany od stężenia wyjściowego: dobowego stężenia UFC, ACTH w osoczu, stężenia kortyzolu w surowicy oraz objawy i oznaki kliniczne choroby Cushinga. Wszystkie analizy przeprowadzono w oparciu o dane z randomizowanych grup.

Wyjściowe dane demograficzne były zrównoważone w obu grupach randomizowanych oraz zgodne z epidemiologią choroby. Średni wiek pacjentów wyniósł około 40 lat. Większość pacjentów to kobiety (77,8%). U większości pacjentów (83,3%) rozpoznano przetrwałą lub nawrotową chorobę Cushinga, a u kilku pacjentów z każdej grupy badawczej ($\leq 5\%$) stosowano radioterapię przysadki mózgowej.

Wartości początkowe były równoważne dla dwóch grup, do których randomizowano pacjentów, poza znacznymi różnicami w średniej wartości początkowego dobowego UFC (1156 nmol/24 h dla grupy przyjmującej dawkę 0,6 mg dwa razy na dobę i 781 nmol/24 h dla grupy przyjmującej dawkę 0,9 mg dwa razy na dobę; norma 30-145 nmol/24 h).

Wyniki

W 6. miesiącu normalizację średniej wartości UFC obserwowano u 14,6% (95% przedział ufności 7,0-22,3) i 26,3% (95% przedział ufności 16,6-35,9) pacjentów losowo przydzielonych do, odpowiednio, grupy przyjmującej dawkę 0,6 mg i 0,9 mg pasyreotydu dwa razy na dobę. W badaniu spełniono pierwszorzędowny cel skuteczności dla grupy przyjmującej dawkę 0,9 mg dwa razy na dobę, ponieważ dolna granica 95% przedziału ufności jest wyższa niż wstępnie ustalona granica 15%. Odpowiedź na leczenie w grupie przyjmującej 0,9 mg wydawała się być wyższa u pacjentów z niższym średnim UFC na początku badania. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie w 12. miesiącu był porównywalny z liczbą odpowiedzi w 6. miesiącu i wyniósł 13,4% w grupie przyjmującej 0,6 mg dwa razy na dobę oraz 25% w grupie przyjmującej 0,9 mg dwa razy na dobę.

Przeprowadzono dodatkową analizę skuteczności u pacjentów, których sklasyfikowano według trzech kategorii odpowiedzi na leczenie bez względu na zwiększenie dawkowania w 3. miesiącu: w pełni

kontrolowana ($\text{UFC} \leq 1,0 \times \text{GGN}$), częściowo kontrolowana ($\text{UFC} > 1,0 \times \text{GGN}$, ale UFC zmniejszone o $\geq 50\%$ w porównaniu z wartością początkową) lub niekontrolowana (UFC zmniejszone o $< 50\%$). Całkowity odsetek pacjentów wykazujących w pełni lub częściowo kontrolowane UFC w 6. miesiącu wyniósł 34% i 41% wśród pacjentów zrandomizowanych odpowiednio do grupy otrzymującej dawkę 0,6 mg i 0,9 mg. Pacjenci, którzy nie odpowiadają na leczenie w 1. i 2. miesiącu, prawdopodobnie nie odpowiedzą również na to leczenie w 6. i 12. miesiącu (90%).

W obu grupach stosowanie produktu Signifor prowadziło do zmniejszenia się średniej wartości UFC po 1. miesiącu leczenia, które utrzymywało się z upływem czasu.

Spadki stężenia przedstawiono również jako ogólne wartości procentowe zmiany średniej i mediany stężenia UFC w 6. i 12. miesiącu w porównaniu z wartościami początkowymi (patrz Tabela 3). W każdym momencie pomiaru w każdej grupie obserwowano zmniejszenie stężenia ACTH w osoczu.

Tabela 3 Zmiana średniej i mediany stężenia UFC w grupach badanych w 6. i 12. miesiącu w porównaniu z wartościami początkowymi, wyrażona w procentach

		Pasyreotyd 0,6 mg dwa razy na dobę % zmiany (n)	Pasyreotyd 0,9 mg dwa razy na dobę % zmiany (n)
Średnia zmiana UFC (% od pomiaru początkowego)	6. miesiąc	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	12. miesiąc	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Mediana zmiany UFC (% od pomiaru początkowego)	6. miesiąc	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	12. miesiąc	-67,6 (37)	-62,4 (35)

* Łącznie z pacjentem ze znacząco odbiegającymi wynikami, u którego procentowa zmiana od wartości początkowej wyniosła +542,2%.

