

ינואר 2014

רוקח/ת נכבד/ה,
רופא/ה נכבד/ה,

תכשיר חדש: Signifor® 0.3 mg/1ml, 0.6 mg/1ml, 0.9 mg/1ml
סיגניפור 0.3 מ"ג/1מ"ל, 0.6 מ"ג/1מ"ל, 0.9 מ"ג/1מ"ל

אנו שמחים להודיעך על רישום התכשיר Signifor® 0.3 mg/1ml, 0.6 mg/1ml, 0.9 mg/1ml, המיועד לטיפול במטופלים מבוגרים עם מחלת קושינג אשר ניתוח אינו אפשרות עבורם או למטופלים בהם הניתוח נכשל.

התכשיר מכיל את החומר הפעיל pasireotide (as diaspartate), ומשתייך לקבוצה התרפויטית אנלוגים של סומטוסטטין.

התכשיר רשום להתוויה:

Treatment of adult patients with Cushing's disease for whom surgery is not an option or for whom surgery has failed.

העלונים לרופא ולצרכן המצורפים למכתב זה נשלחו למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום.

התכשיר Signifor® 0.3 mg/1ml, 0.6 mg/1ml, 0.9 mg/1ml משווק על-ידי חברת נובולוג בע"מ. לצורך הזמנות נא לפנות לשרות הלקוחות בטלפון מספר 1-800-25-25-40.

נשמח לעמוד לשירותכם בכל מידע נוסף.

בברכה,

מגר' נעמה אור
רוקחת ממונה

Novartis Pharma Services AG
Israeli Branch

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229230

נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י
סניף ישראל

רח' שחם 36 רמת סיב פתח-תקוה
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229230

פורמט עלון זה נקבע ע"י משרד הבריאות ותוכנו נבדק ואושר על ידו באוגוסט 2013.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Signifor 0.3 mg solution for injection
Signifor 0.6 mg solution for injection
Signifor 0.9 mg solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Signifor 0.3 mg solution for injection
One ampoule of 1 ml contains 0.3 mg pasireotide (as pasireotide diaspertate).

Signifor 0.6 mg solution for injection
One ampoule of 1 ml contains 0.6 mg pasireotide (as pasireotide diaspertate).

Signifor 0.9 mg solution for injection
One ampoule of 1 ml contains 0.9 mg pasireotide (as pasireotide diaspertate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear, colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of adult patients with Cushing's disease for whom surgery is not an option or for whom surgery has failed.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended initial dose of Signifor is 0.6 mg by subcutaneous injection twice a day.

Two months after the start of Signifor therapy, patients should be evaluated for clinical benefit. Patients who experience a significant reduction in urinary free cortisol [UFC] levels should continue to receive Signifor for as long as benefit is derived. A dose increase to 0.9 mg may be considered based on the response to the treatment, as long as the 0.6 mg dose is well tolerated by the patient. Patients who have not responded to Signifor after two months of treatment should be considered for discontinuation.

Management of suspected adverse reactions at any time during the treatment may require temporary dose reduction of Signifor. Dose reduction by decrements of 0.3 mg twice a day is suggested.

Special populations

Paediatric population

The safety and efficacy of Signifor in children and adolescents aged 0 to 18 years have not been established. No data are available.

Elderly patients (≥65 years)

Data on the use of Signifor in patients older than 65 years are limited, but there is no evidence to suggest that dose adjustment is required in these patients (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is required in patients with impaired renal function (see section 5.2).

Hepatic impairment

Dose adjustment is not required in patients with mildly impaired hepatic function (Child Pugh A). The recommended initial dose for patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh B) is 0.3 mg twice a day (see section 5.2). The maximum recommended dose for these patients is 0.6 mg twice a day. Signifor should not be used in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C) (see sections 4.3 and 4.4).

Method of administration

Signifor is to be administered subcutaneously by self-injection. Patients should receive instructions from the physician or a healthcare professional on how to inject Signifor subcutaneously.

Use of the same injection site for two consecutive injections is not recommended. Sites showing signs of inflammation or irritation should be avoided. Preferred injection sites for subcutaneous injections are the top of the thighs and the abdomen (excluding the navel or waistline).

For further details on handling, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Severe hepatic impairment (Child Pugh C).

4.4 Special warnings and precautions for use

Glucose metabolism

Alterations in blood glucose levels have been frequently reported in healthy volunteers and patients treated with pasireotide. Hyperglycaemia and, less frequently, hypoglycaemia, were observed in subjects participating in clinical studies with pasireotide (see section 4.8).

The degree of hyperglycaemia appeared to be higher in patients with pre-diabetic conditions or established diabetes mellitus. During the pivotal study, HbA_{1c} levels increased significantly and stabilised but did not return to baseline values (see section 4.8). More cases of discontinuation and a higher reporting rate of severe adverse events due to hyperglycaemia were reported in patients treated with the dose of 0.9 mg twice daily.

The development of hyperglycaemia appears to be related to decreases in secretion of insulin (particularly in the post-dose period) and of incretin hormones (i.e. glucagon-like peptide-1 [GLP-1] and glucose-dependent insulintropic polypeptide [GIP]).

Glycaemic status (fasting plasma glucose/haemoglobin A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) should be assessed prior to starting treatment with pasireotide. FPG/HbA_{1c} monitoring during treatment should follow established guidelines. Self-monitoring of blood glucose and/or FPG assessments should be done every week for the first two to three months and periodically thereafter, as clinically appropriate. In addition, monitoring of FPG 4 weeks and HbA_{1c} 3 months after the end of the treatment should be performed.

If hyperglycaemia develops in a patient being treated with Signifor, the initiation or adjustment of antidiabetic treatment is recommended, following the established treatment guidelines for the management of hyperglycaemia. If uncontrolled hyperglycaemia persists despite appropriate medical management, the dose of Signifor should be reduced or Signifor treatment discontinued (see also section 4.5).

Cushing's disease patients with poor glycaemic control (as defined by HbA_{1c} values >8% while receiving antidiabetic therapy) may be at higher risk of developing severe hyperglycaemia and associated complications (e.g. ketoacidosis). In patients with poor glycaemic control, diabetes management and monitoring should be intensified prior to initiation and during pasireotide therapy.

Liver tests

Mild transient elevations in aminotransferases are commonly observed in patients treated with pasireotide. Rare cases of concurrent elevations in ALT (alanine aminotransferase) greater than 3 x ULN and bilirubin greater than 2 x ULN have also been observed (see section 4.8). Monitoring of liver function is recommended prior to treatment with pasireotide and after one, two, four, eight and twelve weeks during treatment. Thereafter liver function should be monitored as clinically indicated.

Patients who develop increased transaminase levels should be monitored with a second liver function evaluation to confirm the finding. If the finding is confirmed, the patient should be followed with frequent liver function monitoring until values return to pre-treatment levels. Therapy with pasireotide should be discontinued if the patient develops jaundice or other signs suggestive of clinically significant liver dysfunction, in the event of a sustained increase in AST (aspartate aminotransferase) or ALT of 5 x ULN or greater, or if ALT or AST elevations greater than 3 x ULN occur concurrently with bilirubin elevations greater than 2 x ULN. Following discontinuation of treatment with pasireotide, patients should be monitored until resolution. Treatment should not be restarted.

