МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002894 - ХЕ(У)13
СОГЛАСОВАНО

Инструкция
по применению лекарственного препарата
для медицинского применения

СИГНИФОР®

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарственного средства
• Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.
• Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.
• Это лекарственное средство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Сигнифор ®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН): пасиреотид

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Раствор для инъекций 0,3 мг/мл, 0,6 мг/мл и 0,9 мг/мл

СОСТАВ:

1 ампула содержит: *действующее вещество*: пасиреотида диаспартат (соответствует пасиреотиду основанию) - 0,3762 мг (0,3 мг), 0,7524 мг (0,6 мг), 1,1286 мг (0,9 мг); *вспомогательные вещества*: маннитол – 49,50 мг, 49,50 мг, 49,50 мг; винная кислота – 1,501 мг, 1,501 мг, 1,501 мг; натрия гидроксид – до pH 4,2, до pH 4,2, до pH 4,2; вода для инъекций – до 1 мл, до 1 мл, до 1 мл.

ОПИСАНИЕ:
Прозрачный бесцветный раствор.

АТХ КОД: H01CB05

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика
Пасиреотид – это новый аналог соматостатина для инъекционного применения, представляющий собой циклогексапептид. Как природные пептидные гормоны соматостатин-14 и соматостатин-28 (которые подавляют секрецию соматотропного гормона), а также другие аналоги соматостатина, пасиреотид оказывает фармакологическое действие, связываясь с рецепторами соматостатина. Известно пять разных подтипов человеческого рецептора к соматостатину (hsst - human somatostatin receptor): hsst 1, 2, 3, 4 и 5. Аналоги соматостатина связываются с hsst-рецепторами с

разной аффинностью (Таблица 1). Пасиреотид с высокой аффинностью связывается с четырьмя из пяти hsst-рецепторов.

Таблица 1 Аффинность связывания соматостатина (SRIF-14), пасиреотида, октреотида и лантреотида с пятью разными подтипами человеческого рецептора hsst (hsst1-5)

Вещество	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Соматостатин (SRIF-14)	0,93+0,12	0,15+0,02	0,56+0,17	1,5+0,4	0,29+0,04
Пасиреотид	9,3+0,1	1,0+0,1	1,5+0,3	> 1000	0,16+0,01
Октреотид	280+80	0,38+0,08	7,1+1,4	> 1000	6,3+1,0
Лантреотид	180+20	0,54+0,08	14+9	230+40	17+5

Рецепторы к соматостатину экспрессируются во многих тканях, в особенности в нейроэндокринных опухолях, которые секретируют избыток гормонов, в том числе и адренокортикотропный гормон (АКТГ) при болезни Кушинга. Благодаря способности прочно связываться с рецепторами соматостатина, пасиреотид может использоваться для лечения заболеваний, которые характеризуются экспрессией данных рецепторов в тканях-мишенях.

Исследования *in vitro* показали, что клетки АКТГ-продуцирующей опухоли гипофиза, удаленной у пациентов с болезнью Кушинга, экспрессируют большое количество hsst5, в то время как другие подтипы рецепторов либо не экспрессируются вообще, либо экспрессируются в меньшем количестве. Пасиреотид связывается с hsst-рецепторами клеток АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза, что приводит к ингибированию секреции АКТГ. Высокое сродство к 4 из 5 подтипов рецепторов соматостатина, в особенности к hsst5, обусловливает возможность применение пасиреотида для эффективного лечения пациентов с болезнью Кушинга.

В клинических исследованиях пасиреотид уже через 1 месяц показал быстрое снижение среднего суточного содержания кортизола в моче, и этот эффект сохранялся с течением времени. Отмечалось снижение систолического и диастолического артериального давления, ИМТ и общего холестерина. Кроме того, на фоне лечения отмечены благоприятные изменения в отношении гиперемии лица, количества подключичной жировой клетчатки и жировой клетчатки в области спины.

Электрофизиология сердца

Эффект препарата Сигнифор® на длину интервала QT оценивали в двух открытых, контролируемых перекрестных исследованиях. Было показано, что пасиреотид влияет на интервал QTc, причем максимальное изменение средней длины этого интервала относительно исходного значения (после вычитания эффекта плацебо) наблюдалось через 2 ч после введения препарата. На фоне применения пасиреотида наблюдалось снижение частоты сердечных сокращений; в случае применения пасиреотида в дозе 600 мкг 2 раза в сутки максимальная разница по сравнению с плацебо наблюдалась через 1 ч (-10,39 мин$^{-1}$), а в случае применения пасиреотида в дозе 1950 мкг 2 раза в сутки – через 0,5 ч (-14,91 мин$^{-1}$). Преходящих или продолжительных эпизодов пируэтной тахикардии отмечено не было.