W obu grupach badanych w 6. miesiącu obserwowano zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji siedzącej, indeksu masy ciała (BMI) oraz stężenia całkowitego cholesterolu. Ogólne zmniejszenie wartości tych parametrów obserwowano u pacjentów z całkowicie i częściowo kontrolowanym średnim stężeniem UFC, jednak większe tendencje do zmniejszania się tych wartości obserwowano u pacjentów ze znormalizowanym UFC. Podobne tendencje obserwowano w 12. miesiącu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Signifor we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z chorobą Cushinga zależnym od przysadki, zwiększoną produkcją ACTH przez przysadkę oraz nadczynnością kory nadnerczy zależnej od przysadki (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U zdrowych ochotników pasyreotyd jest wchłaniany szybko, a maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 0,25-0,5 godziny. $C_{\max}$ i pole pod krzywą zależności od czasu (AUC) są w przybliżeniu proporcjonalne do dawki po podaniu pojedynczym i wielokrotnym.

Nie przeprowadzono badań w celu oceny biodostępności pasyreotydu u ludzi.

Dystrybucja

U zdrowych ochotników pasyreotyd charakteryzuje się szeroką dystrybucją z dużą i wyraźną objętością dystrybucji ($V_z/F > 100$ litrów). Dystrybucja pomiędzy krwią a osoczem nie zależy od

stężenia i pokazuje, że pasyreotyd występuje przede wszystkim w osoczu (91%). Wiązanie z białkami osocza jest umiarkowane (88%) oraz nie zależy od stężenia.

Na podstawie danych z badań *in vitro* pasyreotyd wydaje się być substratem pompy lekowej P-gp (glikoproteina P). Na podstawie danych z badań *in vitro* pasyreotyd nie jest substratem pompy lekowej BCRP (białko oporności raka piersi, ang. *breast cancer resistance protein*) ani transporterów napływu białka OCT1 (transporter kationów organicznych 1, ang. *organic cation transporter 1*), polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion-transporting polypeptide*) 1B1, 1B3 i 2B1. Pasyreotyd nie jest również inhibitorem OATP, 1B1 lub 1B3.

Metabolizm

Pasyreotyd jest wysoce stabilny metabolicznie, a dane z badań *in vitro* pokazują, że pasyreotyd nie jest substratem, inhibitorem ani induktorem głównych enzymów cytochromu P450. U zdrowych ochotników pasyreotyd występuje głównie w niezmienionej postaci w osoczu, moczu i kale.

Eliminacja

Pasyreotyd jest eliminowany głównie przez klirens wątrobowy (wydzielanie żółci) z niewielkim udziałem nerek. W badaniu wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania u ludzi 55,9±6,63% dawki radioaktywnej odzyskano po pierwszych 10 dniach od podania, w tym 48,3±8,16% dawki radioaktywnej w kale i 7,63±2,03% w moczu.

Pasyreotyd wykazuje niski klirens (CL/F ~6,7 litrów/h dla zdrowych ochotników i ~3,8 litrów/h dla pacjentów z chorobą Cushinga). Na podstawie wskaźników akumulacji AUC, wyliczono, że efektywny okres półtrwania ($t_{1/2 \text{ eff}}$) u zdrowych ochotników wynosi około 12 godzin.