Cardiovascular related events

Bradycardia has been reported with the use of pasireotide (see section 4.8). Careful monitoring is recommended in patients with cardiac disease and/or risk factors for bradycardia, such as history of clinically significant bradycardia or acute myocardial infarction, high-grade heart block, congestive heart failure (NYHA Class III or IV), unstable angina, sustained ventricular tachycardia, ventricular fibrillation. Dose adjustment of medicinal products such as beta blockers, calcium channel blockers, or medicinal products to control electrolyte balance, may be necessary (see also section 4.5).

Pasireotide has been shown to prolong the QT interval on the ECG in two dedicated healthy volunteer studies. The clinical significance of this prolongation is unknown.

In clinical studies in Cushing's disease patients, QTcF of >500 msec was observed in two out of 201 patients. These episodes were sporadic and of single occurrence with no clinical consequence observed. Episodes of torsade de pointes were not observed either in those studies or in clinical studies in other patient populations.

Pasireotide should be used with caution and the benefit risk carefully weighed in patients who are at significant risk of developing prolongation of QT, such as those:

- with congenital long QT syndrome.
- with uncontrolled or significant cardiac disease, including recent myocardial infarction, congestive heart failure, unstable angina or clinically significant bradycardia.
- taking antiarrhythmic medicinal products or other substances that are known to lead to QT prolongation (see section 4.5).
- with hypokalaemia and/or hypomagnesaemia.

Monitoring for an effect on the QTc interval is advisable and ECG should be performed prior to the start of Signifor therapy, one week after the beginning of the treatment and as clinically indicated thereafter. Hypokalaemia and/or hypomagnesaemia must be corrected prior to administration of Signifor and should be monitored periodically during therapy.

Hypocortisolism

Treatment with Signifor leads to rapid suppression of ACTH (adrenocorticotrophic hormone) secretion in Cushing's disease patients. Rapid, complete or near-complete suppression of ACTH may lead to a decrease in circulating levels of cortisol and potentially to transient hypocortisolism/hypoadrenalism.

It is therefore necessary to monitor and instruct patients on the signs and symptoms associated with hypocortisolism (e.g. weakness, fatigue, anorexia, nausea, vomiting, hypotension, hyperkalaemia, hyponatraemia, hypoglycaemia). In the event of documented hypocortisolism, temporary exogenous steroid (glucocorticoid) replacement therapy and/or dose reduction or interruption of Signifor therapy may be necessary.

Gallbladder and related events

Cholelithiasis is a recognised adverse reaction associated with long-term use of somatostatin analogues and has frequently been reported in clinical studies with pasireotide (see section 4.8). Ultrasonic examination of the gallbladder before and at 6 to 12 month intervals during Signifor therapy is therefore recommended. The presence of gallstones in Signifor-treated patients is largely asymptomatic; symptomatic stones should be managed according to clinical practice.

Pituitary hormones

As the pharmacological activity of pasireotide mimics that of somatostatin, inhibition of pituitary hormones other than ACTH cannot be ruled out. Monitoring of pituitary function (e.g. TSH/free T₄, GH/IGF-1) before and periodically during Signifor therapy should therefore be considered, as clinically appropriate.

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol (23 mg) sodium per dose i.e. essentially sodium free.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No clinical studies have been performed to assess drug-drug interaction potential.

Anticipated pharmacokinetic interactions resulting in effects on pasireotide

In vitro, pasireotide has been shown to be a P-gp substrate. There is potential for strong P-gp inhibitors, e.g. ketoconazole, ciclosporin, verapamil, clarithromycin, to increase concentrations of pasireotide but the clinical implications of this potential effect are not known.

Anticipated pharmacokinetic interactions resulting in effects on other medicinal products

Pasireotide may decrease the relative bioavailability of ciclosporin. Concomitant administration of pasireotide and ciclosporin may require adjustment of the ciclosporin dose to maintain therapeutic levels.

Anticipated pharmacodynamic interactions

Medicinal products that prolong the QT interval

Pasireotide should be used with caution in patients who are concomitantly receiving medicinal products that prolong the QT interval, such as class Ia antiarrhythmics (e.g. quinidine, procainamide, disopyramide), class III antiarrhythmics (e.g. amiodarone, dronedarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), certain antibacterials (intravenous erythromycin, pentamidine injection, clarithromycin, moxifloxacin), certain antipsychotics (e.g. chlorpromazine, thioridazine, fluphenazine, pimozide,

haloperidol, tiapride, amisulpride, sertindole, methadone), certain antihistamines (e.g. terfenadine, astemizole, mizolastine), antimalarials (e.g. chloroquine, halofantrine, lumefantrine), certain antifungals (ketoconazole, except in shampoo) (see also section 4.4).

Bradycardic medicinal products

Clinical monitoring of heart rate, notably at the beginning of treatment, is recommended in patients receiving pasireotide concomitantly with bradycardic medicinal products, such as beta blockers (e.g. metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol), acetylcholinesterase inhibitors (e.g. rivastigmine, physostigmine), certain calcium channel blockers (e.g. verapamil, diltiazem, bepridil), certain antiarrhythmics (see also section 4.4).

Insulin and antidiabetic medicinal products

Dose adjustments (decrease or increase) of insulin and antidiabetic medicinal products (e.g. metformin, liraglutide, vildagliptin, nateglinide) may be required when administered concomitantly with pasireotide (see also section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of pasireotide in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Signifor should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Breast-feeding

It is unknown whether pasireotide is excreted in human milk. Available data in rats have shown excretion of pasireotide in milk (see section 5.3). Breast-feeding should be discontinued during treatment with Signifor.

Fertility

It is not known whether pasireotide has an effect on human fertility. Studies in rats have shown effects on female reproductive parameters (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Signifor has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. Patients should be advised to be cautious when driving or using machines if they experience fatigue or headache during treatment with Signifor.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

A total of 201 Cushing's disease patients received Signifor in phase II and III studies. The safety profile of Signifor was consistent with the somatostatin analogue class, except for the occurrence of hypocortisolism and degree of hyperglycaemia.

The data described below reflect exposure of 162 Cushing's disease patients to Signifor in the phase III study. At study entry patients were randomised to receive twice-daily doses of either 0.6 mg or 0.9 mg Signifor. The mean age of patients was approximately 40 years and the majority of patients (77.8%) were female. Most (83.3%) patients had persistent or recurrent Cushing's disease and few ($\leq 5\%$) in either treatment group had received previous pituitary irradiation. The median exposure to the treatment up to the cut-off date of the primary efficacy and safety analysis was 10.37 months (0.03-37.8), with 66.0% of patients having at least six months' exposure.

Grade 1 and 2 adverse reactions were reported in 57.4% of patients. Grade 3 adverse reactions were observed in 35.8% of patients and Grade 4 adverse reactions in 2.5% of patients. Grade 3 and 4 adverse reactions were mostly related to hyperglycaemia. The most common adverse reactions (incidence $\geq 10\%$) were diarrhoea, nausea, abdominal pain, cholelithiasis, injection site reactions, hyperglycaemia, diabetes mellitus, fatigue and glycosylated haemoglobin increased.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported up to the cut-off date of the analysis are presented in Table 1. Adverse reactions are listed according to MedDRA primary system organ class. Within each system organ class, adverse reactions are ranked by frequency. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. Frequencies were defined as follows: Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$).