Фармакокинетика

Всасывание

У здоровых добровольцев пасиреотид быстро всасывается и время достижения максимальной концентрации в плазме крови (Tmax) составляет 0.25-0.5 ч. Максимальная концентрация (Cmax) и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) приблизительно соответствуют дозе после однократного и многократного применения. Исследования по оценке биодоступности пасиреотида у человека не проводились. Данные по биодоступности доклинических исследований на крысах и обезьянах показывают, что абсолютная биодоступность пасиреотида при п/к введении у человека будет полной.

Распределение

У здоровых добровольцев пасиреотид показал большой кажущийся объем распределения (Vz/F>100 л). Распределение между кровью и плазмой не зависит от концентрации и показывает, что пасиреотид преимущественно находится в плазме (91%). Препарат умеренно связывается с белками плазмы (88%), причем связывание не зависит от концентрации.

Пасиреотид обладает низкой пассивной проникающей способностью, и вероятнее всего является субстратом Р-гликопротеина. Ожидается, что влияние Р-гликопротеина на всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию пасиреотида невелико. Пасиреотид не является субстратом BCRP (белка резистентности рака молочной железы), OCT1 (транспортера органических катионов 1) или OATP (органические полипептиды – транспортеры анионов) 1B1, 1B3, 2B1.

Метаболизм

Показано, что в микросомах печени и почек человека пасиреотид практически не метаболизируется. У здоровых добровольцев пасиреотид присутствует в плазме, моче и кале, в основном, в неизмененном виде.

Выведение

Пасиреотид выводится главным образом с желчью, и в небольших количествах почками. Было показано, что 55.9 ± 6.63% радиоактивной дозы выводится в первые 10 дней после приема, в том числе 48.3 ± 8.16% – через кишечник и 7.63 ± 2.03% - почками (с мочой).

Клиренс (CL/F) пасиреотида у здоровых добровольцев и пациентов с болезнью Кушинга составляет ~ 6.7 л/ч и ~ 3.8 л/ч, соответственно.

При многократном п/к введении пасиреотид демонстрирует линейную и дозозависимую фармакокинетику в диапазоне доз от 0.05 до 0.6 мг один раз в день у здоровых добровольцев, и 0.3 мг – 1.2 мг два раза у пациентов с болезнью Кушинга. Рассчитанный эффективный период полувыведения ($T_{1/2}$) у здоровых добровольцев составляет около 12 ч (в среднем от 10 до 13 ч для доз 0.05, 0.2 и 0.6 мг в день).

Популяционный анализ ФК пасиреотида показал, что половая и расовая принадлежность не влияют на параметры ФК.

Особые категории пациентов:

Пациенты в возрасте ≤ 18 лет

Эффективность и безопасность препарата Сигнифор® у пациентов младше 18 лет не установлена.

Пациенты ≥ 65 лет

Данные анализа пациентов с болезнью Кушинга старше 65 лет дают основания полагать, что безопасность и эффективность применения препарата у данной популяции существенно не отличаются от применения у пациентов более молодого возраста.

Пациенты с нарушением функции почек

У данной группы больных отдельных клинических исследований не проводили. Однако, так как в выведении пасиреотида у человека почечный клиренс существенной роли не играет, значительное влияние функции почек на концентрацию пасиреотида в крови представляется маловероятным.

Пациенты с нарушением функции печени

По данным клинического исследования у пациентов с нарушением функции печени (класса А, В и С по классификации Чайлд-Пью), у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями (класса В и С по классификации Чайлд-Пью) показатели воздействия Сигнифор® а были заметно выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени: показатель AUC_{inf} повышался на 60% и 79%, Cmax повышался на 67% и 69%, а CL/F снижался на 37% и 44%, соответственно.

Показания к применению

Лечение пациентов с болезнью Кушинга, при невозможности проведения или неэффективности хирургического лечения.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к пасиреотиду или любому другому компоненту препарата.
- Тяжелое нарушение функции печени (класс С по Чайльд-Пью).
- Детский возраст до 18 лет

С осторожностью

У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом, с заболеваниями сердца и/или факторами риска развития брадикардии (клинически значимая брадикардия или острый инфаркт миокарда в анамнезе, атриовентрикулярная блокада высокой степени, хроническая сердечная недостаточность (III или IV класса по классификации NYHA), нестабильная стенокардия, стойкая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, врожденный синдром удлинения интервала QT), у пациентов, принимающих антиаритмические средства или другие лекарственные средства, ведущие к удлинению интервал QT, у пациентов с гипокалиемией и/или гипомагниемией, у пациентов с нарушением функции печени.

