

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
 Signifor 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
 Signifor 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
 Signifor 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
 Signifor 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Signifor 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
 Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Pasireotid (als Pasireotidemonat).

Signifor 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
 Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Pasireotid (als Pasireotidemonat).

Signifor 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
 Eine Durchstechflasche enthält 30 mg Pasireotid (als Pasireotidemonat).

Signifor 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
 Eine Durchstechflasche enthält 40 mg Pasireotid (als Pasireotidemonat).

Signifor 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
 Eine Durchstechflasche enthält 60 mg Pasireotid (als Pasireotidemonat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension (Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung).

Pulver: Leicht gelbliches bis gelbliches Pulver.

Lösungsmittel: Klare, farblose bis leicht gelbe oder leicht braune Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ war und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analogon unzureichend kontrolliert sind.

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist.

Die Stärke mit 60 mg Pasireotid ist nur zur Behandlung der Akromegalie anzuwenden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Akromegalie

Die empfohlene Anfangsdosierung bei der Behandlung der Akromegalie beträgt 40 mg Pasireotid alle 4 Wochen.

Bei Patienten, bei denen nach dreimonatiger Behandlung mit Signifor mit 40 mg die Wachstumshormon(GH)- und insulinähnlichen Wachstumsfaktoren(IGF, *insulin-like growth factor*)-1-Plasmaspiegel nicht vollständig kontrolliert sind, kann die Dosis auf maximal 60 mg erhöht werden.

Zum Management von vermuteten Nebenwirkungen oder einer Überreaktion auf die Behandlung (IGF-1 < unteres Limit der Norm) kann eine vorübergehende Dosisreduktion von Signifor erforderlich sein. Die Dosis kann entweder vorübergehend oder dauerhaft reduziert werden.

Morbus Cushing

Die empfohlene Anfangsdosierung bei der Behandlung des Morbus Cushing beträgt 10 mg Pasireotid als tiefe intramuskuläre Injektion alle 4 Wochen.

Der Patient sollte nach dem ersten Behandlungsmonat und danach in regelmäßigen Abständen hinsichtlich des klinischen Ansprechens untersucht werden. Die Dosis kann je nach Ansprechen und Verträglichkeit alle 2 bis 4 Monate titriert werden. Die maximale Dosis von Signifor bei Morbus Cushing beträgt 40 mg alle 4 Wochen. Wenn kein klinisches Ansprechen zu beobachten ist, ist ein Abbruch der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Zum Management von vermuteten Nebenwirkungen oder einer Überreaktion auf die Behandlung (Kortisolspiegel < untere Grenze des Normbereichs) kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung bzw. eine Beendigung der Behandlung mit Signifor erforderlich sein.

Wechsel von der subkutanen zur intramuskulären Darreichungsform bei Morbus Cushing

Es gibt keine klinischen Daten über den Wechsel von der subkutanen zur intramuskulären Darreichungsform von Pasireotid. Sollte ein solcher Wechsel erforderlich sein, beträgt die empfohlene Dosierung für die Behandlung des Morbus Cushing 10 mg Pasireotid als tiefe intramuskuläre Injektion alle 4 Wochen. Der Patient sollte hinsichtlich des Ansprechens auf die Behandlung und die Verträglichkeit überwacht werden. Es können weitere Dosisanpassungen erforderlich sein.

Vergessene Dosis

Wenn eine Dosis Signifor vergessen wurde, ist die vergessene Injektion so bald wie möglich nachzuholen. Die nächste Anwendung sollte dann 4 Wochen nach dieser Gabe geplant werden, um das normale Schema von einer Dosis alle 4 Wochen zu gewährleisten.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die vorliegenden Daten zur Anwendung von Signifor bei Patienten über 65 Jahre sind begrenzt. Es liegen jedoch keine Hinweise darauf vor, dass bei diesen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Akromegalie: Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit Akromegalie und mittelgradig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) beträgt 20 mg alle 4 Wochen. Die höchste empfohlene Dosis für diese Patienten beträgt 40 mg alle 4 Wochen (siehe Abschnitt 5.2).

Morbus Cushing: Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit Morbus Cushing und mittelgradig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) beträgt 10 mg alle 4 Wochen. Die höchste empfohlene Dosis für diese Patienten beträgt 20 mg alle 4 Wochen (siehe Abschnitt 5.2).

Signifor darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Signifor bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Signifor wird als tiefe intramuskuläre Injektion von geschultem medizinischem Fachpersonal angewendet. Die Signifor Suspension darf erst unmittelbar vor der Anwendung zubereitet werden.

Die Injektionsstelle für die wiederholten intramuskulären Injektionen sollte zwischen dem linken und dem rechten Gesäßmuskel abgewechselt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh C).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Glucosestoffwechsel

Bei gesunden freiwilligen Probanden und Patienten, die mit Pasireotid behandelt wurden, wurden sehr oft Veränderungen des Blutzuckerspiegels berichtet. Hyperglykämien und, weniger häufig, Hypoglykämien wurden bei Patienten, die an klinischen Studien mit Pasireotid teilnahmen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die eine Hyperglykämie entwickelten, schien in der Regel eine antidiabetische Therapie anzusprechen. In den klinischen Studien mit Pasireotid kam es selten zu Dosisreduktionen oder zum Absetzen von Pasireotid aufgrund einer Hyperglykämie.

Die Entwicklung einer Hyperglykämie scheint mit der abnehmenden Sekretion von Insulin und von Inkretinhormonen (d.h. *glucagon-like peptide-1* [GLP-1] und *glucose-*

dependent insulinotropic polypeptide [GIP]) zusammenzuhängen.

Der glykämische Status (Nüchternblutzuckerspiegel/Hämoglobin A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) sollte vor Beginn der Behandlung mit Pasireotid ermittelt werden. Die Überwachung von FPG/HbA_{1c} sollte während der Behandlung entsprechend anerkannter Richtlinien durchgeführt werden. Eine Selbstmessung der Blutglucose und/oder eine Bestimmung des Nüchternblutzuckerspiegels (FPG) sollte während der ersten drei Behandlungsmonate wöchentlich und danach entsprechend der klinischen Situation sowie während der ersten vier bis sechs Wochen nach jeder Dosiserhöhung durchgeführt werden. Zusätzlich sollte FPG noch 4 Wochen lang und HbA_{1c} noch 3 Monate lang nach der Behandlung überwacht werden.

Wenn bei einem mit Signifor behandelten Patienten eine Hyperglykämie auftritt, wird die Einleitung oder Anpassung einer antidiabetischen Therapie entsprechend der anerkannten Therapieempfehlungen zur Behandlung einer Hyperglykämie empfohlen. Persistiert eine unkontrollierte Hyperglykämie trotz angemessener Behandlung, muss die angewendete Dosis Signifor reduziert oder die Behandlung mit Signifor beendet werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit und ohne Diabetes-Vorgeschichte wurden Post-Marketing-Fälle von Ketoazidose unter Signifor berichtet. Unabhängig von einer Diabetes-Vorgeschichte sollten Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer schweren metabolischen Azidose auf eine Ketoazidose untersucht werden.

Bei Patienten mit schlecht kontrollierten Blutzuckerwerten (definiert durch HbA_{1c}-Werte > 8 % bei antidiabetischer Behandlung) sollte das Management und die Überwachung des Diabetes vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung mit Pasireotid intensiviert werden.

Leberfunktionstests

Leichte, vorübergehende Erhöhungen der Aminotransferasen werden häufig bei Patienten unter Pasireotid beobachtet. Seltene Fälle einer gleichzeitigen Erhöhung der ALAT (Alaninaminotransferase) auf Werte größer als das 3-Fache des oberen Normbereichs (*upper limit of normal*, ULN) und von Bilirubin auf größer 2 × ULN wurden ebenfalls beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung der Leberfunktion wird vor Beginn der intramuskulären Anwendung von Pasireotid und nach den ersten zwei bis drei Behandlungswochen, anschließend monatlich über drei Monate der Behandlung empfohlen. Danach sollten die Leberwerte wie klinisch angemessen kontrolliert werden.