Table 1 Adverse reactions in the phase III study in Cushing's disease patients

Blood and lymphatic system disorders	
Common:	Anaemia
Endocrine disorders	
Common:	Adrenal insufficiency
Metabolism and nutrition disorders	
Very common:	Hyperglycaemia, diabetes mellitus
Common:	Decreased appetite, type 2 diabetes mellitus
Nervous system disorders	
Common:	Headache
Cardiac disorders	
Common:	Sinus bradycardia, QT prolongation
Vascular disorders	
Common:	Hypotension
Gastrointestinal disorders	
Very common:	Diarrhoea, abdominal pain, nausea
Common:	Vomiting, abdominal pain upper
Hepatobiliary disorders	
Very common:	Cholelithiasis
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common:	Alopecia, pruritus
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Common:	Myalgia, arthralgia
General disorders and administration site conditions	
Very common:	Injection site reaction, fatigue
Investigations	
Very common:	Glycosylated haemoglobin increased
Common:	Gamma-glutamyltransferase increased, alanine aminotransferase increased, lipase increased, blood glucose increased, blood amylase increased, prothrombin time prolonged

Description of selected adverse reactions

Glucose metabolism disorders

Elevated glucose was the most frequently reported Grade 3 laboratory abnormality (23.2% of patients) in the phase III study in Cushing's disease patients. Mean HbA_{1c} increases were less pronounced in patients with normal glycaemia (n=62 overall) at study entry (i.e. 5.29% and 5.22% at baseline and 6.50% and 6.75% at month 6 for the 0.6 and 0.9 mg twice daily dose groups, respectively) relative to pre-diabetic patients (i.e. n=38 overall; 5.77% and 5.71% at baseline and 7.45% and 7.13% at month 6) or diabetic patients (i.e. n=54 overall; 6.50% and 6.42% at baseline and

7.95% and 8.30% at month 6). Mean fasting plasma glucose levels commonly increased within the first month of treatment, with decreases and stabilisation observed in subsequent months. Fasting plasma glucose and HbA_{1c} values generally decreased over the 28 days following pasireotide discontinuation but remained above baseline values. Long-term follow-up data are not available. Patients with baseline HbA_{1c} ≥7% or who were taking antidiabetic medicinal products prior to randomisation tended to have higher mean changes in fasting plasma glucose and HbA_{1c} relative to other patients. Adverse reactions of hyperglycaemia and diabetes mellitus led to study discontinuation in 5 (3.1%) and 4 (2.5%) patients, respectively. One case of ketosis and one case of ketoacidosis have been reported during compassionate use of Signifor.

Monitoring of blood glucose levels in patients treated with Signifor is recommended (see section 4.4).

Gastrointestinal disorders

Gastrointestinal disorders were frequently reported with Signifor. These reactions were usually of low grade, required no intervention and improved with continued treatment.

Injection site reactions

Injection site reactions were reported in 13.6% of patients enrolled in the phase III study in Cushing's disease. Injection site reactions were also reported in clinical studies in other populations. The reactions were most frequently reported as local pain, erythema, haematoma, haemorrhage and pruritus. These reactions resolved spontaneously and required no intervention.

Liver enzymes

Transient elevations in liver enzymes have been reported with the use of somatostatin analogues and were also observed in patients receiving pasireotide in clinical studies. The elevations were mostly asymptomatic, of low grade and reversible with continued treatment. Rare cases of concurrent elevations in ALT greater than 3 x ULN and bilirubin greater than 2 x ULN have been observed. All cases of concurrent elevations were identified within ten days of initiation of treatment with Signifor. The patients recovered without clinical sequelae and liver function test results returned to baseline values after discontinuation of treatment.

Monitoring of liver enzymes is recommended before and during treatment with Signifor (see section 4.4), as clinically appropriate.

Pancreatic enzymes

Asymptomatic elevations in lipase and amylase were observed in patients receiving pasireotide in clinical studies. The elevations were mostly low grade and reversible while continuing treatment. Pancreatitis is a potential adverse reaction associated with the use of somatostatin analogues due to the association between cholelithiasis and acute pancreatitis.

4.9 Overdose

Doses up to 2.1 mg twice a day have been used in healthy volunteers, with the adverse reaction diarrhoea being observed at a high frequency.

In the event of overdose, it is recommended that appropriate supportive treatment be initiated, as dictated by the patient's clinical status, until resolution of the symptoms.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Pituitary and hypothalamic hormones and analogues, somatostatin and analogues, ATC code: H01CB05

Mechanism of action

Pasireotide is a novel cyclohexapeptide, injectable somatostatin analogue. Like the natural peptide hormones somatostatin-14 and somatostatin-28 (also known as somatotropin release inhibiting factor [SRIF]) and other somatostatin analogues, pasireotide exerts its pharmacological activity via binding to somatostatin receptors. Five human somatostatin receptor subtypes are known: *hsst1*, 2, 3, 4, and 5. These receptor subtypes are expressed in different tissues under normal physiological conditions. Somatostatin analogues bind to *hsst* receptors with different potencies (see Table 2). Pasireotide binds with high affinity to four of the five *hssts*.

Table 2 Binding affinities of somatostatin (SRIF-14), pasireotide, octreotide and lanreotide to the five human *sst* receptor subtypes (*hsst1-5*)

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

Results are the mean±SEM of IC₅₀ values expressed as nmol/l.

Pharmacodynamic effects

Somatostatin receptors are expressed in many tissues, especially in neuroendocrine tumours in which hormones are excessively secreted, including ACTH in Cushing's disease.

In vitro studies have shown that corticotroph tumour cells from Cushing's disease patients display a high expression of *hsst5*, whereas the other receptor subtypes either are not expressed or are expressed at lower levels. Pasireotide binds and activates four of the five *hssts*, especially *hsst5*, in corticotrophs of ACTH-producing adenomas, resulting in inhibition of ACTH secretion.

Clinical efficacy and safety

A phase III, multicentre, randomised study was conducted to evaluate the safety and efficacy of different dose levels of Signifor over a twelve-month treatment period in Cushing's disease patients with persistent or recurrent disease or *de novo* patients for whom surgery was not indicated or who refused surgery.

The study enrolled 162 patients with a baseline UFC >1.5 x ULN who were randomised in a 1:1 ratio to receive a subcutaneous dose of either 0.6 mg or 0.9 mg Signifor twice daily. After three months of treatment, patients with a mean 24-hour UFC ≤2 x ULN and below or equal to their baseline value continued blinded treatment at the randomised dose until month 6. Patients who did not meet these criteria were unblinded and the dose was increased by 0.3 mg twice daily. After the initial 6 months in the study, patients entered an additional 6-month open-label treatment period. If response was not achieved at month 6 or if the response was not maintained during the open-label treatment period, dosage could be increased by 0.3 mg twice daily. The dose could be reduced by decrements of 0.3 mg twice daily at any time during the study for reasons of intolerability.

The primary efficacy end-point was the proportion of patients in each arm who achieved normalisation of mean 24-hour UFC levels ($\text{UFC} \leq \text{ULN}$) after 6 months of treatment and who did not have a dose increase (relative to randomised dose) during this period. Secondary end-points included, among others, changes from baseline in: 24-hour UFC, plasma ACTH, serum cortisol levels, and clinical signs and symptoms of Cushing's disease. All analyses were conducted based on the randomised dose groups.