Liniowość i zależność od czasu

U pacjentów z chorobą Cushinga pasyreotyd wykazuje liniowe i zależne od czasu właściwości farmakokinetyczne w zakresie dawek od 0,3 mg do 1,2 mg podawanych dwa razy na dobę. Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji sugeruje, w oparciu o C_{max} i pole powierzchni pod krzywą AUC, że 90% stanu stacjonarnego u pacjentów z chorobą Cushinga uzyskuje się odpowiednio po upływie około 1,5 i 15 dni.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak klirens nerkowy ma niewielki wpływ na eliminację pasyreotydu u ludzi. Nie należy spodziewać się, by umiarkowane zaburzenia czynności nerek znacząco wpływały na stężenie pasyreotydu w krwiobiegu, nie można jednak wykluczyć jego wzrostu w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (klasa A, B i C wg skali Child-Pugha) stwierdzono występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C wg skali Child-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby pole powierzchni pod krzywą zależności od czasu AUC zwiększyło się odpowiednio o 60% i 79%, C_{max} wzrosło o 67% i 69%, a CL/F zmniejszył się o 37% i 44%.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Okazało się, że wiek jest współzmienną w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z chorobą Cushinga. Wraz ze wzrostem wieku obserwowano zmniejszony klirens ogólny i

zwiększoną ekspozycję farmakokinetyczną. Przewiduje się, że w badanym przedziale wiekowym od 18 do 73 lat, pole powierzchni pod krzywą zależności od czasu w stanie stacjonarnym dla jednej 12-godzinnej przerwy pomiędzy dawkami (AUC_{ss}) wyniesie od 86% do 111% pola powierzchni typowego pacjenta w wieku 41 lat. Zmiana ta jest umiarkowana i uważana za mało istotną ze względu na zakres wieku, w którym była obserwowana.

Dane dotyczące pacjentów z chorobą Cushinga, starszych niż 65 lat, są ograniczone, ale nie wykazują żadnych klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie i skuteczności w porównaniu do młodszych pacjentów.

Dane demograficzne

Analiza właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego Signifor w populacji sugeruje, że rasa i płeć nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne.

Stwierdzono, że masa ciała jest współzmienną w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z chorobą Cushinga. Przewiduje się, że dla zakresu 60-100 kg zmniejszenie AUC_{ss} wraz ze wzrostem masy ciała wynosi około 27% i uważane się je za umiarkowane i o małym znaczeniu klinicznym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Większość efektów obserwowanych w badaniach nad toksycznością po podaniu wielokrotnym była odwracalna i przypisywano je właściwościom farmakologicznym pasyreotydu. Efekty w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie przy ekspozycji na tyle przewyższającej maksymalną ekspozycję u ludzi, że wyniki te można uznać za nieistotne klinicznie.

Pasyreotyd nie wykazywał właściwości genotoksycznych w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym dla szczurów i myszy transgenicznych nie wykazały działania rakotwórczego.

Pasyreotyd nie wpływał na płodność samców szczurów. Zgodnie z oczekiwaniami opartymi na właściwościach farmakologicznych pasyreotydu, u samic występowały zaburzenia cyklu lub brak cyklu, zmniejszona ilość ciała żółtego i miejsc wszczepienia. Obserwowano działanie toksyczne na płód u szczurów i królików w dawkach, które były toksyczne dla samicy, ale nie obserwowano działania teratogennego. W badaniach prenatalnych i w badaniach po urodzeniu prowadzonych u szczurów pasyreotyd nie wpływał na poród, ale prowadził do niewielkiego opóźnienia oddzielania się małżowiny usznej i zmniejszonej masy ciała narodzonych szczurów.

Dostępne dane na temat działania toksykologicznego u zwierząt wykazały, że pasyreotyd przenika do mleka karmiących samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas winowy
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki OPC wykonane z bezbarwnego szkła typu I zawierające 1 ml roztworu.

Każda ampłka jest umieszczona na kartonowej tacce znajdującej się w pudełku.

Opakowania zawierają 6 ampulek, a opakowania zbiorcze zawierają 18 (3 opakowania po 6), 30 (5 opakowań po 6) lub 60 (10 opakowań po 6) ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Signifor roztwór do wstrzykiwań powinien być wolny od widocznych cząsteczek, przeźroczysty i bezbarwny. Nie stosować produktu leczniczego Signifor, jeśli roztwór nie jest przeźroczysty lub zawiera cząsteczki.

W celu uzyskania informacji dotyczących sposobu stosowania leku, należy zapoznać się z załączoną na końcu do ulotki instrukcją „Jak wstrzykiwać lek Signifor”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/753/009-012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

24.04.2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

09/2012

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>