Patienten, die erhöhte Transaminasenwerte entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden, bis die Werte wieder auf die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn zurückgegangen sind. Die Behandlung mit Pasireotid ist zu beenden, wenn der Patient eine Gelbsucht oder andere Anzeichen für eine klinisch signifikante Leberfunktionsstörung entwickelt, im Falle einer dauerhaft erhöhten ASAT (Aspartataminotransferase) oder ALAT

auf 5 × ULN oder größer oder wenn eine ALAT- oder ASAT-Erhöhung auf größer 3 × ULN gleichzeitig mit einer Bilirubinerhöhung auf größer 2 × ULN einhergeht. Nach Beendigung der Behandlung mit Pasireotid sollten die Patienten bis zur Wiederherstellung überwacht werden. Die Behandlung sollte nicht erneut aufgenommen werden, wenn die abnormen Leberwerte mit Pasireotid in Zusammenhang gebracht werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Pasireotid wurde über Bradykardie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine sorgfältige Überwachung von Patienten wird empfohlen, die an einer Herzkrankheit leiden und/oder Risikofaktoren für Bradykardie haben, wie z. B. in der Anamnese klinisch relevante Bradykardie oder akuter Myokardinfarkt, hochgradiger Herzblock, kongestive Herzstauungsinsuffizienz (NYHA Klasse III oder IV), instabile Angina pectoris, anhaltende ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern. Es kann notwendig sein, die Dosierung bestimmter Arzneimittel anzupassen, z. B. Betablocker, Calciumkanalblocker oder Arzneimittel, die den Elektrolythaushalt kontrollieren (siehe auch Abschnitt 4.5).

In zwei Studien mit gesunden Freiwilligen verlängerte die subkutane Darreichungsform von Pasireotid das QT-Intervall im EKG. Die klinische Relevanz dieser Verlängerung ist nicht bekannt. In den klinischen Phase-III-Studien an Akromegalie-Patienten wurden keine klinisch relevanten Unterschiede im Auftreten von QT-Verlängerungen zwischen Pasireotid zur intramuskulären Anwendung und den als Vergleichssubstanz untersuchten Somatostatin-Analoga festgestellt. Alle QT-bezogenen Ereignisse waren vorübergehend und klangen ohne therapeutische Intervention ab.

Episoden von Torsade de pointes wurden in keiner klinischen Pasireotid-Studie beobachtet.

Pasireotid ist bei Patienten, bei denen ein signifikantes Risiko für eine QT-Verlängerung besteht, mit Vorsicht und bei sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden, z. B. bei Patienten:

- mit kongenitalem QT-Verlängerungssyndrom;
- mit unkontrollierter oder signifikanter Herzkrankheit, einschließlich frischem Myokardinfarkt, kongestiver Herzinsuffizienz, instabiler Angina pectoris oder klinisch bedeutsamer Bradykardie;
- die Antiarrhythmika oder andere Substanzen einnehmen, die bekanntermaßen zu einer QT-Verlängerung führen (siehe Abschnitt 4.5);
- mit Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie.

Ein Ausgangs-EKG vor Einleitung der Behandlung mit Signifor wird empfohlen. Eine Überwachung im Hinblick auf eine Auswirkung auf das QTc-Intervall 21 Tage nach Behandlungsbeginn und danach, wenn klinisch indiziert, ist ratsam. Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie müssen vor Behandlung mit Signifor behoben werden und sollten während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

Hypokortisolismus

Die Unterdrückung der ACTH(adrenokortikotropes-Hormon)-Sekretion kann bei mit Signifor behandelten Patienten zu Hypokortisolismus führen. Es ist daher erforderlich, die Patienten auf Anzeichen und Symptome, die mit einem Hypokortisolismus einhergehen (z. B. Schwäche, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Hyperkalämie, Hyponatriämie, Hypoglykämie), hinzuweisen und entsprechend zu überwachen. Im Falle eines nachgewiesenen Hypokortisolismus kann eine vorübergehende Ersatztherapie mit einem exogenen Steroid (Glukokortikoid) und/oder eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Signifor-Therapie erforderlich sein. Akute Abfälle der Kortisolkonzentrationen können mit einer Verringerung der Leukozytenzahl einhergehen.

Gallenblase und damit in Beziehung stehende Ereignisse

Cholelithiasis (Gallensteine) ist eine bekannte, mit der Anwendung von Somatostatin-Analoga verbundene Nebenwirkung und wurde häufig in klinischen Studien mit Pasireotid berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten unter Signifor gab es Post-Marketing-Fälle von Entzündungen der Gallenwege, die in der Mehrheit der Fälle als eine Komplikation von Gallensteinen eingeordnet wurden. Es wird daher zu einer Ultraschalluntersuchung der Gallenblase vor der Signifor-Behandlung und während der Behandlung in Abständen von 6 bis 12 Monaten geraten. Gallensteine bei mit Signifor behandelten Patienten sind weitgehend asymptomatisch. Symptomatische Steine sind entsprechend der üblichen klinischen Praxis zu behandeln.

Hypophysenhormone

Da die pharmakologische Wirkung von Pasireotid diejenige von Somatostatin imitiert, kann die Hemmung weiterer Hypophysenhormone außer GH und/oder IGF-1 bei Patienten mit Akromegalie und ACTH/Kortisol bei Patienten mit Morbus Cushing nicht ausgeschlossen werden. Eine Überwachung der Hypophysenfunktion (z. B. TSH/freies T₄) vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Signifor ist daher in Erwägung zu ziehen, wenn klinisch angemessen.

Wirkung auf die weibliche Fertilität

Die therapeutische Wirkung einer Reduktion der Wachstumshormon(GH)-Spiegel und einer Normalisierung der Konzentration des insulinähnlichen Wachstumsfaktors (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1) bei Frauen mit Akromegalie und einer Reduktion oder Normalisierung des Kortisolspiegels bei Frauen mit Morbus Cushing könnte möglicherweise eine Wiederherstellung der Fertilität bewirken. Patientinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit Signifor gegebenenfalls eine geeignete Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Gerinnungsstörungen

Patienten mit signifikant erhöhter Prothrombinzeit (PT) und partieller Thromboplastinzeit (PTT) sowie Patienten unter Antikoagulantien vom Cumarin- oder Heparintyp wa-

ren von klinischen Studien mit Pasireotid ausgeschlossen, da die Sicherheit einer Kombination mit solchen Antikoagulantien nicht erwiesen ist. Falls die gleichzeitige Anwendung von Signifor zur intramuskulären Anwendung mit Antikoagulantien vom Cumarin- oder Heparintyp unvermeidbar ist, sollten die Patienten regelmäßig auf Veränderungen der Gerinnungsparameter (PT und PTT) überwacht und die Dosis der Antikoagulantien entsprechend angepasst werden.

Nierenfunktionsstörung

Aufgrund der Zunahme der Exposition gegenüber dem ungebundenen Wirkstoff sollte Signifor bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder mit terminalen Nierenversagen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zu erwartende pharmakokinetische Interaktionen aufgrund der Wirkungen von Pasireotid

Der Einfluss des P-gp-Inhibitors Verapamil auf die Pharmakokinetik von subkutan gegebenem Pasireotid wurde in einer Wechselwirkungsstudie bei gesunden Freiwilligen untersucht. Es wurde keine Änderung der Pharmakokinetik (Rate oder Ausmaß der Exposition) von Pasireotid beobachtet.

Zu erwartende pharmakokinetische Interaktionen mit Auswirkungen auf andere Arzneimittel

Pasireotid könnte die relative Bioverfügbarkeit von Ciclosporin verringern. Bei gleichzeitiger Anwendung von Pasireotid und Ciclosporin kann eine Anpassung der Ciclosporin-Dosis erforderlich sein, um therapeutische Spiegel aufrechtzuerhalten.

Zu erwartende pharmakodynamische Interaktionen

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Pasireotid sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern, wie Klasse-Ia-Antiarhythmika (z. B. Chinidin, Procainamid, Disopyramid), Klasse-III-Antiarhythmika (z. B. Amiodaron, Dronedaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), bestimmte Antibiotika (Erythromycin intravenös, Pentamidin zur Injektion, Clarithromycin, Moxifloxacin), bestimmte Psychopharmaka (z. B. Chlorpromazin, Thioridazin, Fluphenazin, Pimozid, Haloperidol, Tiaprid, Amisulprid, Sertindol, Methadon), bestimmte Antihistamine (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin), Arzneimittel gegen Malaria (z. B. Chloroquin, Halofantrin, Lumefantrin), bestimmte Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (Ketoconazol, außer in Shampoos) (siehe auch Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die Bradykardien auslösen können

Eine klinische Überwachung der Herzfrequenz, vor allem zu Behandlungsbeginn,

wird bei Patienten empfohlen, die Pasireotid zusammen mit Arzneimitteln erhalten, die Bradykardien auslösen können, wie Beta-Blocker (z. B. Metoprolol, Carteolol, Propranolol, Sotalol), Acetylcholinesterase-Inhibitoren (z. B. Rivastigmin, Physostigmin), bestimmte Calciumkanalblocker (z. B. Verapamil, Diltiazem, Bepridil), bestimmte Antiarrhythmika (siehe auch Abschnitt 4.4).