Baseline demographics were well balanced between the two randomised dose groups and consistent with the epidemiology of the disease. The mean age of patients was approximately 40 years and the majority of patients (77.8%) were female. Most patients (83.3%) had persistent or recurrent Cushing's disease and few ($\leq 5\%$) in either treatment group had received previous pituitary irradiation.

Baseline characteristics were balanced between the two randomised dose groups, except for marked differences in the mean value of baseline 24-hour UFC (1156 nmol/24 h for the 0.6 mg twice daily group and 781 nmol/24 h for the 0.9 mg twice daily group; normal range 30-145 nmol/24 h).

Results

At month 6, normalisation of mean UFC levels was observed in 14.6% (95% CI 7.0-22.3) and 26.3% (95% CI 16.6-35.9) of patients randomised to pasireotide 0.6 mg and 0.9 mg twice daily, respectively. The study met the primary efficacy objective for the 0.9 mg twice-daily group as the lower limit of the 95% CI is greater than the pre-specified 15% boundary. The response in the 0.9 mg dose arm seemed to be higher for patients with lower mean UFC at baseline. The responder rate at month 12 was comparable to month 6, with 13.4% and 25.0% in the 0.6 mg and 0.9 mg twice-daily groups, respectively.

A supportive efficacy analysis was conducted in which patients were further classified into 3 response categories regardless of up-titration at month 3: Fully controlled ($\text{UFC} \leq 1.0 \times \text{ULN}$), partially controlled ($\text{UFC} > 1.0 \times \text{ULN}$ but with a reduction in $\text{UFC} \geq 50\%$ compared to baseline) or uncontrolled (reduction in $\text{UFC} < 50\%$). The total proportion of patients with either full or partial mean UFC control at month 6 was 34% and 41% of the randomised patients to the 0.6 mg and 0.9 mg dose, respectively. Patients uncontrolled at both month 1 and month 2 are likely (90%) to remain uncontrolled at months 6 and 12.

In both dose groups, Signifor resulted in a decrease in mean UFC after 1 month of treatment which was maintained over time.

Decreases were also demonstrated by the overall percentage of change in mean and median UFC levels at month 6 and 12 as compared to baseline values (see Table 3). Reductions in plasma ACTH levels were also observed at each time point for each dose group.

Table 3 Percentage change in mean and median UFC levels per randomised dose group at month 6 and month 12 compared to baseline values

		Pasireotide 0.6 mg twice daily	Pasireotide 0.9 mg twice daily
		% change (n)	% change (n)
Mean change in UFC (% from baseline)	Month 6	-27.5* (52)	-48.4 (51)
	Month 12	-41.3 (37)	-54.5 (35)
Median change in UFC (% from baseline)	Month 6	-47.9 (52)	-47.9 (51)
	Month 12	-67.6 (37)	-62.4 (35)

* Includes one patient with significant outlying results who had a percent change from baseline of +542.2%.

Decreases in sitting systolic and diastolic blood pressure, body mass index (BMI) and total cholesterol were observed in both dose groups at month 6. Overall reductions in these parameters were observed in patients with full and partial mean UFC control but tended to be greater in patients with normalised UFC. Similar trends were observed at month 12.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Signifor in all subsets of the paediatric population in pituitary-dependant Cushing's disease, overproduction of pituitary ACTH and pituitary dependant hyperadrenocorticism (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

In healthy volunteers, pasireotide is rapidly absorbed and peak plasma concentration is reached within 0.25-0.5 h. C_{max} and AUC are approximately dose-proportional following administration of single and multiple doses.

No studies have been conducted to evaluate the bioavailability of pasireotide in humans.

Distribution

In healthy volunteers, pasireotide is widely distributed with large apparent volume of distribution ($V_z/F > 100$ litres). Distribution between blood cells and plasma is concentration independent and shows that pasireotide is primarily located in the plasma (91%). Plasma protein binding is moderate (88%) and independent of concentration.

Based on *in vitro* data pasireotide appears to be a substrate of efflux transporter P-gp (P-glycoprotein). Based on *in vitro* data pasireotide is not a substrate of the efflux transporter BCRP (breast cancer resistance protein) nor of the influx transporters OCT1 (organic cation transporter 1), OATP (organic anion-transporting polypeptide) 1B1, 1B3 or 2B1. At therapeutic dose levels pasireotide is also not an inhibitor of UGT1A1, OATP, 1B1 or 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 and BSEP.

Biotransformation

Pasireotide is metabolically highly stable and *in vitro* data show that pasireotide is not a substrate, inhibitor or inducer of any major enzymes of CYP450. In healthy volunteers, pasireotide is predominantly found in unchanged form in plasma, urine and faeces.

Elimination

Pasireotide is eliminated mainly via hepatic clearance (biliary excretion), with a small contribution of the renal route. In a human ADME study 55.9±6.63% of the radioactive dose was recovered over the first 10 days after administration, including 48.3±8.16% of the radioactivity in faeces and 7.63±2.03% in urine.

Pasireotide demonstrates low clearance ($CL/F \sim 7.6$ litres/h for healthy volunteers and ~ 3.8 litres/h for Cushing's disease patients). Based on the accumulation ratios of AUC, the calculated effective half-life ($t_{1/2,eff}$) in healthy volunteers was approximately 12 hours.

Linearity and time dependency

In Cushing's disease patients, pasireotide demonstrates linear and time-independent pharmacokinetics in the dose range of 0.3 mg to 1.2 mg twice a day. Population pharmacokinetic analysis suggests that based on C_{max} and AUC, 90% of steady state in Cushing's disease patients is reached after approximately 1.5 and 15 days, respectively.

Special populations

Paediatric population

No studies have been performed in paediatric patients.

Patients with renal impairment

Clinical studies have not been performed in patients with impaired renal function. However, renal clearance has a minor contribution to the elimination of pasireotide in humans. Moderate renal impairment is not expected to significantly impact the circulating levels of pasireotide but it cannot be excluded that systemic exposure is increased in severe renal impairment.

Patients with hepatic impairment

In a clinical study in subjects with impaired hepatic function (Child-Pugh A, B and C), statistically significant differences were found in subjects with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh B and C). In subjects with moderate and severe hepatic impairment, AUC_{inf} was increased 60% and 79%, C_{max} was increased 67% and 69%, and CL/F was decreased 37% and 44%, respectively.

Elderly patients (≥ 65 years)

Age has been found to be a covariate in the population pharmacokinetic analysis of Cushing's disease patients. Decreased total body clearance and increased pharmacokinetic exposures have been seen with increasing age. In the studied age range 18-73 years, the area under the curve at steady state for one dosing interval of 12 hours (AUC_{ss}) is predicted to range from 86% to 111% of that of the typical patient of 41 years. This variation is moderate and considered of minor significance considering the wide age range in which the effect was observed.

Data on Cushing's disease patients older than 65 years are limited but do not suggest any clinically significant differences in safety and efficacy in relation to younger patients.

Demographics

Population pharmacokinetic analyses of Signifor suggest that race and gender do not influence pharmacokinetic parameters.