Применение при беременности и период лактации

Применение пасиреотида при беременности не изучалось. В исследованиях на животных показано, что препарат может оказывать токсическое действие на репродуктивную функцию. Потенциальный риск для человека неизвестен. Сигнифор® следует назначать беременным лишь в крайних случаях, если потенциальная польза превышает возможный риск.

Неизвестно, проникает ли пасиреотид в грудное молоко у человека. Поскольку риск для ребенка, получающего препарат с грудным молоком, исключить нельзя, во время кормления грудью препарат применять не следует.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая начальная доза препарата Сигнифор® составляет 0.9 мг подкожно (п/к) 2 раза в день. У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом рекомендован прием препарата в дозе 0.6 мг 2 раза в день. При возникновении нежелательных реакций может потребоваться временное снижение дозы пасиреотида до 0.3 мг 2 раза в день.

После двух месяцев терапии препаратом Сигнифор® необходимо оценить клиническую эффективность проводимого лечения. Пациентам, у которых отмечается клинический эффект (значимое снижение концентрации свободного кортизола в суточной моче и/или уменьшение клинической симптоматики болезни), рекомендуется продолжать терапию пасиреотидом, пока сохраняется клинический эффект. Если пациент не ответил на проводимую терапию, следует рассмотреть возможность ее прекращения.

Если у пациента наблюдается стабильный ответ на лечение, лечащий врач по своему усмотрению может рассмотреть вопрос об индивидуальном уменьшении дозы.

Способ введения

Сигнифор® предназначен для самостоятельного подкожного введения. Пациенты должны быть обучены врачом или другим медицинским работником технике введения препарата.

Вводить препарат два раза подряд в одно и то же место не рекомендуется. Препарат не следует вводить в те места, где имеются признаки воспаления или раздражения.

Предпочтительно выполнять подкожные инъекции в кожу верхней трети бедер и живота (за исключением области пупка и талии).

Применение у больных с нарушением функции почек

Коррекции дозы препарата не требуется.

Применение у больных с нарушением функции печени

Максимальная рекомендованная доза для пациентов с умеренными нарушениями функции печени (класс В по Чайлд-Пью) составляет 0,6 мг 2 раз в сутки. У пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по Чайлд-Пью) корректировать дозу препарата не требуется.

Применение у больных в возрасте ≥ 65 лет

Коррекции дозы препарата не требуется.

Применение у пациентов в возрасте ≤ 18 лет

У детей и подростков с болезнью Кушинга Сигнифор® применять не рекомендуется, так как эффективность и безопасность препарата Сигнифор® у пациентов младше 18 лет не установлена.

Побочное действие

В исследованиях II и III фаз Сигнифор® получал 201 пациент с болезнью Кушинга. За исключением развития гипокортицизма, возникающего на фоне применения препарата Сигнифор® , по профилю безопасности он существенно не отличается от других аналогов соматостатина.

Большинство нежелательных явлений (НЯ) 3 и 4 степени тяжести были связаны с гипергликемией. Наиболее частыми НЯ (частота >10%) были диарея, тошнота, боль в животе, холелитиаз, гипергликемия, сахарный диабет, утомляемость и повышение гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Летальных исходов в ходе исследования не было.

Частота развития нежелательных явлений оценивалась следующим образом: возникающие "очень часто" (≥1/10), "часто" (≥1/100; <1/10), "нечасто" (≥1/1000; <1/100), "редко"; (≥1/10000; <1/1000), "очень редко"; (<1/10000).

Нарушения со стороны эндокринной системы: очень часто – гипергликемия, сахарный диабет; часто – сахарный диабет 2 типа, надпочечниковая недостаточность, снижение аппетита.
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – синусовая брадикардия, удлинение интервала QT, артериальная гипотония,;
Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль.
Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто – диарея, боль в животе, тошнота, часто – рвота, боль в верхних отделах живота.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – холелитиаз;
Дерматологические реакции: часто – алопеция, зуд.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - миалгия, артралгия.
Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – реакция в месте введения, утомляемость.
Лабораторные данные: очень часто - повышение гликозилированного гемоглобина, часто – повышение глюкозы в крови, повышение активности липазы, амилазы, гамма-глутамилтрансферазы, аланинаминотрансферазы, увеличение протромбинового времени, нечасто – анемия.