Insulin und Arzneimittel gegen Diabetes

Eine Dosisanpassung (Verringerung oder Erhöhung) von Insulin oder Arzneimitteln gegen Diabetes (z. B. Metformin, Liraglutid, Vildagliptin, Nateglinid) könnte erforderlich sein, wenn diese gleichzeitig mit Pasireotid gegeben werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pasireotid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien, in denen Pasireotid subkutan gegeben wurde, haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Pasireotid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pasireotid in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden Daten zeigten bei Ratten, denen Pasireotid subkutan gegeben wurde, dass Pasireotid in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Das Stillen soll während der Behandlung mit Signifor unterbrochen werden.

Fertilität

Studien mit Ratten, denen Pasireotid subkutan gegeben wurde, haben Auswirkungen auf weibliche Reproduktionsparameter gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Signifor kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, vorsichtig zu sein, wenn sie fahren oder Maschinen bedienen, falls während der Behandlung mit Signifor Müdigkeit, Schwindel oder Kopfschmerzen auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil für Pasireotid zur intramuskulären Anwendung stimmt mit dem der Klasse der Somatostatin-Analoga überein, mit Ausnahme der bei intramuskulärer Anwendung von Pasireotid beobachteten höhergradigen und häufiger auftretenden Hyperglykämie. Das Sicherheitsprofil von Pasireotid zur intramuskulären Anwendung war zwischen den Anwendungsgebieten Akromegalie und Morbus Cushing weitgehend vergleichbar.

Akromegalie

Bei Akromegalie erfolgte die Beurteilung der Sicherheit anhand von 491 Patienten, die im Rahmen von Studien der Phase I, II und III Pasireotid erhielten (419 Patienten erhielten Pasireotid zur intramuskulären Anwendung und 72 Patienten erhielten Pasireotid zur subkutanen Anwendung). Die häufigsten Nebenwirkungen (Häufigkeit $\geq 1/10$) in den gepoolten Sicherheitsdaten aus den Phase-III-Studien C2305 und C2402 waren (in absteigender Reihenfolge): Diarrhö (am häufigsten in Studie C2305), Cholelithiasis, Hyperglykämie (am häufigsten in Studie C2402) und Diabetes mellitus. Nebenwirkungen nach Grad 3 und 4 entsprechend der „common toxicity criteria“ (CTC) standen meist mit einer Hyperglykämie in Zusammenhang.

Morbus Cushing

Bei Morbus Cushing erfolgte die Beurteilung der Sicherheit der intramuskulären Darreichungsform anhand von 150 Patienten, die in der Phase-III-Studie G2304 Pasireotid erhielten (mediane Expositionsdauer: 57 Wochen). Nach Randomisierung im Verhältnis 1:1 erhielten die Patienten eine Anfangsdosis von entweder 10 mg oder 30 mg Pasireotid mit der Möglichkeit einer Auftitration auf eine maximale Dosis von 40 mg alle 28 Tage. Die häufigsten Nebenwirkungen (Häufigkeit $\geq 1/10$) in der Phase-III-Studie G2304 waren Hyperglykämie, Diarrhö, Cholelithiasis und Diabetes mellitus. Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen waren bei der höheren Anfangsdosis von 30 mg tendenziell größer, dies war aber nicht bei allen Nebenwirkungen der Fall.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 1 auf Seite 4 aufgeführten Nebenwirkungen umfassen Ereignisse, die in den pivotalen Studien mit der intramuskulären Darreichungsform bei Patienten mit Akromegalie und Patienten mit Morbus Cushing berichtet wurden. Die Nebenwirkungen sind gemäß dem MedDRA-Organklassensystem aufgeführt. Innerhalb einer jeden Organklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit geordnet. Innerhalb der Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gelistet. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Störungen des Glucosestoffwechsels Akromegalie

Bei Patienten mit Akromegalie war ein erhöhter Nüchternblutzuckerspiegel die am häufigsten berichtete Abweichung eines Laborwerts mit Schweregrad 3/4 in den beiden Phase-III-Studien. In Studie C2305 traten erhöhte Nüchternblutzuckerwerte (FPG) vom Schweregrad 3 bei 9,7 % bzw. 0,6 % und vom Schweregrad 4 bei 0,6 % bzw. 0 % der mit Pasireotid zur intramuskulären Anwendung bzw. mit Octreotid zur intramuskulären Anwendung behandelten Akromegalie-Patienten auf. In Studie C2402 traten erhöhte Nüchternblutzuckerwerte vom Schwere-

Tabelle 1 Nebenwirkungen nach Vorzugsbezeichnung bei intramuskulärer Anwendung von Pasireotid

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie		
Endokrine Erkrankungen		Nebenniereninsuffizienz*		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie, Diabetes mellitus	Diabetes mellitus Typ 2, verminderte Glucosetoleranz, verminderter Appetit		Diabetische Ketoazidose
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel		
Herzerkrankungen		Sinusbradykardie*, QT-Verlängerung		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Bauchschmerzen*	Aufgeblähter Bauch, Erbrechen		
Leber- und Gallenerkrankungen	Cholelithiasis	Cholezystitis*, Cholestase		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie, Pruritus		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung*	Reaktionen an der Injektionsstelle*		
Untersuchungen		Glykosyliertes Hämoglobin erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Blutzucker erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Lipase erhöht	Amylase erhöht, Prothrombinzeit verlängert	

* Zusammengefasste Begriffe: Nebenniereninsuffizienz beinhaltet Nebenniereninsuffizienz und Kortisol im Blut erniedrigt. Sinusbradykardie beinhaltet Bradykardie und Sinusbradykardie. Bauchschmerzen beinhaltet Abdominalschmerz und Oberbauchschmerz. Reaktionen an der Injektionsstelle beinhaltet Schmerzen an der Injektionsstelle, Knötchen an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, blauer Fleck an der Injektionsstelle, juckende Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle und Schwellung an der Injektionsstelle. Cholezystitis beinhaltet akute Cholezystitis und chronische Cholezystitis. Erschöpfung beinhaltet Erschöpfung und Asthenie.

grad 3 bei 14,3% bzw. 17,7% der mit 40 bzw. 60 mg Pasireotid zur intramuskulären Anwendung behandelten Akromegalie-Patienten auf und bei keinem Patienten in der aktiven Kontrollgruppe. Zwei Fälle von hyperglykämischen Notfällen (diabetische Ketoazidose und diabetisches hyperglykämisches Koma) wurden bei nicht vorbehandelten Patienten nach einer Dosiserhöhung von Pasireotid auf 60 mg berichtet. Ein Patient hatte eine unbehandelte Hyperglykämie und $HbA_{1c} > 8\%$ vor der Behandlung mit Pasireotid und der andere Patient eine unbehandelte Hyperglykämie mit einem Nüchternblutzuckerwert von 359 mg/dl. In beiden Studien wurden die maximalen mittleren FPG- und HbA_{1c} -Spiegel innerhalb der ersten drei Monate der Behandlung mit Pasireotid zur intramuskulären Anwendung erreicht. Bei nicht vorbehandelten Patienten (Studie C2305) war der mittlere absolute Anstieg der FPG- und HbA_{1c} -Werte zu den meisten Zeitpunkten für alle mit Pasireotid zur intramuskulären Anwendung behandelten Patienten (unabhängig von den Ausgangswerten) vergleichbar.

In den zwei pivotalen Studien an Akromegalie-Patienten waren Schweregrad und Häufigkeit einer Hyperglykämie unter Signifor zur intramuskulären Anwendung höher als in der aktiven Kontrollgruppe (Octreotid intramuskulär oder Lanreotid als tief subkutane Injektion). In einer gepoolten Analyse der beiden pivotalen Studien betrug die Gesamtinzidenz der Hyperglykämie-bedingten Nebenwirkungen für Signifor zur intramuskulären Anwen-

dung 58,6% (alle Schweregrade) und 9,9% (CTC-Grad 3 und 4) im Vergleich zu 18,0% (alle Schweregrade) und 1,1% (CTC-Grad 3 und 4) für die aktive Kontrollgruppe. In der pivotalen Studie an Patienten, die mit einem anderen Somatostatin-Analogen unzureichend kontrolliert waren, betrug der Anteil der nicht mit Antidiabetika vorbehandelten Patienten, bei denen während der Studie eine antidiabetische Therapie begonnen werden musste, in den Gruppen mit Signifor 40 mg bzw. 60 mg 17,5% bzw. 16,1% gegenüber 1,5% in der aktiven Kontrollgruppe. In der pivotalen Studie an Patienten, die zuvor keine medikamentöse Behandlung erhalten hatten, war der Anteil der Patienten, bei denen während der Studie eine antidiabetische Therapie begonnen werden musste, in der Signifor-Gruppe 36% gegenüber 4,4% in der aktiven Kontrollgruppe.