Body weight has been found to be a covariate in the population pharmacokinetic analysis of Cushing's disease patients. For a range of 60-100 kg the reduction in AUC_{ss} with increasing weight is predicted to be approximately 27%, which is considered moderate and of minor clinical significance.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical safety data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development. Most findings seen in repeated toxicity studies were reversible and attributable to the pharmacology of pasireotide. Effects in non-clinical studies were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

Pasireotide was not genotoxic in *in vitro* and *in vivo* assays.

Carcinogenicity studies conducted in rats and transgenic mice did not identify any carcinogenic potential.

Pasireotide did not affect fertility in male rats but, as expected from the pharmacology of pasireotide, females presented abnormal cycles or acyclicity, and decreased numbers of corpora lutea and implantation sites. Embryo toxicity was seen in rats and rabbits at doses that caused maternal toxicity but no teratogenic potential was detected. In the pre- and postnatal study in rats, pasireotide had no effects on labour and delivery, but caused slight retardation in the development of pinna detachment and reduced body weight of the offspring.

Available toxicological data in animals have shown excretion of pasireotide in milk.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol, Tartaric acid, Sodium hydroxide, Water for injection.

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

Store in the original package in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

One-point-cut colourless, type I glass ampoule containing 1 ml of solution.

Each ampoule is packed in a cardboard tray which is placed in an outer box.

Packs containing 6 ampoules or multipacks containing 18 (3 packs of 6), 30 (5 packs of 6) or 60 (10 packs of 6) ampoules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Signifor solution for injection should be free of visible particles, clear and colourless. Do not use Signifor if the solution is not clear or contains particles.

For information on the instructions for use, please see the end of the package leaflet “How to inject Signifor”.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Manufacturer:

Novartis Pharma Stein AG, Stein, Switzerland

For Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

License Holder:

Novartis Pharma Services AG

36 Shacham St., Petach-Tikva.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Signifor 0.3 mg solution for injection: 150-59-33762-00

Signifor 0.6 mg solution for injection: 150-60-33767-00

Signifor 0.9 mg solution for injection: 150-61-33768-00



פורמט עלון זה נקבע על-ידי משרד הבריאות ותוכנו נבדק ואושר על-ידו בספטמבר 2013.

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986
 התרופה משווקת על-פי מרשם רופא בלבד

Signifor 0.9 mg/1 ml Solution for injection	Signifor 0.6 mg/1 ml Solution for injection	Signifor 0.3 mg/1 ml Solution for injection
סיגניפור 0.9 מ"ג/1 מ"ל תמיסה להזרקה	סיגניפור 0.6 מ"ג/1 מ"ל תמיסה להזרקה	סיגניפור 0.3 מ"ג/1 מ"ל תמיסה להזרקה
<p>כל אמפולה מכילה : פסיראוטייד 0.9 מ"ג השווה בערכו לפסיראוטייד דיאספרטאט 1.1286 מ"ג.</p> <p>0.9 mg pasireotide corresponding to 1.1286 mg pasireotide diaspertate.</p>	<p>כל אמפולה מכילה : פסיראוטייד 0.6 מ"ג השווה בערכו לפסיראוטייד דיאספרטאט 0.7524 מ"ג.</p> <p>0.6 mg pasireotide corresponding to 0.7524 mg pasireotide diaspertate.</p>	<p>כל אמפולה מכילה : פסיראוטייד 0.3 מ"ג השווה בערכו לפסיראוטייד דיאספרטאט 0.3762 מ"ג.</p> <p>0.3 mg pasireotide corresponding to 0.3762 mg pasireotide diaspertate.</p>

חומרים בלתי פעילים :
 ראה סעיף 6 'מידע נוסף'

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה, מכיוון שהוא מכיל מידע חשוב עבורך. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או הרוקח.

שמור עלון זה, ייתכן ותצטרך לקרוא אותו שוב.

תרופה זו נרשמה לטיפול במחלתך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מחלתם דומה.

התרופה אינה מיועדת לשימוש בילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18.

1. למה מיועדת התרופה?

התרופה משמשת לטיפול במטופלים מבוגרים עם מחלת קושינג אשר ניתוח אינו אפשרות עבורם או למטופלים בהם הניתוח נכשל.

קבוצה תרפויטית

שייכת לקבוצת אנלוגים של סומטוסטטין.

2. לפני שימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- הנך אלרגי ל-Pasireotide או לכל אחד מהמרכיבים האחרים של תרופה זו (הרשומים בסעיף 6).
- יש לך הפרעת כבד חמורה.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

! לפני הטיפול בסיגניפור, ספר לרופא אם יש לך כעת או היה לך אי פעם בעבר:

- בעיות עם רמות הסוכר שלך בדם, במידה והרמות גבוהות מדי (כמו בסוכרת) או נמוכות מדי (היפוגליקמיה).
- בעיות בלב כמו התקף לב לאחרונה, אי-ספיקת לב (סוג של מחלת-לב שבה הלב אינו יכול לשאוב מספיק דם לגוף) או כאב פתאומי ודחוק בחזה (בדרך-כלל תחושת לחץ, כובד, הידוק, סחיטה או כאב לאורך החזה).
- הפרעה בקצב הלב, כגון דופק לב שאינו סדיר או איתות חשמלי חריג הנקרא "הארכת מקטע QT", או "הארכת QT".
- רמות נמוכות של אשלגן או מגנזיום בדם שלך.
- אבני מרה.

! נטילת סיגניפור ותרופות אחרות:

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, או אם אתה עשוי לקחת תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.

סיגניפור עשוי להשפיע על האופן שבו תרופות אחרות עובדות. אם אתה נוטל תרופות אחרות באותו הזמן שבו אתה נוטל סיגניפור (כולל תרופות ללא מרשם), ייתכן והרופא שלך יצטרך לנטר את הלב שלך בזיהירות-יתר או לשנות את המינון של סיגניפור או התרופות האחרות.

במיוחד יש ליידע את הרופא אם אתה לוקח את אחת מהתרופות הבאות:

- תרופות המשמשות לטיפול בקצב לב לא סדיר כגון תרופות המכילות דיזופיראמיד, פרוקאינאמיד, כינידין, סוטלול, דופטיליד, איבוטיליד, אמיודארון או דרונדרון;
- תרופות לטיפול בזיהומים חיידקיים (הניתנות דרך הפה: קלריתרומיצין, מוקסיפלוקסצין; הניתנות בזריקה: אריתרומיצין, פנטמידין);
- תרופות לטיפול בזיהומים פטרייתיים (קטוקונזול, פרט לשמפו);
- תרופות לטיפול בהפרעות פסיכיאטריות מסוימות (כלורפרומאזין, תיאורידזין, פלופנאזין, פימוזיד, הלופרידול, טיאפריד, אמיסולפריד, סרטינדול, מתאדון);
- תרופות לטיפול בקדחת השחת ואלרגיות אחרות (טרפנאדין, אסטמיזול, מיזולסטין);
- תרופות למניעה או טיפול במלריה (כלורוקווין, הלופנטרין, לומפנטרין);
- תרופות לאיזון לחץ-דם כגון:
 - חוסמי ביתא (מטופרולול, קרטאולול, פרפרנולול, סוטלול).
 - חוסמי תעלות סידן (בפרידיל, ורפמיל, דילטיאזם).
 - מעכבי כולין-אסטראז (ריבסטיגמין, פיזוסטיגמין).
- תרופות לוויסות במאזן האלקטרוליטים (אשלגן, מגנזיום) בגופך.