Описание отдельных нежелательных лекарственных реакций
Нарушение метаболизма глюкозы
В исследовании III фазы у пациентов с болезнью Кушинга повышение глюкозы крови было наиболее частым лабораторным нарушением 3 степени (23,2% пациентов). У пациентов с нормогликемией на момент включения в исследование средний показатель HbA1c увеличивался в меньшей степени, чем у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом.
В течение первого месяца лечения средние показатели глюкозы плазмы натощак обычно увеличивались, а в последующие месяцы снижались и стабилизировались. В течение 28 дней после отмены пасиреотида показатели глюкозы плазмы натощак и HbA1c, как правило, снижались, но оставались выше исходных значений. Данные длительного наблюдения отсутствуют. В ходе клинических исследований по причине развития гипергликемии препарат был отменен у 3,1% пациентов, по причине развития сахарного диабета – у 2,5%.
Желудочно-кишечная патология
Как и в случае других аналогов соматостатина, на фоне применения пасиреотида часто отмечались желудочно-кишечные нарушения. Обычно подобные явления характеризовались низкой степенью выраженности, не требовали вмешательства и проходили на фоне продолжающегося лечения.
Реакции в месте введения
В клинических исследованиях у 13,6% больных отмечались реакции в месте введения препарата Сигнифор®; среди них: боль в месте инъекции, эритема, гематома, кровоизлияние и зуд. Данные явления разрешались самопроизвольно и никакого вмешательства не требовали.
Активность ферментов печени

На фоне применения пасиреотида, также как и на фоне применения других аналогов соматостатина, отмечалось преходящее повышение активности ферментов печени. В большинстве случаев, данные явления не сопровождались клинической симптоматикой, характеризовались низкой степенью выраженности и проходили, несмотря на продолжение лечения. Было выявлено несколько случаев повышения активности АЛТ (в 3 раза выше верхней границы нормы) и билирубина (в 2 раза выше верхней границы нормы), которые возникали в течение первых 10 дней после начала применения Сигнифор® и проходили на фоне прекращения лечения. Случаев лекарственного гепатита отмечено не было.

Панкреатические ферменты

В клинических исследованиях на фоне приема пасиреотида отмечалось повышение активности липазы и амилазы, не сопровождавшееся клинической симптоматикой. Данные явления характеризовались низкой степенью выраженности и проходили на фоне продолжения лечения. Тем не менее, панкреатит следует считать возможной побочной реакцией аналогов соматостатина, так как желчнокаменная болезнь может быть ассоциирована с развитием острого панкреатита.

Передозировка

У пациентов, получавших Сигнифор®, случаев передозировки отмечено не было. У здоровых добровольцев, получавших пасиреотид в дозах до 2,1 мг 2 раза в сутки, в качестве побочной реакции часто отмечалась диарея.

В случае передозировки следует, основываясь на состоянии пациента, начать соответствующее симптоматическое лечение и проводить его до разрешения симптомов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Пасиреотид в умеренной степени связывается с белками плазмы, лишь в небольшой степени подвергается метаболизму. Пасиреотид является субстратом Р-гликопротеина (Р-ГП), но не ингибитором или индуктором Р-ГП. Нет данных предполагать, что в терапевтических концентрациях пасиреотид является:

- субстратом, ингибитором или индуктором основных изоферментов цитохрома Р450,
- субстратом BCRP (белка резистентности рака молочной железы), OCT1 (транспортера органических катионов 1) или OATP (органические полипептиды – транспортеры анионов) 1B1, 1B3, 2B1,
- ингибитором UGT1A1 (уридиндифосфатглюкоронилтрансферазы, изоформа 1A1), субстратом белка-переносчика (MRP2) или BSEP (экспортирующей помпы жеёлчных кислот)

Фармакокинетические взаимодействия, влияющие на эффект пасиреотида.

Существует риск увеличения концентрации (C_{max}) пасиреотида, при совместном применении его с другими ингибиторами Р-ГП (кетоконазол, циклоспорин, верапамил, кларитромицин), клинического подтверждения данного эффекта нет.

Фармакокинетические взаимодействия, влияющие на эффект сопутствующих ЛС.