Morbus Cushing

Bei Patienten mit Morbus Cushing war ein erhöhter FPG-Spiegel die am häufigsten berichtete Abweichung eines Laborwerts mit CTC-Schweregrad 3 (14,7% der Patienten) in der Phase-III-Studie G2304. Fälle vom Schweregrad 4 wurden nicht berichtet. Die Zunahme des mittleren HbA_{1c} war bei zu Studienbeginn normoglykämischen Patienten weniger ausgeprägt als bei Patienten mit Prädiabetes oder Diabetes. Der mittlere FPG-Spiegel stieg häufig im ersten Behandlungsmonat an, um in den folgenden Monaten wieder abzunehmen und sich zu stabilisieren. Die Anstiege der FPG- und HbA_{1c} -Werte waren dosisabhängig, und die Werte

verringerten sich im Allgemeinen nach dem Absetzen von Pasireotid zur intramuskulären Anwendung, blieben aber über dem Ausgangswert. Die Gesamt-Inzidenz an mit Hyperglykämie assoziierten Nebenwirkungen betrug 75,3% (alle Schweregrade) sowie 22,7% (Schweregrad 3 nach CTC). Die Nebenwirkungen Hyperglykämie und Diabetes mellitus führten bei 3 (2,0%) bzw. 4 (2,7%) Patienten zum Ausscheiden aus der Studie.

Der Anstieg der unter Pasireotid zur intramuskulären Anwendung beobachteten FPG- und HbA_{1c} -Werte war nach dem Absetzen der Behandlung reversibel.

Bei Patienten, die mit Signifor behandelt werden, wird die Kontrolle des Blutzuckerspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für Signifor wurden häufig gastrointestinale Störungen berichtet. Diese Ereignisse waren in der Regel von geringem Schweregrad, erforderten keine Intervention und besserten sich während der Fortsetzung der Behandlung. Bei Patienten mit Akromegalie waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei unzureichend kontrollierten Patienten weniger häufig als bei nicht vorbehandelten Patienten.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den Phase-III-Studien waren Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle) meist vom Schweregrad 1 oder 2. Die Häufigkeit dieser Ereignisse war

in den ersten 3 Behandlungsmonaten am höchsten. Bei den Studien zur Akromegalie waren die Ereignisse bei den mit Pasireotid zur intramuskulären Anwendung und Octreotid zur intramuskulären Anwendung behandelten Patienten vergleichbar und bei unzureichend kontrollierten Patienten weniger häufig als bei nicht vorbehandelten Patienten.

QT-Verlängerung

In der Studie C2305 zur Akromegalie war der Anteil der Patienten mit erstmals auftretenden, deutlich verlängerten QT/QTc-Intervallen in den Gruppen mit Pasireotid zur intramuskulären Anwendung und Octreotid zur intramuskulären Anwendung bis zum Crossover bis auf wenige abweichende Werte vergleichbar. Bei 3 bzw. 2 Patienten in der Gruppe mit Pasireotid zur intramuskulären Anwendung bzw. Octreotid zur intramuskulären Anwendung trat ein QTcF-Wert > 480 ms auf und bei 2 bzw. einem Patienten in diesen Gruppen betrug die QTcF-Verlängerung gegenüber Baseline > 60 ms. In Studie C2402 war der einzige erwähnenswerte Ausreißer ein QTcF-Wert > 480 ms bei einem Patienten in der Gruppe mit 40 mg Pasireotid zur intramuskulären Anwendung. In der Morbus-Cushing-Studie G2304 wurde bei 2 Patienten ein QTcF-Wert > 480 ms berichtet. In keiner der pivotalen Studien wurde ein QTcF-Wert über 500 ms beobachtet.

Leberenzyme

Es wurde über vorübergehende Erhöhungen der Leberenzyme bei Anwendung von Somatostatin-Analoga berichtet. Diese wurden auch bei gesunden Probanden und Patienten beobachtet, die in klinischen Studien Pasireotid erhielten. Die Erhöhungen waren meist asymptomatisch, geringgradig und bildeten sich bei fortgesetzter Behandlung zurück. In einigen Fällen wurden unter der subkutanen Darreichungsform, jedoch nicht bei Patienten, welche mit Pasireotid zur intramuskulären Anwendung behandelt wurden, gleichzeitige Erhöhungen der ALAT auf größer 3 × ULN und von Bilirubin auf größer 2 × ULN beobachtet. Alle beschriebenen Fälle einer gleichzeitigen Erhöhung wurden innerhalb von 10 Tagen nach Beginn der Behandlung identifiziert. Die Patienten erholten sich ohne klinische Folgen, und die Ergebnisse der Leberfunktionstests kehrten nach Absetzen auf den Wert vor Behandlungsbeginn zurück.

Die Kontrolle der Leberenzyme vor und während der Behandlung mit Signifor wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4), wie jeweils klinisch angemessen.

Pankreasenzyme

Asymptomatische Erhöhungen der Lipase und der Amylase wurden bei Patienten beobachtet, die in klinischen Studien Pasireotid erhielten. Die Erhöhungen waren meist geringgradig und bildeten sich bei fortgesetzter Behandlung zurück. Pankreatitis ist wegen des Zusammenhangs zwischen Cholelithiasis und akuter Pankreatitis eine mögliche Nebenwirkung von Somatostatin-Analoga.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung wird, je nach klinischem Zustand des Patienten, die Einleitung einer geeigneten unterstützenden Behandlung bis zum Verschwinden der Symptome empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatostatin und Analoga, ATC-Code: H01CB05

Wirkmechanismus

Pasireotid, ein injizierbares Somatostatin-Analogon, ist ein Cyclohexapeptid. Wie die natürlichen Peptidhormone Somatostatin-14 und Somatostatin-28 (auch bekannt als *somatotropin release inhibiting factor* [SRIF]) und andere Somatostatin-Analoga entfaltet Pasireotid seine pharmakologische Wirkung über die Bindung an Somatostatin-Rezeptoren. Beim Menschen sind fünf Somatostatin-Rezeptor-Subtypen bekannt: *hsst1*, 2, 3, 4 und 5. Diese Rezeptor-Subtypen werden in verschiedenen Geweben unter normalen physiologischen Bedingungen gebildet. Somatostatin-Analoga binden unterschiedlich stark an *hsst*-Rezeptoren (siehe Tabelle 2). Pasireotid bindet mit hoher Affinität an vier der fünf *hsst*-Rezeptoren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Somatostatin-Rezeptoren werden in vielen Geweben exprimiert, besonders aber in neuroendokrinen Tumoren. Diese sezernieren übermäßig Hormone, einschließlich GH bei Akromegalie und ACTH bei Morbus Cushing.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass kortikotrope Tumorzellen von Morbus-Cushing-Patienten eine starke Expression von *hsst5* aufweisen, während die anderen Rezeptor-Subtypen entweder gar nicht oder in geringerer Konzentration exprimiert werden. Pasireotid bindet an vier der fünf *hsst*-

Rezeptoren, vor allem aber an *hsst5* der kortikotropen Zellen von ACTH-produzierenden Adenomen, und aktiviert diese, wodurch es zur Hemmung der ACTH-Sekretion kommt.

Pasireotid besitzt aufgrund seines breiten Somatostatinrezeptor-Bindungsprofils das Potenzial zur Stimulierung der *hsst2*- und *hsst5*-Rezeptor-Subtypen, die für die Hemmung der GH- und IGF-1-Sekretion relevant sind, und kann daher wirksam zur Behandlung der Akromegalie eingesetzt werden.

Glucosestoffwechsel

In einer randomisierten, doppelblinden mechanistischen Studie an gesunden Probanden war die Entwicklung einer Hyperglykämie unter Pasireotid zur subkutanen Anwendung in Dosen von 0,6 und 0,9 mg zweimal täglich mit einer signifikanten Abnahme der Sekretion von Insulin und von Inkretinhormonen (*glucagon-like peptide-1* [GLP-1] und glucoseabhängiges insulinotropes Polypeptid [GIP]) assoziiert. Die Insulinsensitivität wurde durch Pasireotid nicht beeinflusst.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Pasireotid zur intramuskulären Anwendung wurde in zwei multizentrischen Phase-III-Studien an Akromegalie-Patienten und in einer multizentrischen Phase-III-Studie an Morbus-Cushing-Patienten nachgewiesen.