חשוב במיוחד שתזכיר את התרופות הבאות:

- ציקלוספורין (משמשת בהשתלת איברים להפחתת פעילות מערכת החיסון);
- תרופות המשמשות לטיפול ברמות סוכר גבוהות מדי בדם (כמו בסוכרת) או נמוכות מדי (היפוגליקמיה), כגון:
 - אינסולין;
 - מטפורמין, לירגלוטיד, וילדגליפטין, נטגליניד (תרופות אנטי-סוכרתיות).

! ילדים ומתבגרים (מתחת לגיל 18)

אל תיתן תרופה זו לילדים ולמתבגרים מתחת לגיל 18, מכיוון שאין מידע זמין לגבי קבוצת גיל זו.

! הריון והנקה

אם הנך בהריון או מיניקה יש להיוועץ ברופא או ברוקח לפני השימוש בתרופות.

- אין להשתמש בסיגניפור במהלך ההריון אלא אם השימוש הכרחי. במידה והנך בהריון או חושבת שאת עלולה להיות בהריון, חשוב שתיידעי את הרופא שלך אשר ידון עימך האם את יכולה ליטול סיגניפור במהלך ההריון שלך.
- לא מומלץ שתניקי את תינוקך במהלך הטיפול בסיגניפור. לא ידוע אם סיגניפור עובר לחלב אם.

! נהיגה ושימוש במכונות

סיגניפור אינו בעל השפעה או בעל השפעה זניחה על היכולת לנהוג ולהשתמש במכונות. יחד עם זאת, חלק מתופעות הלוואי שאתה עשוי לחוות במהלך השימוש בסיגניפור, כגון: כאבי-ראש ועייפות, עלולות להפחית את יכולתך לנהוג ולהשתמש במכונות בבטחה.

! מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

סיגניפור מכיל פחות מ- 1 mmol (23 mg) נתרן למנה, כלומר הוא למעשה "נטול-נתרן".

3. כיצד תשתמש בתרופה?

תמיד יש להשתמש בדיוק לפי הוראות הרופא.

עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח.

התרופה מגיעה באמפולה, כלומר: מיכל קטן מזכוכית.

בכמה סיגניפור להשתמש

המינון ואופן הטיפול יקבעו על-ידי הרופא בלבד. המינון המקובל בדרך-כלל הוא 0.6 מ"ג פעמיים ביום. השימוש בסיגניפור באותה השעה בכל יום יעזור לך לזכור מתי להשתמש בתרופה שלך. לאחר שהתחלת את הטיפול, הרופא שלך גם עשוי להחליט להעלות את המנה שלך לאמפולה אחת של 0.9 מ"ג פעמיים ביום.

אם יופיעו לך תופעות לוואי הרופא שלך עשוי להפחית באופן זמני את המינון ב- 0.3 מ"ג להזרקה.

אם היתה לך מחלת כבד לפני תחילת הטיפול בסיגניפור, ייתכן והרופא שלך ירצה להתחיל את הטיפול שלך במנה של אמפולה אחת של סיגניפור 0.3 מ"ג פעמיים ביום.

אמפולות של סיגניפור בחוזקים השונים (0.3 מ"ג, 0.6 מ"ג ו- 0.9 מ"ג) זמינים כדי להתאים למינון המסוים שנרשם על-ידי הרופא שלך.

הרופא שלך יבדוק באופן קבוע כיצד אתה מגיב לטיפול בסיגניפור ויקבע מהו המינון הטוב ביותר עבורך.

אין לעבור על המנה המומלצת.**כיצד ליטול סיגניפור**

הרופא או האחות שלך ינחו אותך כיצד להזריק לעצמך סיגניפור. כמו כן, עליך לקרוא את ההוראות המתוארות בסוף עלון זה. במידה ויש לך שאלות כלשהן, פנה לרופא או לרוקח שלך. אין לבלוע!

סיגניפור מיועד לשימוש תת-עורי. כלומר, התכשיר מוזרק באמצעות מחט קצרה אל תוך רקמת השומן ממש מתחת לעור. הירכיים והבטן הם מקומות טובים להזרקות תת-עוריות. הימנע מכאב וגירוי בעור על-ידי בחירת מקום שונה מהמקום הקודם לכל הזרקה. כמו כן, אתה צריך להימנע מהזרקות במקומות כואבים או בהם העור מגורה.

אין להשתמש בסיגניפור אם אתה מבחין בתמיסה שאינה צלולה או מכילה חלקיקים. התמיסה צריכה להיות נטולת חלקיקים הנראים לעין, צלולה וחסרת-צבע.

משך הטיפול בסיגניפור

יש להמשיך להשתמש בסיגניפור כל עוד הרופא שלך אמר לך לעשות כן.

בדיקות ומעקב

- סיגניפור עלול לגרום לרמת הסוכר בדמך לעלות. ייתכן והרופא שלך ירצה לנטר את רמות הסוכר בדמך ולהתחיל את הטיפול עם / להתאים את הטיפול האנטי-סוכרתי שלך.
- סיגניפור עשוי להוריד את קצב-הלב שלך. ייתכן והרופא שלך ירצה לנטר את קצב-הלב שלך על-ידי שימוש במכונה המודדת פעילות חשמלית של הלב ("אק"ג", או אלקטרוקרדיוגרמה). אם אתה משתמש בתרופה לטיפול בבעיות-לב, ייתכן והרופא שלך יצטרך להתאים את המינון.
- ייתכן והרופא שלך ירצה לבדוק את כיס המרה שלך, אנזימי כבד והורמוני בלוטת יותרת המוח באופן תקופתי, היות ואלו עשויים להיות מושפעים מהתרופה.

אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר מהמינון שהרופא רשם לך, פנה מיד לרופא או לרוקח שלך.

אם נטלת בטעות מנת יתר או אם בטעות נטל ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא את ארזית התרופה איתך.

אם שכחת ליטול סיגניפור אל תזריק מנה כפולה של סיגניפור כדי לפצות על המנה שנשכחה. אם שכחת להזריק מנה של סיגניפור, הזרק את המנה הבאה בזמן הקבוע.

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על-ידי הרופא.

גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא או הרוקח.

אם אתה מפסיק את הטיפול עם סיגניפור

אם אתה מפסיק את נטילת התרופה רמת הקורטיזול שלך עלולה שוב לעלות והתסמינים שלך עלולים לחזור. לכן, אל תפסיק את השימוש בסיגניפור, אלא אם כן הרופא שלך אמר לך לעשות זאת.

אין ליטול תרופות בחושך! יש לבדוק התווית והמנה בכל פעם שהנך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הנך זקוק להם.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בסיגניפור עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

תופעות לוואי מסוימות יכולות להיות רציניות. ספר לרופא מיד אם מופיעות אצלך אחת מהבאות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להשפיע על יותר מ- 1 מכל 10 מטופלים):

- שינוי ברמות הסוכר בדם. אתה עלול לחוות תחושת צימאון מוגברת, תפוקת שתן גבוהה, עלייה בתיאבון המלווה בירידה במשקל, עייפות.
- אבני מרה. אתה עלול לחוות כאב פתאומי בגב או כאב בצד הימני של הבטן שלך.
- עייפות קיצונית.