Немногочисленные опубликованные данные свидетельствуют о том, что аналоги соматостатина опосредованно (через подавление секреции соматотропного гормона) могут снижать клиренс веществ, метаболизирующихся при участии изоферментов цитохрома Р450. Имеющиеся данные не позволяют исключить подобный эффект и у пасиреотида. Пасиреотид следует с осторожностью применять одновременно с

препаратами, имеющими узкий терапевтический индекс и метаболизирующимися преимущественно при участии изофермента CYP3A4 (хинидин, терфенадин).
В исследовании на собаках показано, что пасиреотид снижает концентрацию циклоспорина в крови за счет уменьшения всасывания последнего в кишечнике. Имеет ли место подобное взаимодействие у человека, неизвестно. В этой связи в случае применения пасиреотида одновременно с циклоспорином может возникнуть необходимость в коррекции дозы циклоспорина.
Немногочисленные данные для других аналогов соматостатина позволяют предположить, что в случае применения пасиреотида одновременно с бромокриптином биодоступность последнего увеличивается.

Лекарственные средства, влияющие на интервал QT.
Пасиреотид следует с осторожностью применять одновременно с антиаритмическими средствами и другими препаратами, способными удлинять интервал QT: противоаритмические препараты (хинидин, прокаинамид, дизопирамид, амиодарон, дронедарон, соталол, дофетилид, ибутилид), отдельные антибактериальные препараты (эритромицин для внутривенного применения, кларитромицин, моксифлоксацин) отдельные антипсихотические средства (хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, галоперидол, тиаприд, амисульприд, сертиндол, метадон), некоторые блокаторы H1-гистаминовых рецепторов (терфенадин, астемизол, мизоластин), противомалярийные препараты (хлорохин, галофантрин, лумефантрин) некоторые противогрибковые препараты (кетоконазол).
Рекомендуется также контролировать частоту сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов при назначении пасиреотида пациентам, получающим препараты вызывающие брадикардию, в качестве сопутствующей терапии: бета-адреноблокаторы (метопролол, пропранолол, соталол), м-холиноблокаторы (ипратропия бромид, оксибутинин), блокаторы «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, бепридил) и противоаритмические препараты.

Инсулин и пероральные гипогликемические препараты
Пациентам, получающим инсулин или пероральные гипогликемические препараты, может потребоваться коррекция дозы (увеличение или уменьшение) данных препаратов после начала лечения пасиреотидом.

Особые указания

Гипокортицизм
Лечение пасиреотидом приводит к быстрому снижению секреции АКТГ у пациентов с болезнью Кушинга. Быстрая и полная, или почти полная супрессия секреции АКТГ может приводить к снижению уровня кортизола крови и к развитию преходящего гипокортицизма. Случаи гипокортицизма были описаны у пациентов с болезнью Кушинга в исследованиях III фазы; гипокортицизм развивался, как правило, в первые два месяца лечения. В большинстве случаев данное состояние купировалось за счет снижения дозы пасиреотида и/или добавления низкодозной краткосрочной терапии глюкокортикостероидами (ГКС).
Необходимо контролировать состояние и инструктировать пациентов относительно возможного возникновения симптомов гипокортицизма (например, слабость, утомляемость, тошнота, рвота, гипотензия, гипонатриемия или гипогликемия). В случае

подтвержденного гипокортицизма может потребоваться временная заместительная терапия ГКС и/или снижение дозы пасиреотида, или перерыв в лечении.

Метаболизм глюкозы

У пациентов, получающих пасиреотид, возможно развитие гипергликемии (реже гипогликемии).

Развитие гипергликемии, по-видимому, связано с уменьшением секреции инсулина (особенно в промежуток времени после введения препарата) и инкретиновых гормонов (например, глюкагоноподобного пептида 1 типа [ГПП-1] и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида [ГИП]). Гипергликемия сильнее выражена у пациентов, имевших до начала терапии нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет. До начала применения пасиреотида у пациента следует оценить уровень глюкозы крови натощак и HbA1c. В течение первых 2-3 месяцев лечения пациенты должны самостоятельно контролировать концентрацию глюкозы в крови (натощак) с интервалами в одну неделю; впоследствии эти показатели должны контролироваться по мере клинической необходимости.

У большинства пациентов возникшая гипергликемия поддавалась лечению сахароснижающими препаратами. В редких случаях требуется снижение дозы пасиреотида или его отмена.

Пациенты с болезнью Кушинга и гипергликемией, плохо поддающейся коррекции (HbA1c >8% на фоне применения сахароснижающей терапии), повышен риск развития тяжелой гипергликемии и связанных с ней осложнений.

Сердечно-сосудистая патология

На фоне применения пасиреотида отмечались случаи брадикардии. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с заболеванием сердца и/или факторами риска брадикардии (в частности у пациентов, в анамнезе у которых имеется клинически значимая брадикардия или острый инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада высокой степени, хроническая сердечная недостаточность (III или IV класса по классификации NYHA), нестабильная стенокардия, стойкая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков). Может потребоваться коррекция дозы таких препаратов, как бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция и др.