Studie C2402 zur Akromegalie, unzureichend kontrollierte Patienten

Studie C2402 war eine multizentrische, randomisierte, dreiarmlige Parallelgruppenstudie der Phase III mit 40 mg und 60 mg Pasireotid zur intramuskulären Anwendung (doppelblind) versus 30 mg Octreotid zur intramuskulären Anwendung oder 120 mg Lanreotid zur tief subkutanen Injektion (offen) an Patienten mit unzureichend kontrollierter Akromegalie. Insgesamt wurden 198 Patienten randomisiert und erhielten entweder 40 mg Pasireotid zur intramuskulären Anwendung (n = 65), 60 mg Pasireotid zur intramuskulären Anwendung (n = 65) oder eine der Kontrollsubstanzen (n = 68). Es wurden 192 Patienten behandelt. Insgesamt beendeten 181 Patienten die Kernphase der Studie (24 Wochen).

Unzureichend kontrollierte Patienten in Studie C2402 sind Patienten, bei denen die mittleren GH-Konzentration bei einem 5-Punkte-Profil über einen Zeitraum von 2 Stunden > 2,5 µg/l und der geschlechts- und altersangepasste IGF-1-Wert > 1,3 × ULN beträgt. Die Patienten mussten vor der Randomisierung mindestens 6 Monate lang mit den indizierten Maximaldosen von Octreotid zur intramuskulären Anwendung

Tabelle 2 Bindungsaffinitäten von Somatostatin (SRIF-14), Pasireotid, Octreotid und Lanreotid an die fünf humanen Somatostatin-Rezeptor-Subtypen (*hsst1* – 5)

Substanz	<i>hsst1</i>	<i>hsst2</i>	<i>hsst3</i>	<i>hsst4</i>	<i>hsst5</i>
Somatostatin (SRIF-14)	0,93 ± 0,12	0,15 ± 0,02	0,56 ± 0,17	1,5 ± 0,4	0,29 ± 0,04
Pasireotid	9,3 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,5 ± 0,3	> 1.000	0,16 ± 0,01
Octreotid	280 ± 80	0,38 ± 0,08	7,1 ± 1,4	> 1.000	6,3 ± 1,0
Lanreotid	180 ± 20	0,54 ± 0,08	14 ± 9	230 ± 40	17 ± 5

Die Ergebnisse sind Mittelwerte ± Standardabweichung der IC₅₀-Werte in nmol/l.

(30 mg) oder Lanreotid zur tief subkutanen Injektion (120 mg) behandelt worden sein. Drei Viertel der Patienten waren zuvor mit Octreotid zur intramuskulären Anwendung und ein Viertel mit Lanreotid zur tief subkutanen Injektion behandelt worden. Nahezu die Hälfte der Patienten hatte zuvor zusätzlich eine medikamentöse Akromegalie-Behandlung (außer Somatostatin-Analoga) erhalten. Zwei Drittel aller Patienten hatten sich zuvor chirurgischen Eingriffen unterzogen. Der mittlere GH-Wert zur Baseline betrug in der Gruppe mit 40 mg, 60 mg bzw. in der aktiven Kontrollgruppe 17,6 µg/l, 12,1 µg/l bzw. 9,5 µg/l. Die mittleren IGF-1-Werte zur Baseline betrugen 2,6, 2,8 bzw. 2,9 × ULN.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Vergleich des Anteils an Patienten, bei denen mit 40 mg bzw. 60 mg Pasireotid zur intramuskulären Anwendung eine biochemische Kontrolle (definitionsgemäß mittlere GH-Spiegel < 2,5 µg/l und Normalisierung des geschlechts- und altersangepassten IGF-1-Werts) in Woche 24 erreicht wurde, mit der aktiven Kontrollgruppe, in der die Behandlung fortgesetzt wurde (Octreotid zur intramuskulären Anwendung 30 mg oder Lanreotid zur tief subkutanen Injektion 120 mg). Die Studie erreichte für beide Pasireotid-Dosen zur intramuskulären Anwendung den primären Wirksamkeitsendpunkt. Der Anteil der Patienten, bei denen nach 24 Wochen eine biochemische Kontrolle erreicht wurde, betrug für 40 mg bzw. 60 mg Pasireotid zur intramuskulären Anwendung 15,4 % (p-Wert = 0,0006) bzw. 20,0 % (p-Wert < 0,0001) gegenüber 0 % in der aktiven Kontrollgruppe (Tabelle 3).

Bei Patienten, die mit Pasireotid zur intramuskulären Anwendung behandelt wurden und eine Reduktion der GH- und IGF-1-Spiegel aufwiesen, traten diese Veränderungen innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate auf und wurden bis Woche 24 beibehalten.

Der Anteil der Patienten mit reduziertem oder unverändertem Hypophysentumor-Volumen in Woche 24 betrug in der Gruppe mit 40 mg bzw. 60 mg Pasireotid zur intramuskulären Anwendung 81,0 % bzw. 70,3 %, in der aktiven Kontrollgruppe waren es 50,0 %. Ferner wurde bei einem größeren Anteil der Patienten unter 40 mg bzw. 60 mg Pasireotid zur intramuskulären Anwendung (18,5 % bzw. 10,8 %) eine Reduktion des Tumor-

volumens um mindestens 25 % erreicht als in der aktiven Kontrollgruppe (1,5 %).

Die mit AcroQoL gemessene gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte statistisch signifikante Verbesserungen der Scores in den Kategorien „Physical“, „Psychological/Appearance“ sowie der Gesamtscores (60 mg-Gruppe) und des Sub-Scores in der Kategorie „Physical“ (40 mg-Gruppe) zwischen Baseline und Woche 24. Die Veränderungen in der Gruppe mit Octreotid zur intramuskulären Anwendung oder Lanreotid zur tief subkutanen Injektion waren statistisch nicht signifikant. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der bis Woche 24 beobachteten Verbesserung war ebenfalls statistisch nicht signifikant.

Studie C2305 zur Akromegalie, Patienten ohne medikamentöse Vorbehandlung

Eine multizentrische, randomisierte, verblindete Phase-III-Studie zur vergleichenden Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Pasireotid zur intramuskulären Anwendung und Octreotid zur intramuskulären Anwendung wurde an Patienten mit aktiver Akromegalie ohne medikamentöse Vorbehandlung durchgeführt. Insgesamt wurden 358 Patienten randomisiert und behandelt. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert und jeweils folgendermaßen stratifiziert: 1.) Patienten mit mindestens einem chirurgischen Eingriff an der Hypophyse, jedoch ohne medikamentöse Behandlung oder 2.) *De-novo-Patienten* mit einem in der MRT sichtbaren Hypophysenadenom, die einen chirurgischen Eingriff an der Hypophyse abgelehnt hatten oder bei denen ein solcher Eingriff kontraindiziert war.

Die beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der Baseline-Demographie und der Erkrankungsmerkmale gut ausgewogen. Der Anteil der Patienten ohne vorherige chirurgische Eingriffe an der Hypophyse (*de novo*) betrug 59,7 % in der Behandlungsgruppe mit Pasireotid zur intramuskulären Anwendung und 56 % in der Gruppe mit Octreotid zur intramuskulären Anwendung.

Die Anfangsdosis war 40 mg für Pasireotid zur intramuskulären Anwendung und 20 mg für Octreotid zur intramuskulären Anwendung. Eine Dosiserhöhung wegen unzureichender Wirksamkeit war nach Ermessen der Prüfarzte nach drei und sechs Behand-

lungsmonaten gestattet, wenn die biochemischen Parameter einen mittleren GH $\geq 2,5$ µg/l und/oder IGF-1 > ULN (alters- und geschlechtsspezifisch) aufwiesen. Die erlaubte Maximaldosis war 60 mg für Pasireotid zur intramuskulären Anwendung und 30 mg für Octreotid zur intramuskulären Anwendung.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des mittleren GH-Spiegels auf < 2,5 µg/l und einer IGF-1-Normalisierung innerhalb der (alters- und geschlechtsspezifischen) Normgrenzen in Monat 12. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde erreicht; der Prozentsatz der Patienten, bei denen eine biochemische Kontrolle erreicht wurde, betrug 31,3 % für Pasireotid zur intramuskulären Anwendung und 19,2 % für Octreotid zur intramuskulären Anwendung; dieses Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Pasireotid zur intramuskulären Anwendung (p-Wert = 0,007) (Tabelle 4 auf Seite 7).

Die biochemische Kontrolle wurde in einer frühen Studienphase (d. h. in Monat 3) von einem größeren Anteil der Patienten in der Gruppe mit Pasireotid zur intramuskulären Anwendung als in der Gruppe mit Octreotid zur intramuskulären Anwendung (30,1 % bzw. 21,4 %) erreicht und bei allen nachfolgenden Beurteilungen während der Kernphase aufrechterhalten.