תופעות לוואי שכיחות (עלולות להשפיע על עד 1 מכל 10 מטופלים):

- רמות נמוכות של קורטיזול. אתה עלול לחוות חולשה קיצונית, עייפות, ירידה במשקל, בחילות, הקאות ולחץ דם נמוך.
- דופק לב איטי.
- לחץ דם נמוך. אתה עלול לחוות סחרחורת, או עילפון בעת עמידה.

תופעות לוואי אחרות של סיגניפור יכולות לכלול:

תופעות לוואי שכיחות מאוד:

- שלשולים.

- בחילות.
- כאב בטן.
- כאב מקומי באזור ההזרקה.

תופעות לוואי שכיחות:

- הארכה של מקטע QT (סיגנל חשמלי חריג בלב שלך שניתן לראות בבדיקות).
- איבוד תיאבון.
- הקאות.
- כאבי ראש.
- נשירת שיער.
- גרד (עקצוץ).
- כאבי שרירים.
- כאבי מפרקים.
- תוצאות חריגות של בדיקות תפקודי כבד.
- תוצאות חריגות של בדיקות תפקודי לבלב.
- חריגה במאפייני קרישת-דם.
- רמה נמוכה של תאי-דם אדומים (אנמיה).

אם אחת מתופעות הלוואי המפורטות מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי כלשהי שלא הוזכרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא או הרוקח.

5. איך לאחסן את התרופה?

- מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם וראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל-ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי תווית האמפולה ואריזות הקרטון. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
- אין לאחסן מעל 25°C .
- יש לאחסן באריזה המקורית כדי להגן מאור.
- אין להשתמש בסיגניפור אם אתה מבחין בתמיסה שאינה צלולה או מכילה חלקיקים. התמיסה צריכה להיות נטולת חלקיקים הנראים לעין, צלולה וחסרת-צבע.
- אין להיפטר מתרופות דרך הביוב או באמצעות האשפה של משק הבית. שאל את הרוקח שלך כיצד להיפטר מתרופות אשר אינן עוד בשימוש. אמצעים אלו יעזרו להגן על הסביבה.

6. מידע נוסף

- החומר הפעיל הוא pasireotide.
 - Signifor 0.3 mg solution for injection - אמפולה אחת של 1 מ"ל תמיסה מכילה 0.3 מ"ג pasireotide.
 - Signifor 0.6 mg solution for injection - אמפולה אחת של 1 מ"ל תמיסה מכילה 0.6 מ"ג pasireotide.
 - Signifor 0.9 mg solution for injection - אמפולה אחת של 1 מ"ל תמיסה מכילה 0.9 מ"ג pasireotide.
 - נוסף על החומר הפעיל התרופה מכילה גם:
- Mannitol, tartaric acid, sodium hydroxide and water for injection.
- כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה:

סיגניפור תמיסה להזרקה היא תמיסה צלולה, נטולת-צבע באמפולה. כל אמפולה מכילה 1 מ"ל של תמיסה להזרקה. התכשיר סיגניפור משווק באריזות המכילות 30 אמפולות (5 אריזות של 6) או 60 אמפולות (10 אריזות של 6). ייתכן ולא כל גדלי האריזה משווקים.

- **בעל הרישום וכתובתו:** נוברטיס פארמה סרויסס איי ג'י, רח' שחם 36, פתח-תקווה.
- **שם היצרן וכתובתו:** נוברטיס פארמה שטיין איי ג'י, שוויץ.

7. הוראות שימוש בסיגניפור

תרופה זו מגיעה באמפולה כלומר מיכל קטן מזכוכית. יש לתת סיגניפור באמצעות מזרקים ומחטי הזרקה סטריליים הניתנים להשלכה.

הרופא או האחות שלך ינחו אותך כיצד להשתמש בסיגניפור אמפולות. אך, לפני השימוש באמפולה, אנא קרא את המידע הבא בזהירות. במידה ואינך בטוח לגבי מתן ההזרקה לעצמך או אם יש לך שאלות כלשהן, אנא פנה לרופא או האחות שלך לעזרה.

הזריקה יכולה להיות מוכנה באמצעות אחד מהשניים, שתי מחטים שונות לשאיבה והזרקת התמיסה או במחט הזרקה קצרה דקה אחת לשני השלבים. בהתאם למנהג הקליני המקומי, הרופא או האחות שלך יאמרו לך באיזו שיטה להשתמש. אנא עקוב אחר הוראותיהם. יש לאחסן את סיגניפור אמפולות בהתאם לתנאי האחסון המפורטים על גבי הקופסא.

מידע בטיחותי חשוב

זהירות: יש להרחיק את האמפולות מהישג ידם של ילדים. מה אני צריך

על מנת להזריק לעצמך הזרקה תת-עורית אתה צריך:

1. אמפולה אחת של סיגניפור.
2. מטליות אלכוהול או אמצעי דומה.
3. מזרק סטרילי אחד.
4. מחט ארוכה, עבה, קהה סטרילית אחת לשאיבה של התמיסה (הרופא או האחות שלך יאמרו לך אם יש צורך בזה).
5. מחט סטרילית קצרה דקה אחת.
6. מיכל המיועד להשלכת חפצים חדים או מיכל קשיח וסגור אחר להשלכת פסולת.

אזור ההזרקה

אזור ההזרקה הוא המקום בגופך שבו אתה תזריק לעצמך את הזריקה. סיגניפור מיועד להזרקה תת-עורית. זה אומר שהתרופה מוזרקת דרך מחט קצרה לתוך רקמת שומן ממש מתחת לעור. הירכיים והבטן הם אזורים טובים להזרקה תת-עורית. הימנע מכאב וגירוי בעור על-ידי בחירה של אזורים שונים מהאזור הקודם לכל הזרקה. כמו כן, אתה צריך להימנע מהזרקות במקומות כואבים או בהם העור מגורה.

התחל כאשר אתה מוכן להזריק לעצמך את הזריקה. עקוב בזהירות אחר השלבים הבאים:

- שטוף את הידיים ביסודיות עם סבון ומים.
- השתמש במחטים ובמזרקים חדשים הניתנים להשלכה בכל פעם שאתה מזריק לעצמך את הזריקה.
- השתמש במחטים ובמזרקים פעם אחת בלבד. **לעולם** אל תחלוק מחטים ומזרקים עם מישהו אחר.
- הוצא את האמפולה מחוץ לקופסא.
- בחן את האמפולה בזהירות. **אל תשתמש** בה במידה והאמפולה שבורה או אם הנוזל נראה עכור או מכיל חלקיקים. בכל המקרים הללו, החזר את כל האריזה לבית המרקחת.

בדוק את תאריך התפוגה ואת המינון:

בדוק את תאריך התפוגה אשר מצוין על תווית האמפולה (אחרי "EXP") ובדוק שהאמפולה מכילה את המינון שהרופא שלך רשם עבורך.

אין להשתמש אם תוקפה של התרופה חלף, או אם המינון אינו נכון. בשני מקרים אלו החזר את כל האריזה לבית המרקחת.