Пасиреотид следует с осторожностью применять у пациентов, у которых интервал QT либо уже удлинен, либо может быть удлинен с высокой вероятностью, в частности у пациентов:

- с врожденным синдромом удлинения интервала QT,
- с неконтролируемым или серьезным заболеванием сердца, в том числе, недавно перенесенным инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией или клинически значимой брадикардией,
- принимающих антиаритмические лекарственные препараты или другие лекарственные средства, ведущие к удлинению интервала QT,
- с гипокалиемией и/или гипомагниемией.

Рекомендуется контролировать длину интервала QTc на фоне применения пасиреотида: электрокардиографическое исследование рекомендуется проводить перед началом лечения, а затем по клиническим показаниям. До начала терапии пасиреотидом у пациентов с гипокалиемией и гипомагниемией необходимо нормализовать содержание калия и магния в плазме крови; на фоне дальнейшего лечения следует периодически контролировать их концентрацию.

Биохимические показатели функции печени

Рекомендуется определять биохимические показатели функции печени (билирубин, активность «печеночных» ферментов) до начала терапии пасиреотидом, через 1-2 недели терапии и через 2-3 месяца от начала лечения. Затем биохимические показатели функции печени исследуются по клиническим показаниям.

Терапию препаратом Сигнифор® следует прекратить, в случаях если:

- у больного на фоне приема препарата Сигнифор® развилась желтуха или другие признаки выраженного нарушения функции печени,
- активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) повысилась до значений в 5 раз выше верхней границы нормы или выше,
- активность АЛТ и АСТ достигла уровня в 3 раза выше верхней границы нормы, и билирубин достиг значений в 2 раза выше верхней границы нормы.

Дальнейшее возобновление терапии препаратом не рекомендуется.

Холелитиаз

Холелитиаз – установленный неблагоприятный побочный эффект, связанный с длительным применением аналогов соматостатина, в том числе, пасиреотида. Рекомендуется проводить ультразвуковое исследование желчного пузыря до начала применения пасиреотида и через каждые 6-12 месяцев его применения. Наличие камней в желчном пузыре у пациентов, получающих пасиреотид, в большинстве случаев не сопровождается клиническими проявлениями. Желчекаменную болезнь, сопровождающуюся характерной клинической симптоматикой, следует лечить в соответствии с принятой клинической практикой.

Гормоны гипофиза

Поскольку по своей фармакологической активности пасиреотид напоминает соматостатин, нельзя исключить, что на фоне его применения будет подавляться синтез не только АКТГ, но и других гипофизарных гормонов. В связи с этим, как перед началом лечения пасиреотидом, так и в ходе лечения (по клиническим показаниям) следует контролировать функцию гипофиза (определение концентрации тиреотропного гормона, свободного тироксина, гормона роста и др.).

Влияние на способность управлять автотранспортом и/или работать с механизмами

Исследования влияния препарата на способность к вождению и работе с механизмами не проводились. Учитывая возможность развития некоторых побочных эффектов на фоне приема препарата Сигнифор (головная боль, утомляемость) пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для инъекций 0,3 мг/мл, 0,6 мг/мл и 0,9 мг/мл.

По 1 мл в ампулы из бесцветного стекла, на ампулу нанесена точка надлома. Каждая ампула помещена в картонный лоток. 6 ампул вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Мультиупаковка. 3, 5 или 10 пачек по 6 ампул.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года
Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ/ NOVARTIS PHARMA AG, MANUFACTURED BY NOVARTIS PHARMA STEIN AG, SWITZERLAND

АДРЕС:

ЛИХТШТРАССЕ 35, 4056 БАЗЕЛЬ, ШВЕЙЦАРИЯ/ LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

Дополнительную информацию о препарате можно получить по адресу:
115035, Москва, Садовническая ул., 82/2
тел. (495) 967 12 70
факс (495) 967 12 68

Директор департамента
Вывода препарата на рынок
ООО «Новартис Фарма» **О.В. Широкова**

Инструкции по применению препарата Сигнифор

Перед самостоятельным введением препарата Сигнифор пациент должен быть обучен технике введения медицинским персоналом.

Препарат Сигнифор следует вводить с использованием стерильных одноразовых шприцов и игл для инъекций.
Перед тем как использовать ампулу, пожалуйста, внимательно прочтите информацию ниже. Если вы не уверены, как правильно сделать инъекцию или у вас есть какие-то дополнительные вопросы, обратитесь за помощью к врачу или медсестре.
Храните ампулы с препаратом Сигнифор в соответствии с условиями хранения, указанными на упаковке.