In Monat 12 war die Reduktion des Tumorumfanges zwischen den Behandlungsgruppen und bei Patienten mit und ohne vorherige chirurgische Eingriffe an der Hypophyse vergleichbar. Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Tumorumfanges über 20 % in Monat 12 betrug 80,8 % für Pasireotid zur intramuskulären Anwendung und 77,4 % für Octreotid zur intramuskulären Anwendung.

Die mit AcroQoL gemessene gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte in beiden Behandlungsgruppen in Monat 12 statistisch signifikante Verbesserungen der Scores in den Kategorien „Physical“ und „Psychological/Appearance“ sowie der Gesamtscores. Die mittleren Verbesserungen im Vergleich zum Ausgangswert waren bei Pasireotid zur intramuskulären Anwendung größer als bei Octreotid zur intramuskulären Anwendung (keine statistische Signifikanz).

Tabelle 3 Wichtigste Ergebnisse in Woche 24 (Studie C2402)

	Signifor zur intramuskulären Anwendung 40 mg n = 65 n (%), p-Wert	Signifor zur intramuskulären Anwendung 60 mg n = 65 n (%), p-Wert	Aktive Kontrollgruppe n = 68 n (%)
GH < 2,5 µg/l und normalisierter IGF-1-Wert*	10 (15,4 %), p = 0,0006	13 (20,0 %), p < 0,0001	0 (0 %)
Normalisierung von IGF-1	16 (24,6 %), p < 0,0001	17 (26,2 %), p < 0,0001	0 (0 %)
GH < 2,5 µg/l	23 (35,4 %)	28 (43,1 %)	9 (13,2 %)

* Primärer Endpunkt (Patienten mit einem IGF-1-Wert < der Untergrenze des Normbereichs (*lower limit of normal*, LLN) wurden nicht als „Responder“ gewertet).

Tabelle 4 Wichtigste Ergebnisse in Monat 12 (Phase-III-Studie an Akromegalie-Patienten)

	Pasireotid zur intramuskulären Anwendung n (%) n = 176	Octreotid zur intramuskulären Anwendung n (%) n = 182	p-Wert
GH < 2,5 µg/l und normalisierter IGF-1-Wert*	31,3 %	19,2 %	p = 0,007
GH < 2,5 µg/l und IGF-1 ≤ULN	35,8 %	20,9 %	–
Normalisierter IGF-1-Wert	38,6 %	23,6 %	p = 0,002
GH < 2,5 µg/l	48,3 %	51,6 %	p = 0,536

* Primärer Endpunkt (Patienten mit einem IGF-1-Wert < der Untergrenze des Normbereichs (LLN) wurden nicht als „Responder“ gewertet).
ULN = Obergrenze des Normbereichs

Verlängerungsphase

Nach Beendigung der Kernphase konnten die Patienten, bei denen eine biochemische Kontrolle erreicht wurde oder die nach Einschätzung des Prüfarztes von der Behandlung profitierten, in der Verlängerungsphase weiter mit dem Prüfpräparat behandelt werden, für das sie zu Beginn randomisiert worden waren.

Während der Verlängerungsphase erhielten 74 Patienten weiterhin Pasireotid zur intramuskulären Anwendung und 46 Patienten Octreotid zur intramuskulären Anwendung. In Monat 25 hatten 48,6 % der Patienten (36/74) in der Gruppe mit Pasireotid zur intramuskulären Anwendung und 45,7 % (21/46) der Patienten in der Gruppe Octreotid zur intramuskulären Anwendung eine biochemische Kontrolle erreicht. Der Prozentsatz an Patienten mit mittleren GH-Werten < 2,5 µg/l und einer gleichzeitigen Normalisierung der IGF-1-Werte war in beiden Behandlungsgruppen ebenfalls ähnlich.

Während der Verlängerungsphase nahm das Tumolvolumen weiterhin ab.

Crossover-Phase

Nach Beendigung der Kernphase konnten Patienten, die nicht ausreichend auf ihre Initialtherapie angesprochen hatten, die Therapie wechseln. 81 Patienten wechselten von Octreotid zur intramuskulären Anwendung zu Pasireotid zur intramuskulären Anwendung und 38 Patienten wechselten von Pasireotid zur intramuskulären Anwendung zu Octreotid zur intramuskulären Anwendung.

Zwölf Monate nach dem Crossover betrug der Prozentsatz der Patienten, bei denen eine biochemische Kontrolle erreicht wurde, 17,3 % (14/81) für Pasireotid zur intramuskulären Anwendung und 0 % (0/38) für Octreotid zur intramuskulären Anwendung. Der Prozentsatz der Patienten, bei denen eine biochemische Kontrolle erreicht wurde (einschließlich der Patienten mit IGF-1 < LLN) betrug in der Gruppe mit Pasireotid zur intramuskulären Anwendung 25,9 % und in der Gruppe mit Octreotid zur intramuskulären Anwendung 0 %.

Eine weitere Abnahme des Tumolvolumens wurde in Monat 12 nach dem Crossover in beiden Behandlungsgruppen beobachtet. Bei den Patienten, die zu Pasireotid zur intramuskulären Anwendung wechselten, war das Ausmaß größer (–24,7 %) als bei

Patienten, die zu Octreotid zur intramuskulären Anwendung wechselten (–17,9 %).

Studie G2304 bei Morbus Cushing

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pasireotid zur intramuskulären Anwendung wurden in einer multizentrischen Phase-III-Studie über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten bei Patienten mit Morbus Cushing mit persistierender oder rezidivierender Krankheit oder bei neuerkrankten Patienten, bei denen ein chirurgischer Eingriff nicht indiziert war oder die einen solchen ablehnten, beurteilt. In diese Studie wurden Patienten mit einem mittleren Wert an freien Kortisol im Urin, der zum Zeitpunkt des Screenings zwischen dem 1,5- und 5-fachen der Obergrenze des Normalbereiches lag, eingeschlossen. In die Studie wurden 150 Patienten aufgenommen. Das mittlere Alter betrug 35,8 Jahre, die Mehrzahl der Patienten waren weiblich (78,8 %). Die meisten Patienten (82,0 %) hatten sich einer vorausgegangenen Hypophysenoperation unterzogen und der mittlere mUFC-Ausgangswert betrug 470 nmol/24h (ULN: 166,5 nmol/24h).

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten eine Anfangsdosis von entweder 10 mg oder 30 mg Pasireotid zur intramuskulären Anwendung alle 4 Wochen. Nach viermonatiger Behandlung wurde bei Patienten mit einem mUFC ≤ 1,5 × ULN die verblindete Behandlung in der randomisiert zugewiesenen Dosierung fortgesetzt. Bei Patienten mit einem mUFC > 1,5 × ULN

wurde die Dosis verblindet von 10 mg auf 30 mg oder von 30 mg auf 40 mg erhöht, sofern keine Bedenken bezüglich der Verträglichkeit bestanden. Weitere Dosisanpassungen (bis zu maximal 40 mg) waren in den Monaten 7 und 9 der Kernphase möglich. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten in jedem Arm, die unabhängig von vorausgehenden Dosiserhöhungen nach 7-monatiger Behandlung mittlere 24-Stunden-UFC-Spiegel ≤ ULN erreicht hatten. Sekundäre Endpunkte waren Veränderungen gegenüber Behandlungsbeginn in Bezug auf 24-Stunden-UFC, Plasma-ACTH, Serum-Kortisolspiegel und klinische Symptomatik des Morbus Cushing. Alle Analysen wurden auf der Basis der randomisierten Dosisgruppen durchgeführt.

Ergebnisse

Die Studie erreichte für beide Dosisgruppen das primäre Wirksamkeitsziel (Untergrenze des 95%-KI für die Ansprechrate in jedem Behandlungsarm > 15 %). Zum Monat 7 wurde ein Ansprechen in Bezug auf den mUFC bei 41,9 % bzw. 40,8 % der Patienten erreicht, die randomisiert eine Anfangsdosis von 10 mg bzw. 30 mg erhielten. Der Anteil der Patienten, die entweder einen mUFC ≤ ULN oder eine Reduktion des mUFC gegenüber Behandlungsbeginn um mindestens 50 % erreichten, war 50,0 % in der Dosisgruppe mit 10 mg und 56,6 % in der Dosisgruppe mit 30 mg (Tabelle 5).

