МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002254-190514
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Сигнифор®

раствор для инъекций 0.3 мг/мл, 0.6 мг/мл, 0.9 мг/мл

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «_____» 190514 20_____ г.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Раствор для инъекций 0,3 мг/мл, 0,6 мг/мл и 0,9 мг/мл	**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** Раствор для **подкожного введения**
	ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетический аналог соматостатина
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	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** ***Фармакодинамика*** Пасиреотид – это новый аналог соматостатина для инъекционного применения, представляющий собой циклогексапептид. Как **и** природные пептидные гормоны соматостатин-14 и соматостатин-28 (которые подавляют секрецию гормона **роста**), а также другие аналоги соматостатина, пасиреотид оказывает фармакологическое действие, связываясь с рецепторами соматостатина. Известно пять разных

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	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)	**Таблица 1 Аффинность связывания соматостатина (SRIF-14), пасиреотида, октреотида и лантреотида с пятью разными подтипами человеческого рецептора hsst (hsst1-5)**
Вещество / hsst1 / hsst2 Соматостатин (SRIF-14) / 0,93+0,12 / 0,15+0,02 Пасиреотид / 9,3+0,1 / 1,0+0,1 Октреотид / 280+80 / 0,38+0,08 Лантреотид / 180+20 / 0,54+0,08	Вещество / hsst1 / hsst2 Соматостатин (SRIF-14) / 0,93+0,12 / 0,15+0,02 Пасиреотид / 9,3+0,1 / 1,0+0,1 Октреотид / 280+80 / 0,38+0,08 Лантреотид / 180+20 / 0,54+0,08
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-	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 **Иценко**-Кушинга. Благодаря способности прочно связываться с рецепторами соматостатина, пасиреотид может **применяться** для лечения заболеваний, которые характеризуются экспрессией данных рецепторов в тканях-

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	мишенях. Исследования *in vitro* показали, что клетки АКТГ-продуцирующей опухоли гипофиза, удаленной у пациентов с болезнью **Иценко**-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 **Иценко**-Кушинга. В клинических исследованиях пасиреотид уже через 1 месяц показал быстрое снижение средней суточной концентрации кортизола в моче, и этот эффект сохранялся с течением времени. Отмечалось снижение систолического и диастолического артериального давления, **индекса массы тела** (ИМТ) и **концентрации** общего холестерина. Кроме того, на фоне лечения **отмечено уменьшение клинической симптоматики:** гиперемии лица, количества подключичной жировой клетчатки и жировой клетчатки в области

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
	спины.
Электрофизиология сердца	***Влияние на электрофизиологию 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.	Эффект **пасиреотида** 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	***Фармакокинетика***
Всасывание	*Всасывание*
У здоровых добровольцев пасиреотид быстро всасывается и время достижения максимальной концентрации в плазме крови (Tmax) составляет 0.25-0.5 ч.	У здоровых добровольцев пасиреотид быстро всасывается **после подкожного введения,** и время достижения максимальной концентрации в плазме крови (Tmax) составляет 0.25 - 0.5 ч.
Максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под фармакокинетической	Максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под фармакокинетической

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	кривой «концентрация-время» (AUC) приблизительно соответствуют дозе после однократного и многократного **введения**. 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	*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.	У здоровых добровольцев пасиреотид показал большой кажущийся объем распределения (Vz/F>100 л). Распределение между кровью и плазмой не зависит от концентрации, пасиреотид преимущественно распределяется 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	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 (**органических**

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
полипептиды – транспортеры анионов) 1B1, 1B3, 2B1.	**полипептидов – транспортеров** анионов) 1B1, 1B3, 2B1.
Метаболизм	*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.	**Пасиреотид** практически не метаболизируется **в печени и почках**. У здоровых добровольцев пасиреотид **обнаруживается** в плазме, моче и кале, в основном, в неизмененном виде.
Выведение	*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).	Пасиреотид выводится главным образом **через кишечник**, 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.
Клиренс (CL/F) пасиреотида у здоровых добровольцев и пациентов с болезнью Кушинга составляет ~ 6.7 л/ч и ~ 3.8 л/ч, соответственно.	Клиренс (CL/F) пасиреотида у здоровых добровольцев и пациентов с болезнью **Иценко**-Кушинга составляет ~ **7.6** 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.	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 **в день** у пациентов с болезнью **Иценко**-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).	Рассчитанный эффективный период полувыведения ($\mathbf{T_{1/2}}$) 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).

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Популяционный анализ ФК пасиреотида показал, что половая и расовая принадлежность не влияют на параметры ФК.	Популяционный анализ **фармакокинетики** (ФК) пасиреотида показал, что половая и расовая принадлежность не влияют на параметры ФК.
Особые категории пациентов:	***Особые категории пациентов***
Пациенты в возрасте ≤ 18 лет	*Пациенты в возрасте ≤ 18 лет*
Эффективность и безопасность препарата Сигнифор® у пациентов младше 18 лет не установлена.	Эффективность и безопасность препарата Сигнифор® у пациентов младше 18 лет не установлена.
Пациенты ≥ 65 лет	*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.	Данные анализа **применения препарата у** пациентов с болезнью **Иценко-**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	*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.	В данной группе **пациентов** отдельных клинических исследований не проводилось. 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	*Пациенты с нарушением функции печени*
По данным клинического исследования у пациентов с нарушением функции печени (класса А, В и С по классификации Чайлд-	По данным клинического исследования у пациентов с нарушением функции печени (класса А, В и С по классификации Чайлд-

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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%, C_{max} повышался на 67% и 69%, а CL/F снижался на 37% и 44%, соответственно.	Пью), **при применении пасиреотида фармакокинетические** показатели были заметно выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени: показатель AUC_{inf} повышался на 60% и 79%, C_{max} 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.	**Показания к применению** Лечение пациентов с болезнью **Иценко-**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	**Противопоказания** • Повышенная чувствительность к пасиреотиду или любому другому компоненту препарата. • Тяжелое нарушение функции печени (класс С по Чайлд-Пью). • Детский возраст до 18 лет • **Период грудного вскармливания.**
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	**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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	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 **интервала** QT; у пациентов с гипокалиемией и/или гипомагниемией; у пациентов с нарушением функции печени; **при беременности.**
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.	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** 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. **Препарат** Сигнифор® следует **применять при беременности** лишь в крайних случаях, если потенциальная польза превышает возможный риск. Неизвестно, проникает ли пасиреотид в грудное молоко. Поскольку риск для ребенка, получающего препарат с грудным молоком, исключить нельзя, **в период грудного вскармливания применение препарата**

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
	противопоказано.
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.	**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 **рекомендовано применение** препарата в дозе 0.6 мг 2 раза в день. **Увеличивать дозу препарата следует, исходя из клинической эффективности и переносимости у конкретного пациента. При необходимости увеличение начальной дозы с 0.6 мг 2 раза в день до 0.9 мг 2 раза в день возможно при хорошей переносимости начальной дозы. Индивидуальное снижение дозы возможно по решению лечащего врача у пациентов со стабильным терапевтическим ответом.**
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	**Следует проводить оценку эффективности** лечения, **которая проявляется в значимом снижении** концентрации свободного кортизола в суточной моче и/или **в уменьшении выраженности симптомов заболевания), при этом** рекомендуется продолжать терапию пасиреотидом, пока сохраняется

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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***	клинический эффект. **Как правило, максимальное снижение концентрации свободного кортизола в моче наблюдается через два месяца после начала терапии.** Если пациент не ответил на проводимую терапию, следует рассмотреть возможность ее прекращения. **При возникновении нежелательных явлений может потребоваться временное снижение дозы пасиреотида до 0.3 мг 2 раза в день.** *Способ введения* **Препарат** 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 пациентов с нарушением функции почек*** Коррекции дозы препарата не требуется. ***Применение у пациентов с нарушением функции печени*** ***Рекомендуемая начальная доза для***

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
	пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) составляет 0,3 мг 2 раза в сутки.
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.	Максимальная рекомендованная доза для пациентов с **нарушениями функции печени средней степени тяжести** (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 ≥ 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.	***Применение у пациентов в возрасте ≤ 18 лет*** У детей и подростков с болезнью **Иценко-**Кушинга **применение препарата** Сигнифор® **противопоказано**, 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	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** В исследованиях **в фазах** II и III **препарат** Сигнифор® получал 201 пациент с болезнью **Иценко-**Кушинга. За исключением **случаев** развития гипокортицизма **и более тяжелой степени гипергликемии, профиль** безопасности

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
отличается от других аналогов соматостатина.	**препарата Сигнифор®** 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.	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 **концентрации** 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).	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 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 сердца:*** часто – синусовая брадикардия, удлинение интервала QT. ***Нарушения со стороны сосудов:*** часто - артериальная гипотония.
Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль.	***Нарушения со стороны нервной системы***: часто – головная боль.
Нарушения со стороны	***Нарушения со стороны***

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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).	***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. ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***: часто – алопеция, зуд. ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*** часто - миалгия, артралгия. ***Общие расстройства и нарушения в месте введения:*** очень часто – реакция в месте введения, утомляемость. ***Лабораторные и инструментальные данные***: очень часто – повышение **HbA1c;** часто – повышение **концентрации** глюкозы в крови, повышение активности липазы, амилазы, гамма-глутамилтрансферазы, аланинаминотрансферазы **(АЛТ)**, увеличение протромбинового времени; нечасто – анемия. ***Описание отдельных нежелательных явлений*** *Нарушение метаболизма глюкозы* В исследовании III фазы у пациентов с болезнью **Иценко**-Кушинга повышение **концентрации** глюкозы крови было наиболее частым лабораторным нарушением 3 степени (23,2% пациентов).

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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%.	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.	***Расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта*** Как и в случае других аналогов соматостатина, на фоне применения пасиреотида часто отмечались желудочно-кишечные расстройства. Обычно подобные явления характеризовались низкой степенью выраженности, не требовали вмешательства и **разрешались** на фоне продолжающегося лечения.
Реакции в месте введения	*Реакции в месте введения*

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	В клинических исследованиях у 13,6% **пациентов** отмечались реакции в месте введения препарата Сигнифор®; среди них: боль в месте инъекции, эритема, гематома, кровоизлияние и зуд. Данные явления разрешались самопроизвольно и не требовали вмешательства.
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.	*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 разрешались, 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 **препарата** Сигнифор® и разрешались на фоне прекращения лечения. Случаев лекарственного гепатита отмечено не было.
Панкреатические ферменты В клинических исследованиях на фоне приема пасиреотида отмечалось	***Активность ферментов поджелудочной железы*** В клинических исследованиях на фоне приема пасиреотида отмечалось

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	повышение активности липазы и амилазы, не сопровождавшееся клинической симптоматикой. Данные явления характеризовались низкой степенью выраженности и разрешались на фоне продолжения лечения. Тем не менее, **развитие панкреатита** 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.	**Передозировка** У пациентов, получавших **препарат** Сигнифор®, случаев передозировки отмечено не было. У здоровых добровольцев, получавших пасиреотид в дозах до 2,1 мг 2 раза в сутки, в качестве побочного явления 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	**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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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 (уридиндифосфатглюкоронил-трансферазы, изоформа 1A1), субстратом белка-переносчика (MRP2) или BSEP (экспортирующей помпы жеёлчных кислот)	ингибитором или индуктором Р-ГП. Нет данных, **позволяющих** предполагать, что в терапевтических концентрациях пасиреотид является: - субстратом, ингибитором или индуктором 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 (уридиндифосфатглюкоронил-трансферазы, изоформа 1A1), **белков-переносчиков OAT1 или OAT3, OATP 1B1 или 1B3, OCT1 или OCT2, Р-ГП, BCRP,** белка-переносчика (MRP2) или BSEP (экспортирующей помпы желчных кислот). **В исследовании влияния ингибитора Р-ГП на фармакокинетику пасиреотида, при его подкожном введении одновременно с применением верапамила у здоровых добровольцев не отмечено изменения показателей биодоступности пасиреотида.**
Фармакокинетические взаимодействия, влияющие на эффект пасиреотида. Существует риск увеличения концентрации (C_{max}) пасиреотида, при совместном применении его с	*Фармакокинетические взаимодействия, влияющие на эффект пасиреотида* Существует риск увеличения концентрации (C_{max}) пасиреотида, при **одновременном** применении его с

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	другими ингибиторами Р-ГП (кетоконазол, циклоспорин, верапамил, кларитромицин), клинического подтверждения данного эффекта нет. *Фармакокинетические взаимодействия, влияющие на эффект сопутствующих* ***лекарственных средств*** 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.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Немногочисленные данные для других аналогов соматостатина позволяют предположить, что в случае применения пасиреотида одновременно с бромокриптином биодоступность последнего увеличивается.	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, амисульпирид, 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	*Лекарственные средства, влияющие на интервал QT* Пасиреотид следует с осторожностью применять одновременно с антиаритмическими и другими препаратами, способными удлинять интервал QT: антиаритмические препараты (хинидин, прокаинамид, дизопирамид, амиодарон, дронедарон, соталол, дофетилид, ибутилид), отдельные антибактериальные препараты (эритромицин для внутривенного применения, кларитромицин, моксифлоксацин) отдельные антипсихотические препараты (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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	пациентов, **принимающих одновременно пасиреотид и препараты,** вызывающие брадикардию: бета-адреноблокаторы (метопролол, пропранолол, соталол), м-холиноблокаторы (ипратропия бромид, оксибутинин), блокаторы «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, бепридил) и **антиаритмические** 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.	*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	**Особые указания** *Гипокортицизм* Лечение пасиреотидом приводит к быстрому снижению секреции АКТГ у пациентов с болезнью **Иценко**-Кушинга. Быстрая и полная, или почти полная супрессия секреции АКТГ может приводить к снижению **концентрации** кортизола крови и к развитию преходящего гипокортицизма. Случаи гипокортицизма были описаны у пациентов с болезнью **Иценко**-Кушинга в

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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	исследованиях **фазы III**; гипокортицизм развивался, как правило, в первые два месяца лечения. В большинстве случаев данное состояние купировалось за счет снижения дозы пасиреотида и/или добавления краткосрочной терапии **небольшими дозами** глюкокортикостероидов (ГКС). Необходимо контролировать состояние и инструктировать пациентов относительно возможного возникновения симптомов гипокортицизма (например, слабость, утомляемость, тошнота, рвота, **артериальная** 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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	пациентов, имевших до начала терапии нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет. До начала применения пасиреотида у пациента следует оценить **концентрацию** 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.	У большинства пациентов возникшая гипергликемия поддавалась лечению **гипогликемическими** 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.	Пациенты с болезнью **Иценко**-Кушинга и гипергликемией, плохо поддающейся коррекции (HbA1c >8% на фоне терапии **гипогликемическими препаратами**), повышен риск развития тяжелой гипергликемии и связанных с ней осложнений **(например, кетоацидоза). У пациентов с гипергликемией, плохо поддающейся коррекции, перед началом применения пасиреотида следует усилить гликемический контроль и скорректировать терапию сахарного диабета.**
Сердечно-сосудистая патология	*Сердечно-сосудистая патология*
На фоне применения пасиреотида	На фоне применения пасиреотида

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	отмечались случаи брадикардии. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с заболеванием сердца и/или факторами риска **развития** 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	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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	лекарственные препараты, 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	*Биохимические показатели функции печени* Рекомендуется определять биохимические показатели функции печени (билирубин, активность «печеночных» ферментов) до начала терапии пасиреотидом, через 1-2 недели терапии, **а затем ежемесячно на протяжении трех месяцев.** Затем биохимические показатели функции печени исследуются по клиническим показаниям. Терапию препаратом Сигнифор® следует прекратить, в случаях если: - у **пациента** на фоне приема препарата Сигнифор® развилась желтуха или другие признаки выраженного нарушения

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	функции печени; - активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) или 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.	*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. **Желчнокаменную** болезнь, сопровождающуюся характерной клинической симптоматикой, следует лечить в соответствии с принятой клинической практикой.
Гормоны гипофиза Поскольку по своей фармакологической	*Гормоны гипофиза* Поскольку по своей фармакологической

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.).	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, гормона роста и др.), **а также свободного тироксина.**
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.	**ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И/ИЛИ РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ** Исследования влияния препарата на способность **управлять транспортными средствами и** 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,	**ФОРМА ВЫПУСКА** Раствор для **подкожного введения** 0,3 мг/мл, 0,6 мг/мл и 0,9 мг/мл. По 1 мл в **ампулах** из бесцветного стекла,

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	на ампулу нанесена точка надлома. **6 ампул помещены** в картонный лоток и вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Мультиупаковка. 3, 5 или 10 пачек по 6 ампул.

Широкова О.В.

Директор Департамента

По выводу препаратов на рынок

ООО «Новартис Фарма»