Важная информация по безопасности

Внимание! Храните ампулы в месте, не доступном для детей. Для самостоятельной подкожной инъекции вам потребуются:

1. Одна ампула с препаратом Сигнифор
2. Спиртовые салфетки или аналогичные
3. Один стерильный шприц (для подкожной инъекции).
4. Одна стерильная игла (для подкожной инъекции).
5. Контейнер для острых предметов или в другой закрытый контейнер, изготовленный из твердого материала

Место инъекции

Место инъекции – это участок вашего тела, куда вы собираетесь провести инъекцию. Сигнифор предназначен для подкожного применения. Это означает, что инъекцию проводят с помощью короткой иглы в жировую ткань, расположенную под кожей. Подкожную инъекцию удобно проводить в бедра и в живот. Чтобы избежать боли и раздражения при следующей инъекции, не вводите препарат подряд в одно и то же место. Кроме того, не следует проводить инъекции в болезненные места и в места, кожа на которых раздражена (повреждена).

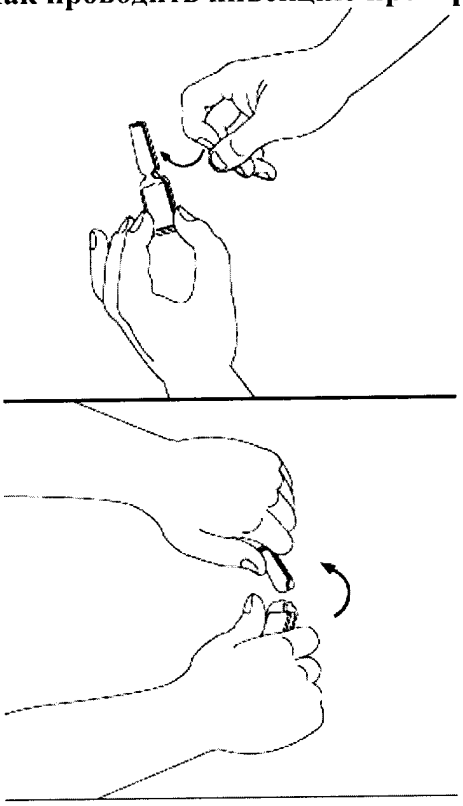
Подготовительный этап

Перед проведением инъекции:

- Тщательно вымойте руки водой с мылом. При проведении инъекции всегда используйте новые одноразовые иглу и шприц.
- Используйте шприц и иглу только один раз. **Никогда** не передавайте иглы и шприцы другим людям.
- Выньте ампулу из коробки. Внимательно осмотрите ампулу. НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ ее, если она разбита или если содержимое выглядит мутным или содержит нерастворимые частицы.
- **Проверьте срок годности и дозу:**

Проверьте срок годности, указанный на картонной коробке и на этикетке ампулы; также проверьте, что доза препарата в ампуле соответствует дозе, назначенной вам врачом.
НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ этот препарат, если срок годности истек или доза препарата в ампуле не соответствует дозе, назначенной вам врачом.

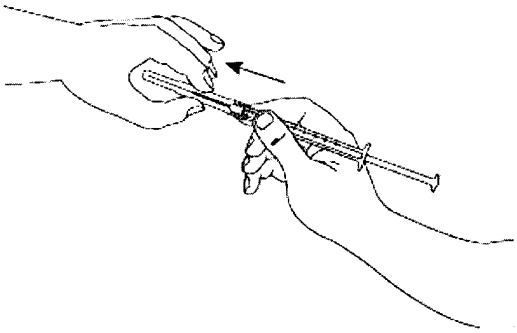
Как проводить инъекцию препарата Сигнифор



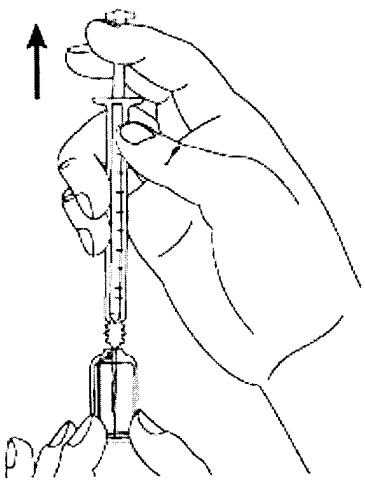
Прежде чем перейти к Этапу 1, протрите выбранное место инъекции спиртовой салфеткой.

Этап 1: Раствор препарата Сигнифор для инъекции находится в ампуле с отщелкивающимся верхом. ***Чтобы убедиться в том, что в верхней части откупориваемой ампулы нет жидкости, постучите по ней пальцем.***

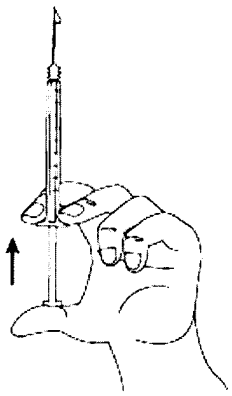
Этап 2: Откупорьте ампулу, отщелкнув ее верхнюю часть по линии, проведенной в узкой части ампулы. Поставьте открытую ампулу вертикально вверх на чистую ровную поверхность.



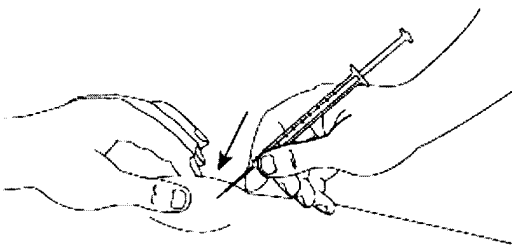
Этап 3: Возьмите стерильный шприц и присоедините к нему иглу. Снимите с иглы защитный колпачок.



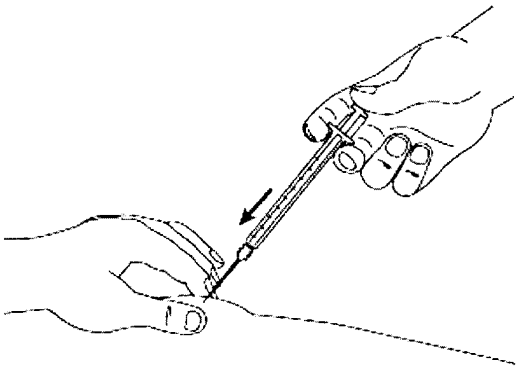
Этап 4: Опустите иглу в ампулу и продвиньте поршень вверх, чтобы все содержимое ампулы оказалось в шприце.



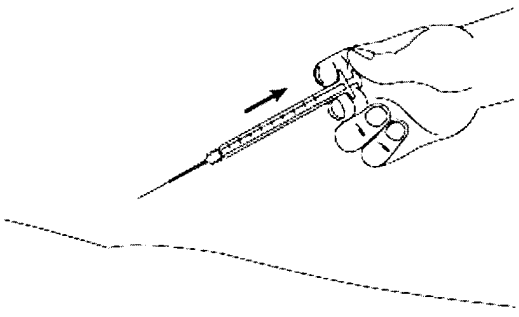
Этап 5: Возьмите шприц одной рукой так, чтобы корпус шприца был зажат между двумя пальцами, а поршень упирался в большой палец. Постучите по шприцу пальцем, чтобы удалить пузырьки воздуха. Убедитесь в том, что в шприце не осталось пузырьков воздуха, для чего надавите на поршень, так чтобы из иглы начала выходить первая капля раствора.
Не касайтесь иглой никаких предметов.
Теперь вы готовы к инъекции.



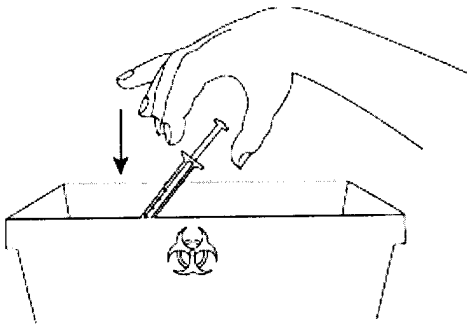
Этап 6: Аккуратно защипните кожу вокруг места инъекции и, удерживая иглу под углом примерно 45 (как показано на рисунке), введите ее в место инъекции.
Слегка потяните за поршень, чтобы проверить, что игла не проткнула кровеносный сосуд. Если в шприце появилась кровь, выньте иглу и введите ее в другое место инъекции.



Этап 7: Продолжая удерживать кожу между пальцев, медленно протолкните поршень до конца, чтобы ввести весь раствор. Продолжая давить на поршень, удерживайте шприц на месте в течение 5 секунд.



Этап 8: Медленно освободите кожу и аккуратно выньте иглу. Снова наденьте на иглу защитный колпачок.



Этап 9: Сразу же выбросьте использованные шприц и иглу в контейнер для острых предметов или в другой закрытый контейнер, изготовленный из твердого материала. Неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с нормами.