Tabelle 5 Wichtigste Ergebnisse – Phase-III-Studie mit Morbus-Cushing-Patienten (intramuskuläre Darreichungsform)

	Pasireotid 10 mg N = 74	Pasireotid 30 mg N = 76
Prozent Patienten mit:		
mUFC ≤ ULN in Monat 7 (95%-KI)*	41,9 (30,5; 53,9)	40,8 (29,7; 52,7)
mUFC ≤ ULN und keine vorhergehende Dosiserhöhung in Monat 7 (95%-KI)	28,4 (18,5; 40,1)	31,6 (21,4; 43,3)
mUFC ≤ ULN oder ≥ 50 % Abnahme in Monat 7 gegenüber Behandlungsbeginn (95%-KI)	50,0 (38,1; 61,9)	56,6 (44,7; 67,9)
Mediane (min., max.) Veränderung des mUFC in Monat 7 gegenüber Behandlungsbeginn in %	–47,9 (–94,2; 651,1)	–48,5 (–99,7; 181,7)
Mediane (min., max.) Veränderung des mUFC in Monat 12 gegenüber Behandlungsbeginn in %	–52,5 (–96,9; 332,8)	–51,9 (–98,7; 422,3)

* Primärer Endpunkt unter Anwendung von LOCF (*last observation carried forward*)
mUFC: mittlerer Wert an freiem Kortisol im Urin; ULN: Obergrenze des Normbereichs; KI: Konfidenzintervall

In beiden Dosisgruppen führte Signifor nach einem Behandlungsmonat zu einer Senkung des mittleren UFC-Wertes, die im Zeitverlauf erhalten blieb. Eine Abnahme zeigte sich auch in der Gesamtveränderung der mittleren und medianen mUFC-Spiegel in den Monaten 7 und 12 gegenüber dem Behandlungsbeginn. In jeder Dosisgruppe wurde in den Monaten 7 und 12 auch eine Abnahme des Serum-Kortisolspiegels und des Plasma-ACTH-Spiegels beobachtet.

In beiden Dosisgruppen wurden in Monat 7 klinisch bedeutsame Abnahmen des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie des Körpergewichts beobachtet. Die Gesamtreduktionen bei diesen Parametern waren bei den Patienten, deren mUFC-Werte ein Ansprechen zeigten, tendenziell größer. Ähnliche Trends zeigten sich in Monat 12.

In Monat 7 zeigten die meisten Patienten entweder eine Verbesserung oder eine Stabilisierung der Symptome des Morbus Cushing wie zum Beispiel Hirsutismus, Striae, blaue Flecken und Muskelkraft. Die Gesichtsrötung verbesserte sich bei 43,5 % (47/108) der Patienten, und mehr als ein Drittel der Patienten wies eine Verbesserung hinsichtlich der supraklavikulären Fettpolster (34,3 %) und der dorsalen Fettpolster (34,6 %) auf. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in Monat 12 beobachtet.

Die Lebensqualität wurde anhand von krankheitsspezifischen Fragebogen zum Patientenbefinden (CushingQoL) und mittels allgemeiner Fragebogen zur Lebensqualität (SF-12v2 – Allgemeine Gesundheitsfragen) beurteilt. Verbesserungen wurden für beide Dosisgruppen im CushingQoL und im SF-12v2 für den mentalen Bereich (*mental component summary*, MCS), aber nicht für den physischen Bereich (*physical component summary*, PCS) des SF-12v2 berichtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Signifor eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Akromegalie und hypophysärem Riesenwuchs sowie bei hypophysärem Morbus Cushing, Überproduktion von ACTH in der Hypophyse und hypophysärem Hyperadrenokortizismus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pasireotid zur intramuskulären Anwendung ist zur verzögerten Freisetzung in Form von Mikrokapseln formuliert. Nach einer Einzelinjektion steigt die Plasmakonzentration von Pasireotid am Tag der Injektion zunächst rasch an und fällt dann zwischen Tag 2 und Tag 7 wieder ab, bevor die Konzentration langsam ansteigt und nach ungefähr 21 Tagen die Spitzenkonzentration erreicht hat. Über die nächsten Wochen kommt es zu einer langsamen Abnahme, die mit der terminalen Abbauphase der Polymermatrix der Darreichungsform einhergeht.

Resorption

Pasireotid zur intramuskulären Anwendung weist im Vergleich zu Pasireotid zur subku-

tanen Anwendung eine vollständige relative Bioverfügbarkeit auf. Es wurden keine Studien zur absoluten Bioverfügbarkeit von Pasireotid beim Menschen durchgeführt.

Verteilung

Bei gesunden Freiwilligen wird Pasireotid zur intramuskulären Anwendung weit verteilt und zeigt ein großes scheinbares Verteilungsvolumen ($V_z/F > 100$ Liter). Die Verteilung zwischen Blutzellen und Plasma ist konzentrationsunabhängig und zeigt, dass Pasireotid vor allem im Plasma vorhanden ist (91 %). Die Plasmaproteinbindung ist mäßig (88 %) und konzentrationsunabhängig.

Ausgehend von *In-vitro*-Daten scheint Pasireotid ein Substrat des Effluxtransporters P-gp (P-Glykoprotein) zu sein. Nach *In-vitro*-Daten ist Pasireotid kein Substrat des Effluxtransporters BCRP (*breast cancer resistance protein*) noch der Influxtransporter OCT1 (*organic cation transporter 1*) und OATP (*organic anion-transporting polypeptide*) 1B1, 1B3 oder 2B1. Bei therapeutischen Dosierungen ist Pasireotid auch kein Inhibitor von UGT1A1, OATP1B1 oder 1B3, OAT1 oder OAT3, OCT1 oder OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 und BSEP.

Biotransformation

Pasireotid ist äußerst stoffwechselstabil und *In-vitro*-Daten zeigen, dass Pasireotid weder Substrat, Inhibitor noch Induktor von CYP450 ist. Bei gesunden Freiwilligen wird Pasireotid vornehmlich in unveränderter Form in Plasma, Urin und Fäzes wiedergefunden.

Elimination

Pasireotid wird hauptsächlich über die hepatische Clearance (biliäre Exkretion) und zu einem kleinen Teil über die Nieren ausgeschieden. In einer ADME-Studie wurden beim Menschen $55,9 \pm 6,63$ % der radioaktiv markierten Dosis von subkutanem Pasireotid im Verlauf der ersten 10 Tage nach der Gabe wiedergefunden, und zwar $48,3 \pm 8,16$ % der Radioaktivität in den Fäzes und $7,63 \pm 2,03$ % im Urin.

Die scheinbare Clearance (CL/F) von Pasireotid zur intramuskulären Anwendung beträgt bei gesunden Probanden im Durchschnitt $4,5\text{--}8,5$ Liter/h. Auf Basis von populationspharmakokinetischen (PK) Analysen betrug die geschätzte CL/F ungefähr $4,8$ bis $6,5$ Liter/h für Patienten mit typischem Morbus Cushing und ungefähr $5,6$ bis $8,2$ Liter/h für Patienten mit typischer Akromegalie.

Linearität und Zeitabhängigkeit

Der pharmakokinetische Steady State für Pasireotid zur intramuskulären Anwendung wird nach drei Monaten erreicht. Nach mehreren monatlichen Gaben zeigt Pasireotid zur intramuskulären Anwendung Patienten in einem Dosisbereich von 10 mg bis 60 mg alle 4 Wochen eine etwa dosisproportionale pharmakokinetische Exposition.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien an Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die renale Clearance hat einen kleinen Anteil an der Elimination von Pasireotid beim Menschen. In einer klinischen Studie hatte die einmalige subkutane Gabe von 900 µg Pasireotid bei Probanden mit Nierenfunktionsstörungen (leicht, moderat oder schwer bzw. mit terminalem Nierenversagen (*end stage renal disease*, ESRD) keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtexposition von Pasireotid im Plasma. Die Exposition gegenüber ungebundenem Pasireotid im Plasma ($AUC_{inf,u}$) war bei Probanden mit Nierenfunktionsstörungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe erhöht (leicht: 33 %; moderat: 25 %, schwer: 99 %, ESRD: 143 %).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine klinischen Studien mit Pasireotid zur intramuskulären Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. In einer klinischen Studie an Patienten mit Leberinsuffizienz, denen eine Einzeldosis Pasireotid subkutan gegeben wurde, fand man statistisch signifikante Unterschiede bei Patienten mit mittel bis stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B und C). Bei Patienten mit mittleren und schweren Leberfunktionsstörungen war die AUC_{inf} um 60 % bzw. 79 % erhöht. C_{max} war um 67 % bzw. 69 % erhöht und CL/F um 37 % bzw. 44 % erniedrigt.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Das Lebensalter erwies sich in der populationspharmakokinetischen Analyse bei Patienten nicht als signifikante Kovariante.