כיצד להזריק סיגניפור

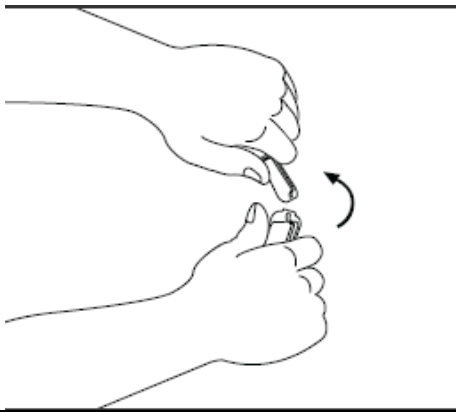
שלב 1:

סיגניפור תמיסה להזרקה נמצאת בתוך אמפולה הניתנת לשבירה. הנקודה הצבועה על החלק העליון מסמנת את המיקום של נקודת השבירה בצוואר של האמפולה. הקש על האמפולה עם האצבע על מנת לוודא שאין נוזל בחלק העליון כאשר אתה פותח את האמפולה.

**שלב 2:**

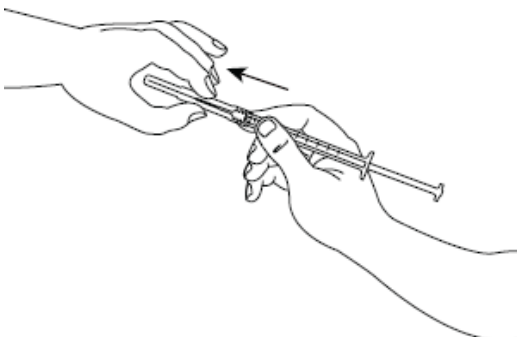
תהליך מומלץ: החזק את האמפולה במצב זקוף עם הנקודה הצבועה במצב נגדי ממך. החזק את בסיס האמפולה ביד אחת. שמור על האגודלים יחד מעל ומתחת לצוואר, שבור את החלק העליון של האמפולה בנקודת השבירה.

ברגע שהאמפולה פתוחה, יש להניח אותה בצורה זקופה על משטח נקי וישר.

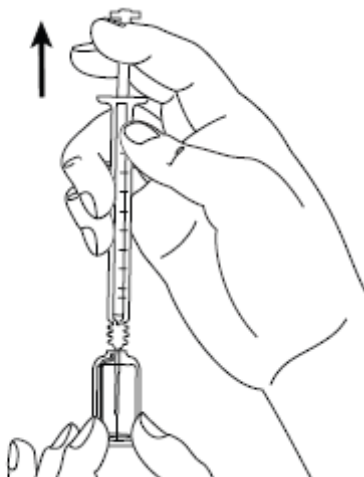
**שלב 3:**

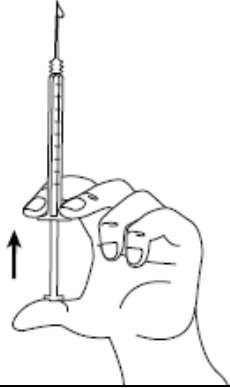
קח את המזרק הסטרילי והצמד את המחט אליו. במידה ונאמר לך להשתמש בשתי מחטים, אתה צריך להשתמש במחט הארוכה העבה והקהה לשלב זה.

לפני שאתה ממשיך לשלב 4, נקה את אזור ההזרקה שבחרת עם ספוגית אלכוהול.

**שלב 4:**

הסר את המכסה מהמחט. הכנס את המחט לתוך האמפולה ומשוך את בוכנת המשאבה של המזרק לשאיבה מלאה של תוכן האמפולה לתוך המזרק. במידה ונאמר לך להשתמש בשתי מחטים, אתה צריך כעת להחליף את המחט הארוכה עם המחט הקצרה.



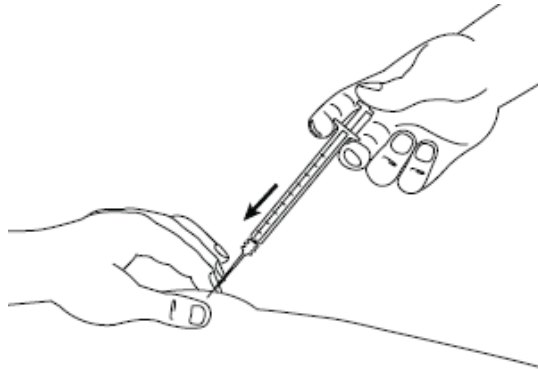
**שלב 5:**

החזק את המזרק כלפי מעלה ביד אחת בין שתי האצבעות עם האגודל שלך בתחתית משאבת הבוכנה של המזרק. הקש על המזרק עם האצבעות שלך לשחרור של בועיות אוויר. ודא כי אין בועיות אוויר במזרק על-ידי לחיצה על משאבת הבוכנה של המזרק עד שהטיפה הראשונה מופיעה בקצה של המחט.

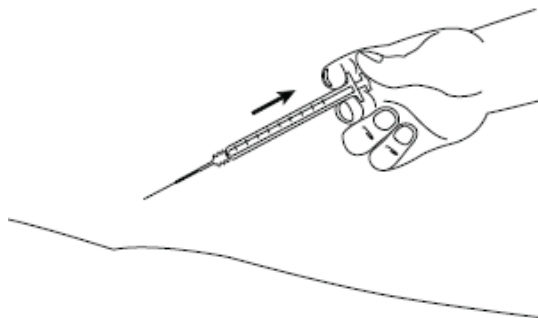
אסור שהמחט תבוא במגע עם דבר כלשהו. כעת אתה מוכן להזריק.

**שלב 6:**

צבוט בעדינות את אזור ההזרקה והחזק את המחט בזווית של כ- 45 מעלות (כפי שמצוין בתמונה), הכנס אותה לתוך אזור ההזרקה. משוך קלות את המשאבה כדי לבדוק שכלי דם לא נוקב. במידה ואתה מבחין בדם במזרק, ראשית הוצא את המחט מהעור, ולאחר מכן החלף את המחט הקצרה עם מחט חדשה ואתה לאזור הזרקה אחר.

**שלב 7:**

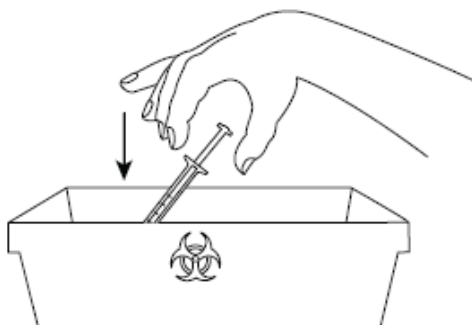
צבוט כל הזמן את אזור ההזרקה ודחס באיטיות את המשאבה ככל שניתן עד שכל התמיסה הוזרקה. שמור את בוכנת המזרק לחוצה כלפי מטה והחזק את המזרק במקום למשך 5 שניות.

**שלב 8:**

שחרר באיטיות את קיפול העור ומשוך בעדינות החוצה את המחט. שים את הכיסוי בחזרה על המחט.

שלב 9:

השלך את המזרק והמחט המשומשים באופן מיידי במיכל המיועד להכיל מרכיבים חדים או מיכל קשיח וסגור אחר להשלכת פסולת. יש להשליך שאריות של התכשיר או חומרי פסולת בהתאם לדרישות מקומיות.



עלון זה נבדק ואושר על-ידי משרד הבריאות בתאריך: ספטמבר 2013.

מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:

Signifor 0.3 mg solution for injection: 1505933762

Signifor 0.6 mg solution for injection: 1506033767

Signifor 0.9 mg solution for injection: 1506133768

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.