

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СИГНИФОР®**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП -002254**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Сигнифор®**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:**
пасиреотид**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** Раствор для подкожного введения**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; винная кислота; натрия гидроксид; вода для инъекций.

ОПИСАНИЕ:

Прозрачный бесцветный раствор.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетический аналог соматостатина**АТХ код:** N01CB05**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*****Механизм действия***

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 подтипов человеческого рецептора к соматостатину (SSTR): SSTR 1, SSTR 2, SSTR 3, SSTR 4 и SSTR 5. Аналоги соматостатина связываются с рецепторами соматостатина с разной аффинностью (Таблица 1). Пасиреотид с высокой аффинностью связывается с четырьмя из пяти рецепторов соматостатина.

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

Вещество	SSTR 1	SSTR 2	SSTR 3	SSTR4	SSTR 5
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	> 100	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

Представлены средние значения концентрации полумаксимального ингибирования (IC50) с учетом стандартной ошибки среднего значения (+СОС), выраженные в нмоль/л (нМ).

Фармакодинамика

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-мишенях.

Исследования *in vitro* показали, что клетки АКТГ-продуцирующей опухоли гипофиза, удаленной у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, экспрессируют большое количество SSTR 5, в то время как другие подтипы рецепторов либо не экспрессируются вообще, либо экспрессируются в меньшем количестве. Пасиреотид связывается с рецепторами соматостатина АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза, что приводит к ингибированию секреции АКТГ. Высокое сродство к четырем из пяти подтипов рецепторов соматостатина, в особенности к SSTR5, обуславливает возможность применения 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 подкожной жировой клетчатки и жировой клетчатки в области спины.

Метаболизм глюкозы

При применении пасиреотида в дозе 0,6 мг и 0,9 мг 2 раза в сутки у здоровых добровольцев было отмечено развитие гипергликемии со значительным снижением секреции инсулина и инкретиновых гормонов (например, глюкагоноподобного пептида 1 типа [ГПП-1] и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида [ГИП]). Пасиреотид не влиял на чувствительность тканей к инсулину. В другом исследовании у здоровых добровольцев влияние пасиреотида на концентрацию глюкозы в крови изучали, сравнивая группы участников исследования, получавших пасиреотид в монотерапии или в комбинации с гипогликемическим лекарственным препаратом (метформин, натеглинид, вилдаглиптин или лираглутид соответственно; препараты инсулина не были включены в исследование) на протяжении 7 дней. Гипогликемические препараты из группы агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 были наиболее эффективны для лечения гипергликемии, ассоциированной с применением пасиреотида.

Влияние на электрофизиологию сердца

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 0,6 мг 2 раза в сутки максимальная разница по сравнению с плацебо наблюдалась через 1 ч ($-10,39 \text{ мин}^{-1}$), а в случае применения пасиреотида в дозе 1,95 мг 2 раза в сутки – через 0,5 ч ($-14,91 \text{ мин}^{-1}$). Преходящих или продолжительных эпизодов пируэтной тахикардии отмечено не было.

Удлинение интервала QT при применении пасиреотида не связано с влиянием препарата на калиевые каналы миокарда, кодируемые геном hERG (human ether-a-go-go-related gene). Эффект пасиреотида на процесс восстановления миокарда оценивался при 24-часовом электрокардиографическом мониторинге с целью определения способности препарата увеличивать риск возникновения аритмии.

Отмечено существенное улучшение параметров восстановления сердца при применении пасиреотида на фоне существующего удлинения интервала QT, что указывает на то, что обусловленное применением пасиреотида удлинение интервала QT не ассоциировано с риском развития аритмии. Количественный анализ морфологических параметров Т-зубца не выявил изменений, указывающих на нарушение пространственной однородности процесса реполяризации миокарда.

Фармакокинетика

Всасывание

У здоровых добровольцев пасиреотид быстро всасывается после подкожного (п/к) введения, и время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет 0,25 - 0,5 ч. Максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под фармакокинетической 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 показывают, что абсолютная биодоступность пасиреотида при п/к введении у человека будет полной. Маловероятно, что прием пищи будет оказывать влияние на биодоступность пасиреотида в связи с тем, что он вводится парентерально.

Распределение

У здоровых добровольцев пасиреотид показал большой кажущийся объем распределения ($V_z/F > 100 \text{ л}$). Распределение между кровью и плазмой крови не зависит от концентрации, пасиреотид преимущественно распределяется в плазме крови (91%). Пасиреотид умеренно связывается с белками плазмы крови (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), OAT1 (белка-переносчика органических катионов 1) или OATP (органических полипептидов – транспортеров анионов) 1B1, 1B3, 2B1.

Биотрансформация/Метаболизм

Пасиреотид практически не метаболизируется в печени и почках. У здоровых добровольцев пасиреотид обнаруживается в плазме крови, моче и кале в основном в неизмененном виде.

Выведение

Пасиреотид выводится главным образом через кишечник, и в небольших количествах почками. Было показано, что $55,9 \pm 6,63\%$ радиоактивной дозы выводится в первые 10 дней после приема, в том числе $48,3 \pm 8,16\%$ – через кишечник и $7,63 \pm 2,03\%$ – почками.

Клиренс (CL/F) пасиреотида у здоровых добровольцев и пациентов с болезнью Иценко-Кушинга составляет $\sim 7,6$ л/ч и $\sim 3,8$ л/ч соответственно.

При многократном п/к введении пасиреотид демонстрирует линейную и дозозависимую фармакокинетику в диапазоне доз от 0,05 мг до 0,6 мг один раз в день у здоровых добровольцев, и 0,3 мг – 1,2 мг 2 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 мг, 0,2 мг и 0,6 мг в день).

Популяционный анализ фармакокинетики (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 применения препарата у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга старше 65 лет дают основания полагать, что безопасность и эффективность применения препарата в данной популяции существенно не отличаются от применения у пациентов более молодого возраста.

Пациенты с нарушением функции почек

Почечный клиренс не играет существенной роли в выведении пасиреотида у человека. В клинических исследованиях применение пасиреотида однократно в дозе 0,9 мг в виде п/к инъекции у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени, а также с терминальной почечной недостаточностью не оказывало значимого влияния на фармакокинетику пасиреотида.

Пациенты с нарушением функции печени

По данным клинического исследования при однократном п/к введении пасиреотида в дозе 0,6 мг пациентам с нарушением функции печени (класса А, В и С по классификации Чайлд-Пью), фармакокинетические показатели были заметно выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени: показатель AUC_{inf} повышался на 60% и 79%, C_{max} повышалась на 67% и 69%, а CL/F снижался на 37% и 44% соответственно.

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 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 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 В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Применение пасиреотида у беременных женщин не изучалось. В доклинических исследованиях показано, что препарат может оказывать токсическое действие на плод и репродуктивную функцию. Потенциальный риск для человека не известен. Пасиреотид следует применять при беременности лишь в крайних случаях, если потенциальная польза для пациентки превышает возможный риск для плода.

Влияние пасиреотида на родовую деятельность и исход родов у человека не изучалось. В доклинических исследованиях влияния на родовую деятельность и исход родов не выявлено.

В доклинических исследованиях пасиреотида при его п/к введении показано, что препарат проникает в молоко лактирующих животных.

Неизвестно, проникает ли пасиреотид в грудное молоко у человека. Поскольку риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, исключить нельзя, в период грудного вскармливания применение препарата противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемая начальная доза препарата Сигнифор® составляет 0,9 мг 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.

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 клинический эффект. Как правило, максимальное снижение концентрации свободного кортизола в моче наблюдается через 2 месяца после начала терапии. При отсутствии ответа 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.

При пропуске очередной дозы препарата, последующую инъекцию проводят в соответствии с рекомендованным режимом дозирования. Не следует удваивать дозу с целью компенсировать пропущенную.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Коррекции дозы препарата не требуется.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Рекомендуемая начальная доза для 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 нарушениями функции печени средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) составляет 0,6 мг 2 раза в сутки.

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) корректировать дозу препарата не требуется.

Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью) противопоказано.

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 Иценко-Кушинга применение препарата Сигнифор® противопоказано, так как эффективность и безопасность препарата Сигнифор® у пациентов младше 18 лет не установлена.

Способ введения

Препарат Сигнифор® предназначен для самостоятельного п/к введения. Пациенты должны быть обучены врачом или другим медицинским работником технике введения препарата. Вводить препарат 2 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 п/к инъекции в кожу верхней трети бедер и живота (за исключением области пупка и талии).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Профиль безопасности препарата Сигнифор® существенно не отличается от других аналогов соматостатина, за исключением встречаемости гипокортицизма и степени гипергликемии.

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

НЛР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. В пределах каждой группы органов и систем органов НЛР перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. В пределах каждой группы частоты встречаемости НЛР указаны в порядке уменьшения их тяжести.

Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – анемия.

Нарушения со стороны эндокринной системы: часто – надпочечниковая недостаточность.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипергликемия, сахарный диабет; часто – сахарный диабет 2 типа, снижение аппетита, нарушение толерантности к глюкозе.

Нарушения со стороны сердца: часто – синусовая брадикардия, удлинение интервала QT.

Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипотензия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, тошнота, боль в животе; часто – рвота, боль в верхних отделах живота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – холелитиаз, часто – холецистит¹, холестаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – алопеция, кожный 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, повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – повышение HbA1c; часто – повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности липазы, повышение концентрации глюкозы в крови, повышение активности амилазы, увеличение протромбинового времени.

¹Холецистит, включая острый холецистит.

Нежелательные явления по данным постмаркетинговых наблюдений (частота не известна)

Ниже указанное нежелательное явление было выявлено в период пострегистрационного применения препарата Сигнифор®. Т.к. сбор информации производится на добровольной основе в популяции неопределенного размера, определить частоту встречаемости не представляется возможным.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: частота неизвестна – диабетический кетоацидоз.

Описание отдельных нежелательных явлений

Нарушение метаболизма глюкозы

В исследовании у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга повышение концентрации глюкозы плазмы крови натощак 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 значения концентрации глюкозы плазмы крови натощак обычно увеличивались, а в последующие месяцы снижались и стабилизировались. В течение 28 дней после отмены пасиреотида значения концентрации глюкозы плазмы крови 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%.

Следует контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов, получающих препарат Сигнифор® (см. раздел «Особые указания»).

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

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 сопровождалось 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 концентрации 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.

Следует контролировать активность ферментов печени до, а также во время терапии препаратом Сигнифор[®] (см. раздел «Особые указания»).

Функция щитовидной железы

Гипотиреоз центрального генеза является частой сочетанной патологией при болезни Иценко-Кушинга. Нарушение функции щитовидной железы также является типичной нежелательной реакцией при применении аналогов соматостатина. В исследовании было описано 7 случаев развития гипотиреоза, из которых в 2 случаях гипотиреоз был расценен исследователем как связанный с применением препарата. Однако у всех 7 пациентов на момент включения в исследование концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) была вблизи или ниже нижней границы нормы, что не позволяет установить причинно-следственную связь нежелательного явления с применением препарата Сигнифор[®].

Активность ферментов поджелудочной железы

В клинических исследованиях на фоне приема пасиреотида отмечалось 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.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы

заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

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 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), OAT1 (транспортера органических катионов 1) или OATP (органические полипептиды – транспортеры анионов) 1B1, 1B3, 2B1;
- ингибитором UGT1A1 (уридиндифосфатглюкуронил-трансферазы, изоформа 1A1), белков-переносчиков OAT1 или OAT3, OATP 1B1 или 1B3, OAT1 или OAT2, 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 одновременном применении его с 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.

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 и другими препаратами, способными удлинять интервал QT: антиаритмические препараты (хинидин, прокаинамид, дизопирамид, амиодарон, дронедазон, 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), противомаларийные препараты (хлорохин, галофантрин, лумефантрин), некоторые противогрибковые препараты (кетоназол).

Рекомендуется также контролировать частоту сердечных сокращений (ЧСС) у 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.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В доклинических исследованиях показано, что пасиреотид оказывает токсическое действие на плод. Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции во время применения пасиреотида.

В доклинических исследованиях показано, что применение пасиреотида в виде п/к инъекций оказывало влияние на фертильность особей женского пола, однако значимость этого влияния у человека не известна. Снижение или нормализация концентрации кортизола в плазме крови у пациенток с болезнью Иценко-Кушинга, получающих пасиреотид, может привести к повышению фертильности. Пациентку следует предупредить об этом.

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 плазмы крови и к развитию переходящего гипокортицизма. Случаи гипокортицизма были описаны у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга в 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, ГПП-1 и ГИП).

Гипергликемия сильнее выражена у пациентов, имевших до начала терапии нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет. До начала применения пасиреотида 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, а также в первые 2-4 недели после увеличения дозы препарата; впоследствии эти показатели должны контролироваться по мере клинической необходимости.

Если на фоне применения препарата Сигнифор® у пациента развивается гипергликемия, рекомендовано применение гипогликемических средств или коррекция схемы их применения.

При лечении гипогликемическими препаратами отмечалось снижение концентраций HbA1c <7% и глюкозы крови натощак <130 мг/дл (7,2 ммоль/л) у 43 и 72% пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, соответственно. При стойкой гипергликемии, плохо поддающейся коррекции при адекватной гипогликемической терапии, требуется снижение дозы пасиреотида или его отмена.

В постмаркетинговых исследованиях наблюдались случаи развития кетоацидоза на фоне применения препарата Сигнифор® у пациентов с наличием или отсутствием диабета в

анамнезе. В ряде случаев отмечалось наличие предрасполагающих факторов: обострение хронических заболеваний, инфекция, заболевания поджелудочной железы (в т.ч. опухоль поджелудочной железы или оперативное вмешательство), злоупотребление алкоголем. Пациенты, у которых имеются признаки и симптомы выраженного метаболического ацидоза, должны обследоваться на наличие кетоацидоза независимо от наличия диабета в анамнезе.

У пациентов с гипергликемией, плохо поддающейся коррекции ($HbA1c >8\%$ на фоне терапии гипогликемическими препаратами), перед началом применения пасиреотида следует усилить гликемический контроль и скорректировать терапию сахарного диабета.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

На фоне применения пасиреотида отмечались случаи брадикардии. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с заболеванием сердца и/или факторами риска развития брадикардии (в частности у пациентов, в анамнезе 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 удлинён, либо может быть удлинён 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 препараты, ведущие к удлинению интервала QT;
- с гипокалиемией и/или гипوماгнемией.

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 гипوماгнемией 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, 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 функции печени;
- активность аспаратаминотрансферазы (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 концентрация билирубина достигла значений в 2 раза выше верхней границы нормы.

Если нарушение биохимических показателей функции печени предположительно связано с применением препарата, дальнейшее возобновление терапии препаратом Сигнифор® не рекомендуется.

Холелитиаз

Холелитиаз – установленный неблагоприятный побочный эффект, связанный с длительным применением аналогов соматостатина, в том числе, пасиреотида. В постмаркетинговых исследованиях наблюдались случаи развития холангита на фоне применения препарата Сигнифор®, чаще как осложнения желчекаменной болезни. 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 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 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 подкожного введения 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 или кольцо излома. 6 ампул помещены в картонный лоток и вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Картонная коробка (мультиупаковка): 3, 5 или 10 пачек по 6 ампул.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель готовой лекарственной формы, фасовщик, упаковщик, выпускающий контроль качества

Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария/ Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland.

ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ В РОССИИ:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70

факс (495) 967 12 68

Инструкция по применению препарата Сигнифор®

В каждой ампуле содержится 1 мл раствора для п/к введения.

Перед самостоятельным введением препарата Сигнифор® пациент должен быть обучен технике введения препарата медицинским персоналом. Вскрывать ампулу следует непосредственно перед введением препарата. Оставшийся раствор должен быть утилизирован.

Препарат Сигнифор® следует вводить с использованием стерильных одноразовых шприцов и игл для инъекций.

Для уменьшения дискомфорта в месте инъекции следует доводить раствор препарата перед введением до комнатной температуры.

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 п/к инъекции вам потребуются:

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

Место инъекции

Место инъекции – это участок Вашего тела, куда Вы собираетесь провести инъекцию. Сигнифор® предназначен для п/к введения. Это означает, что инъекцию проводят с помощью короткой иглы в жировую ткань, расположенную под кожей. П/к 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 нерастворенные 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.

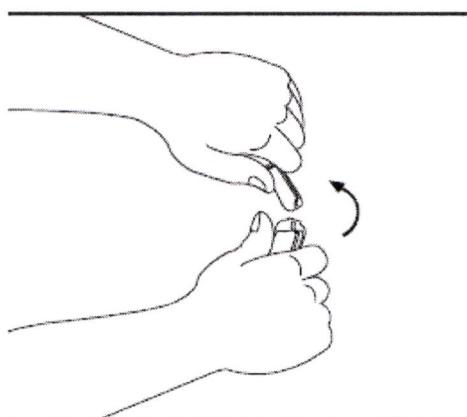
НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ этот препарат, если срок годности истек или доза препарата в ампуле не соответствует дозе, назначенной вам врачом.

Как проводить инъекцию препарата Сигнифор®

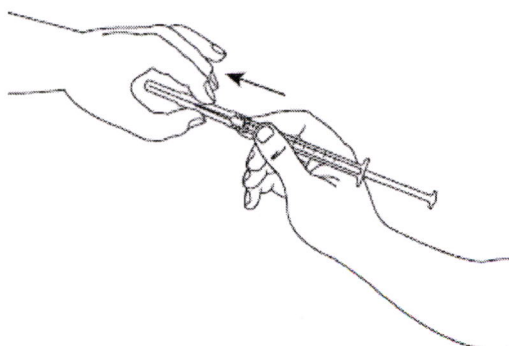


Прежде чем перейти к Этапу 1, протрите выбранное место инъекции спиртовой салфеткой.

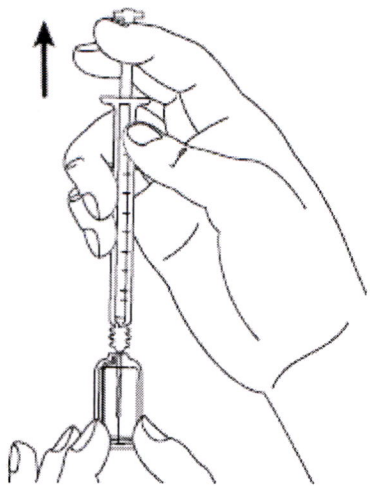
Этап 1: Раствор препарата Сигнифор® для инъекции находится в ампуле с отщелкивающимся верхом. *Чтобы убедиться в том, что в верхней части откупориваемой ампулы нет жидкости, постучите по ней пальцем.*



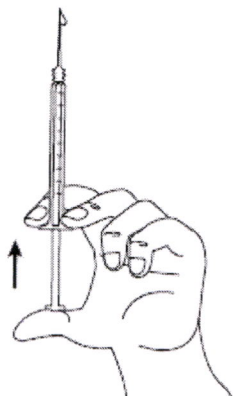
Этап 2: Откупорьте ампулу, отщелкнув ее верхнюю часть по линии, проведенной в узкой части ампулы. Поставьте открытую ампулу вертикально на чистую ровную поверхность.



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



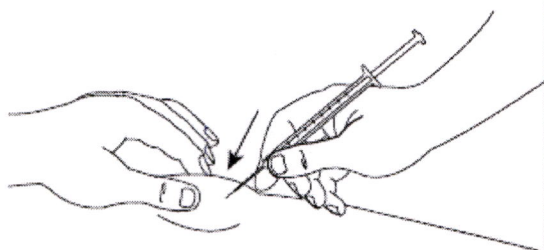
Этап 4: Опустите иглу в ампулу и оттяните поршень вверх, чтобы все содержимое ампулы оказалось в шприце.



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.

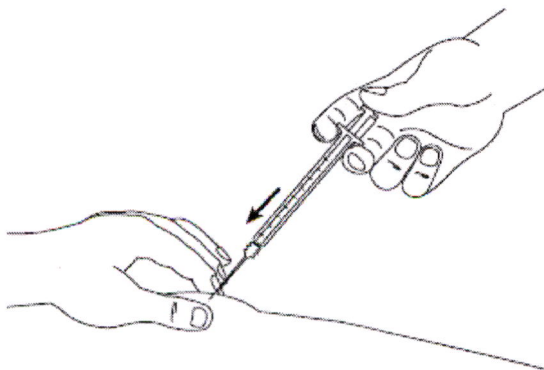
Не касайтесь иглой никаких предметов.

Теперь вы готовы к инъекции.



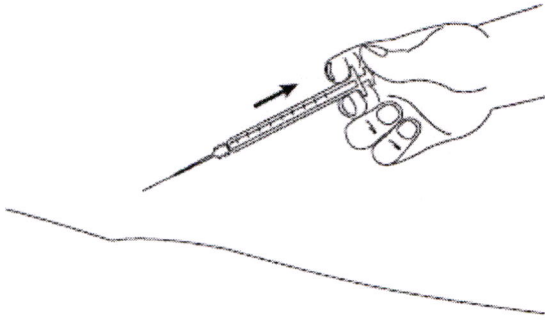
Этап 6: Аккуратно зацепите кожу вокруг места инъекции и, удерживая иглу под углом примерно 45° (как показано на рисунке), введите ее в место инъекции.

Слегка потяните за поршень, чтобы проверить, что игла не попала в кровеносный сосуд. Если в шприце появилась кровь, выньте иглу и введите ее в другое место инъекции.

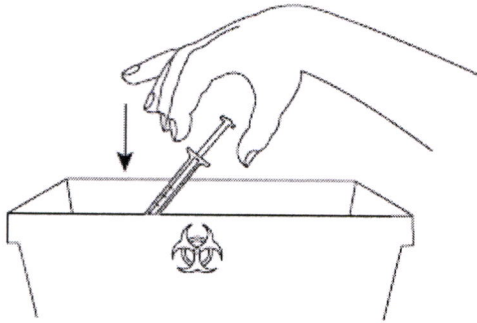


Этап 7: Продолжая удерживать кожу между пальцев, медленно нажмите на поршень до конца, чтобы ввести весь раствор. Продолжая давить на поршень, удерживайте шприц на месте в течение 5 секунд.

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.



Никинен С.В.
Менеджер по регуляторным проектам
ООО «Новартис Фарма»