Demographie

Populationspharmakokinetische Analysen von Pasireotid zur intramuskulären Anwendung lassen vermuten, dass die ethnische Herkunft keine Auswirkung auf die PK-Parameter hat. In der Studie mit Patienten ohne medikamentöse Vorbehandlung wurde eine geringe Korrelation zwischen PK-Exposition und Körpergewicht festgestellt, in der Studie mit unzureichend kontrollierten Patienten war dies nicht der Fall. Bei weiblichen Akromegalie-Patienten war die Exposition in den Studien mit Patienten ohne medikamentöse Vorbehandlung bzw. unzureichend kontrollierten Patienten um 32 % bzw. 51 % höher als bei männlichen Patienten; diese Unterschiede in der Exposition waren in Anbetracht der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten klinisch nicht relevant.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten zur Sicherheit aus Studien mit subkutan gegebenem Pasireotid keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Des Weiteren wurden mit Pasireotid zur intramuskulären Anwendung Studien zur Verträglichkeit und chronischen Toxizität durchgeführt. Die meisten Ergebnisse in Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe waren reversibel und durch die Pharmakologie von Pasireotid bedingt. Präklinische

Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die erheblich über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen, so dass die Relevanz für die klinische Anwendung als gering bewertet wird.

Subkutan gegebenes Pasireotid hatte keine Auswirkung auf die Fertilität männlicher Ratten. Wie aber die Pharmakologie von Pasireotid erwarten lässt, zeigten weibliche Ratten anomale Zyklen oder eine Azyklichkeit und eine verringerte Anzahl von Corpora lutea und Implantationen. Eine Embryotoxizität wurde bei Ratten und Kaninchen bei Dosen beobachtet, die auch für die Muttertiere toxisch waren. Ein teratogenes Potenzial wurde aber nicht festgestellt. In der prä- und postnatalen Studie bei Ratten hatte Pasireotid keinen Einfluss auf den Geburtsvorgang. Es verursachte aber eine leichte Retardierung in der Entwicklung bei der Ablösung der Ohrmuschel und ein verringertes Körpergewicht der Nachkommen.

Die verfügbaren Daten bei Tieren zeigten ein Ausscheiden von Pasireotid in die Milch.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Polyglactin (50–60:40–50)

Polyglactin (50:50)

Lösungsmittel

Carmellose-Natrium

Mannitol

Poloxamer (188)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver: Bräunliche Durchstechflasche (Glas) mit Gummistopfen (Chlorobutyl), die den Wirkstoff (Pasireotid) enthält.

Lösungsmittel: Farblose Fertigspritze (Glas) mit Schutzhülle und Kolbenstopfen (Chlorobutyl), die 2 ml Lösungsmittel enthält.

Einzelpackung (alle Stärken): Jede Einzelpackung enthält eine verblisterte Schale mit einem Injektionsset (mit einer Durchstechflasche und in einem getrennt versiegelten Bereich eine Fertigspritze, einen Durchstechflaschen-Adapter und eine Sicherheitsinjektionsnadel).

Bündelpackung (nur Stärken zu 40 mg und 60 mg): Jede Bündelpackung enthält drei Zwischenpackungen mit je einer verblisterten Schale mit einem Injektionsset (mit einer Durchstechflasche und in einem getrennt versiegelten Bereich eine Fertigspritze, einen Durchstechflaschen-Adapter und eine Sicherheitsinjektionsnadel).

ze, einen Durchstechflaschen-Adapter und eine Sicherheitsinjektionsnadel).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Stärken in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Rekonstitution von Signifor beinhaltet zwei kritische Schritte. **Bei Nichtbeachten der entsprechenden Anweisungen wird die Injektion möglicherweise nicht korrekt gegeben.**

- **Das Injektionsset muss Raumtemperatur haben.** Das Injektionsset aus dem Kühlschrank nehmen und vor der Rekonstitution mindestens 30 Minuten, aber nicht länger als 24 Stunden, bei Raumtemperatur stehen lassen.

- Nach Zusatz des Lösungsmittels **die Durchstechflasche leicht schwenken**, für mindestens 30 Sekunden, **bis sich eine gleichförmige Suspension gebildet hat.**

Inhalt des Injektionssets:

- a Eine Durchstechflasche mit Pulver
- b Eine Fertigspritze mit Lösungsmittel
- c Ein Durchstechflaschen-Adapter für die Rekonstitution des Arzneimittels
- d Eine Sicherheitsinjektionsnadel (20G x 1,5 Zoll)

Die nachfolgenden Anweisungen sind sorgfältig zu befolgen, um die ordnungsgemäße Rekonstitution von Signifor Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension vor der tiefen intramuskulären Injektion sicherzustellen.

Die Signifor-Suspension darf erst unmittelbar vor der Gabe hergestellt werden.

Signifor darf nur von geschultem medizinischem Fachpersonal gegeben werden.

Bei der Herstellung von Signifor zur tiefen intramuskulären Injektion befolgen Sie bitte folgende Anweisungen:

1. Das Signifor Injektionsset aus der Kühlagerung nehmen. **ACHTUNG: Es ist unbedingt erforderlich, dass das Injektionsset Raumtemperatur erreicht hat, bevor mit der Rekonstitution begonnen wird! Das Injektionsset vor der Rekonstitution mindestens 30 Minuten, aber nicht länger als 24 Stunden, bei Raumtemperatur stehen lassen.** Wenn das Injektionsset nicht innerhalb von 24 Stunden verwendet wird, kann es wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden.
2. Den Kunststoff-Schnappdeckel von der Durchstechflasche abnehmen und den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer reinigen.
3. Den Foliendeckel von der verblisterten Schale mit dem Durchstechflaschen-Adapter abziehen, aber den Adapter NICHT aus seiner Verpackung nehmen.
4. Die Verpackung mit dem Durchstechflaschen-Adapter festhaltend den Durchstechflaschen-Adapter auf die Durchstechflasche aufsetzen und ganz nach unten drücken, bis er mit einem hörbaren „Klick“ einrastet.

5. Die Verpackung senkrecht nach oben vom Durchstechflaschen-Adapter abziehen.
6. Die Kappe von der mit dem Lösungsmittel gefüllten Fertigspritze abziehen und die Spritze auf den Durchstechflaschen-Adapter **schauben**.
7. Den Kolben der Fertigspritze langsam ganz nach unten drücken, um das Lösungsmittel vollständig in die Durchstechflasche zu überführen.
8. **ACHTUNG:** Den Kolben nach unten gedrückt halten und die Durchstechflasche **mindestens 30 Sekunden leicht** schwenken, bis das Pulver vollständig suspendiert ist. **Falls das Pulver nicht vollständig suspendiert ist, die Durchstechflasche erneut 30 Sekunden lang leicht schwenken.**
9. Spritze und Durchstechflasche umdrehen, **langsam** den Kolben herausziehen und den gesamten Inhalt aus der Durchstechflasche in die Spritze aufziehen.
10. Die Spritze vom Durchstechflaschen-Adapter abschrauben.
11. Die Sicherheitsinjektionsnadel auf die Spritze schrauben.
12. Die Schutzhülle gerade von der Nadel abziehen. Zur Vermeidung einer Sedimentbildung kann die Spritze leicht geschwenkt werden, um die Gleichförmigkeit der Suspension zu erhalten. Die Spritze leicht antippen, um etwaige sichtbare Luftblasen zu entfernen und aus der Spritze zu drücken. Das rekonstituierte Signifor ist nun zur **sofortigen** Gabe bereit.
13. Signifor darf nur als tiefe intramuskuläre Injektion gegeben werden. Die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer reinigen. Die Nadel zur Gänze in einem 90-Grad-Winkel zur Hautoberfläche in den rechten oder linken M. gluteus einführen. Den Kolben langsam zurückziehen, um zu prüfen, ob ein Blutgefäß getroffen wurde (wenn ein Blutgefäß getroffen wurde, an einer anderen Stelle einstechen). Den Kolben langsam nach unten drücken, bis die Spritze leer ist. Die Nadel aus der Injektionsstelle zurückziehen und den Sicherheitschutz aktivieren.
14. Den Sicherheitsschutz über der Nadel auf eine der beiden folgenden Arten aktivieren:
 - entweder den klappbaren Teil des Sicherheitsschutzes auf eine feste Oberfläche drücken
 - oder das Scharnier mit dem Finger nach vorne schieben
 Ein hörbares „Klick“ bestätigt die korrekte Aktivierung. Die Spritze sofort in einem Spritzenbehälter entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Signifor 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur
Herstellung einer Injektionssuspension
EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur
Herstellung einer Injektionssuspension
EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur
Herstellung einer Injektionssuspension
EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur
Herstellung einer Injektionssuspension
EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur
Herstellung einer Injektionssuspension
EU/1/12/753/016-017

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. April 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung: 18. November 2016

10. STAND DER INFORMATION

08/2022

Ausführliche Informationen zu diesem
Arzneimittel sind auf den Internetseiten
der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt