

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 0,3 mg Injektionslösung
Signifor 0,6 mg Injektionslösung
Signifor 0,9 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Signifor 0,3 mg Injektionslösung
Eine Ampulle mit 1 ml enthält 0,3 mg Pasireotid (als Pasireotiddiaspartat).

Signifor 0,6 mg Injektionslösung
Eine Ampulle mit 1 ml enthält 0,6 mg Pasireotid (als Pasireotiddiaspartat).

Signifor 0,9 mg Injektionslösung
Eine Ampulle mit 1 ml enthält 0,9 mg Pasireotid (als Pasireotiddiaspartat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt 0,6 mg Pasireotid als subkutane Injektion zweimal täglich.

2 Monate nach Beginn der Behandlung mit Signifor sollte bei den Patienten der klinische Nutzen beurteilt werden. Patienten mit einer signifikanten Abnahme des freien Kortisols im Urin (*urinary free cortisol*, UFC), sollten so lange mit Signifor behandelt werden, wie der Nutzen anhält. Abhängig vom Ansprechen auf die Behandlung kann eine Dosiserhöhung auf 0,9 mg in Betracht gezogen werden, solange die Dosis von 0,6 mg vom Patienten gut vertragen wird. Bei Patienten, die nach 2 Monaten Behandlung noch nicht auf Signifor angesprochen haben, ist eine Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Zum Management von vermuteten Nebenwirkungen kann zu jedem Zeitpunkt der Therapie eine vorübergehende Dosisreduktion erforderlich sein. Eine stufenweise Dosisreduktion von Signifor um 0,3 mg zweimal täglich wird empfohlen.

Wenn eine Dosis Signifor vergessen wurde, sollte die nächste Injektion zur vorgegebenen Zeit erfolgen. Die Dosierung sollte nicht verdoppelt werden, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Wechsel von der intramuskulären zur subkutanen Darreichungsform

Es gibt keine klinischen Daten über den Wechsel von der intramuskulären zur subkutanen Darreichungsform von Pasireotid. Sollte ein solcher Wechsel erforderlich sein, wird empfohlen ein Intervall von mindestens 28 Tagen zwischen der letzten intra-

muskulären Injektion und der ersten subkutanen Injektion beizubehalten und die subkutanen Injektionen mit einer Dosierung von 0,6 mg Pasireotid zweimal täglich zu beginnen. Der Patient sollte hinsichtlich des Ansprechens auf die Behandlung und die Verträglichkeit überwacht werden. Es können weitere Dosisanpassungen erforderlich sein.

Besondere Bevölkerungsgruppen

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.

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. Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit moderat eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) beträgt zweimal täglich 0,3 mg (siehe Abschnitt 5.2). Die maximale empfohlene Dosis bei diesen Patienten ist 0,6 mg zweimal täglich. Signifor darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Art der Anwendung

Signifor wird durch subkutane Injektion vom Patienten selbst angewendet. Die Patienten müssen vom Arzt oder von medizinischem Fachpersonal in die subkutane Injektion von Signifor eingewiesen werden.

Die Verwendung derselben Injektionsstelle bei zwei aufeinanderfolgenden Injektionen wird nicht empfohlen. Stellen mit Anzeichen einer Entzündung oder Irritation sollten gemieden werden. Die bevorzugten Stellen für die subkutane Injektion sind der obere Teil der Oberschenkel und der Bauch (außer Nabel oder Taille).

Weitere Einzelheiten zur 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, Hypoglyk-

ämien wurden bei Patienten, die an klinischen Studien mit Pasireotid teilnahmen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Das Ausmaß der Hyperglykämie schien bei Patienten im prädiabetischen Zustand oder mit manifestem Diabetes mellitus stärker ausgeprägt zu sein. In der pivotalen Studie erhöhten sich die HbA_{1c}-Werte signifikant, stabilisierten sich, kehrten aber nicht auf den ursprünglichen Wert zurück (siehe Abschnitt 4.8). Mehr Studienabbrüche und eine höhere Rate an schweren unerwünschten Ereignissen wegen einer Hyperglykämie wurden bei Patienten, die mit einer Dosis von 0,9 mg zweimal täglich behandelt wurden, berichtet.

Die Entwicklung einer Hyperglykämie scheint mit der abnehmenden Sekretion von Insulin (besonders unmittelbar nach Dosis) und von Inkretinhormonen (d.h. *glucagon-like peptide-1* [GLP-1] und *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* [GIP]) zusammenzuhängen.

Der glykämische Status (Nüchternblutzuckerspiegel/Haemoglobin 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 2 bis 3 Behandlungsmonate wöchentlich und danach entsprechend der klinischen Situation sowie während der ersten 2 bis 4 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 anti-diabetischen 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 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 Norm-

bereichs (*upper limit of normal*, ULN) und von Bilirubin auf größer $2 \times$ ULN wurden ebenfalls beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung der Leberfunktion wird vor Beginn der Behandlung mit Pasireotid und nach einer, zwei, vier, acht und zwölf Wochen Behandlung empfohlen. Danach sollten die Leberwerte wie klinisch angemessen kontrolliert werden.

Bei Patienten, die erhöhte Transaminasenwerte entwickeln, sollte ein zweiter Leberfunktionstest durchgeführt werden, um den Befund zu bestätigen. Wenn der Befund bestätigt wird, sollte der Patient mit häufigen Leberfunktionstests 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 $5 \times$ ULN oder größer oder wenn eine ALAT- oder ASAT-Erhöhung auf größer $3 \times$ ULN gleichzeitig mit einer Bilirubinerhöhung auf größer $2 \times$ ULN einhergeht. Nach Beendigung der Behandlung mit Pasireotid sollten die Patienten bis zur Wiederherstellung überwacht werden. Die Behandlung sollte nicht erneut aufgenommen 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 Pasireotid das QT-Intervall im EKG. Die klinische Bedeutung dieser Verlängerung ist nicht bekannt.

In klinischen Studien mit Morbus-Cushing-Patienten beobachtete man bei zwei von 201 Patienten QTcF-Werte von >500 ms. Es handelte sich um sporadische, einmalige Episoden ohne klinische Konsequenzen. Torsade-de-Pointes-Episoden wurden weder in diesen Studien noch in klinischen Studien mit anderen Patientenpopulationen 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.

Eine Überwachung im Hinblick auf eine Auswirkung auf das QTc-Intervall ist ratsam. Eine Elektrokardiographie ist vor Beginn der Behandlung mit Signifor, eine Woche nach Behandlungsbeginn und danach, wenn klinisch indiziert, durchzuführen. Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie müssen vor Behandlung mit Signifor behoben werden und sollten während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

Hypokortisolismus

Die Behandlung mit Signifor führt zu einer raschen Unterdrückung der ACTH(adrenokortikotropes Hormon)-Sekretion bei Patienten mit Morbus Cushing. Eine rasche, vollständige oder fast vollständige Unterdrückung von ACTH kann zu einer Abnahme der Konzentration des zirkulierenden Kortisols und potenziell zu einem vorübergehenden Hypokortisolismus/Hypoadrenalismus 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.

Gallenblase und damit in Beziehung stehende Ereignisse

Cholelithiasis (Gallensteine) ist eine bekannte, mit der langfristigen 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 ACTH nicht ausgeschlossen werden. Eine Überwachung der Hypophysenfunktion (z. B. TSH/freies T_4 , GH/IGF-1) vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Signifor ist daher in Erwägung zu ziehen, wenn klinisch angemessen.

Wirkung auf die weibliche Fertilität

Der therapeutische Nutzen einer Reduktion oder Normalisierung des Kortisolspiegels bei Frauen mit Morbus Cushing kann eventuell zu einer Wiederherstellung der Fertilität führen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Signifor eine angemessene Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

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 verabreichtem 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-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Procainamid, Disopyramid), Klasse-III-Antiarrhythmika (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, Serindol, 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 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, dass Pasireotid in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Das Stillen soll während der Behandlung mit Signifor unterbrochen werden.

Fertilität

Studien mit Ratten 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

Insgesamt erhielten 201 Morbus-Cushing-Patienten Signifor in Studien der Phasen II und III. Das Sicherheitsprofil für Signifor stimmte mit dem der Klasse der Somatostatin-Analoga überein, mit Ausnahme des Auftretens von Hypokortisolismus und dem Grad der Hyperglykämie.

Die nachfolgenden Daten beschreiben das Ergebnis der Behandlung von 162 Morbus-Cushing-Patienten mit Signifor in der Phase-III-Studie. Bei Studienbeginn erhielten die Patienten nach Randomisierung entweder eine Dosis von 0,6 mg oder 0,9 mg Signifor zweimal täglich. Die Patienten waren im Mittel ungefähr 40 Jahre alt und die Mehrzahl (77,8%) war weiblich. Die meisten

(83,3%) Patienten litten an persistierendem oder rezidivierendem Morbus Cushing. In beiden Behandlungsgruppen hatten nur wenige ($\leq 5\%$) zuvor eine Hypophysenbestrahlung erhalten. Die mediane Behandlungsdauer mit dem Arzneimittel bis zur primären Analyse der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit betrug 10,37 Monate (0,03–37,8). 66,0% der Patienten wurden über mindestens 6 Monate behandelt.

Nebenwirkungen mit Schweregrad 1 oder 2 wurden bei 57,4% der Patienten berichtet. Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 wurden bei 35,8% und mit Schweregrad 4 bei 2,5% der Patienten berichtet. Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4 standen meist in Zusammenhang mit einer Hyperglykämie. Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz $\geq 10\%$) waren Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen, Cholelithiasis, Reaktionen an der Injektionsstelle, Hyperglykämie, Diabetes mellitus, Erschöpfung und ein Anstieg des glykosylierten Hämoglobins.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bis zum Stichtag der Analyse berichtet wurden, sind in Tabelle 1 aufgeführt. 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).

Tabelle 1 Nebenwirkungen während der Phase-III-Studie und aus Post-Marketing-Erfahrungen mit Morbus-Cushing-Patienten

| Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Nicht bekannt |
|---|---|--|--------------|-------------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | Anämie | |
| Endokrine Erkrankungen | | Nebenniereninsuffizienz | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Hyperglykämie, Diabetes mellitus | Verminderter Appetit, Diabetes mellitus Typ 2, verminderte Glucosetoleranz | | Diabetische Ketoazidose |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Kopfschmerzen, Schwindel | | |
| Herzerkrankungen | | Sinus-Bradykardie, QT-Verlängerung | | |
| Gefäßerkrankungen | | Hypotonie | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit | Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch | | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Cholelithiasis | Cholezystitis*, Cholestase | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Haarausfall, Pruritus | | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | Myalgie, Arthralgie | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Reaktion an der Injektionsstelle, Erschöpfung | | | |
| Untersuchungen | Glykosyliertes Hämoglobin erhöht | Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Lipase erhöht, Blutzucker erhöht, Amylase im Blut erhöht, Prothrombinzeit verlängert | | |

* Cholezystitis einschließlich akuter Cholezystitis

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Störungen des Glucosestoffwechsels

Ein erhöhter Blutzuckerspiegel war die am häufigsten berichtete Abweichung eines Laborwerts mit Schweregrad 3 (23,2% der Patienten) in der Phase-III-Studie mit Morbus-Cushing-Patienten. Die Zunahme des mittleren HbA_{1c} war bei zu Studienbeginn normoglykämischen Patienten (insgesamt n = 62; 5,29% bzw. 5,22% zu Studienbeginn und 6,50% bzw. 6,75% nach 6 Monaten für die 0,6 bzw. 0,9 mg zweimal täglich Dosisgruppen) weniger ausgeprägt als bei Patienten mit Prädiabetes (insgesamt n = 38; 5,77% bzw. 5,71% zu Studienbeginn und 7,45% und 7,13% nach 6 Monaten) oder Diabetes (insgesamt n = 54; 6,50% und 6,42% zu Studienbeginn und 7,95% und 8,30% nach 6 Monaten). Der mittlere Nüchternblutzuckerspiegel im Plasma stieg häufig im ersten Behandlungsmonat an, um in den folgenden Monaten wieder abzunehmen und sich zu stabilisieren. Der Nüchternblutzuckerspiegel und der HbA_{1c}-Wert verringerten sich im Allgemeinen innerhalb von 28 Tagen nach dem Absetzen von Pasireotid, blieben aber über dem Ausgangswert. Langzeitdaten sind nicht verfügbar. Bei Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert bei Behandlungsbeginn von $\geq 7\%$ und bei Patienten, die schon vor der Randomisierung mit Antidiabetika behandelt wurden, waren die mittleren Veränderungen des Nüchternblutzuckerspiegels und des HbA_{1c}-Werts tendenziell vergleichsweise stärker als bei anderen Patienten. Die Nebenwirkungen Hyperglykämie und Diabetes mellitus führten bei 5 (3,1%) bzw. 4 (2,5%) Patienten zum Ausscheiden aus der Studie. Ein Fall einer Ketoacidose und ein Fall einer Ketoazidose wurde in einem Härtefallprogramm mit Signifor berichtet.

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.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Über Reaktionen an der Injektionsstelle wurde bei 13,6% der Patienten, die an der Phase-III-Studie bei Morbus Cushing teilnahmen, berichtet. Reaktionen an der Injektionsstelle traten auch in klinischen Studien mit anderen Patientengruppen auf. Die Ereignisse wurden meist als lokale Schmerzen, Erythem, Hämatom, Blutung und Pruritus berichtet. Sie bildeten sich spontan zurück und bedurften keiner Behandlung.

Leberenzyme

Es wurde über vorübergehende Erhöhungen der Leberenzyme bei Anwendung von Somatostatin-Analoga berichtet. Diese wurden auch bei Patienten beobachtet, die in klinischen Studien Pasireotid erhielten. Die Erhöhungen waren meist asymptomatisch, geringgradig und bildeten sich bei fortgesetzter Behandlung zurück. Selten wurden gleichzeitige Erhöhungen der ALAT auf grö-

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

| Substanz | hsst1 | hsst2 | hsst3 | hsst4 | hsst5 |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|
| 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.

ßer 3 × ULN und von Bilirubin auf größer 2 × ULN beobachtet. Alle Fälle einer gleichzeitigen Erhöhung wurden innerhalb von 10 Tagen nach Beginn der Behandlung mit Signifor 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

Bei gesunden Freiwilligen wurden Dosen von bis zu 2,1 mg zweimal täglich gegeben. Dabei wurden mit großer Häufigkeit Durchfälle als Nebenwirkungen beobachtet.

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 neues 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 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit verschiedener Dosierungen von Signifor wurde eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie durchgeführt. Die Studie wurde 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, durchgeführt.

In die Studie wurden 162 Patienten mit einem UFC-Wert $>1,5 \times$ ULN (Obergrenze des Normalbereichs) aufgenommen. Sie wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten subkutan entweder 0,6 mg oder 0,9 mg Signifor zweimal täglich. Nach dreimonatiger Behandlung wurde bei Patienten mit einem mittleren 24-Stunden-UFC-Wert $\leq 2 \times$ ULN, der höchstens dem Wert zu Behandlungsbeginn entsprechen durfte, die verblindete Behandlung in der randomisiert zugewiesenen Dosierung bis Monat 6 fortgesetzt. Patienten, auf die diese Kriterien nicht zutrafen, wurden entblindet und ihre Dosis wurde um 0,3 mg zweimal täglich erhöht. Nach den ersten 6 Studienmonaten

traten die Patienten in eine zusätzliche 6-monatige offene Behandlungsphase ein. Wenn in Monat 6 ein Ansprechen nicht erreicht wurde oder wenn das Ansprechen während der offenen Behandlungsphase nicht aufrechterhalten wurde, konnte die Dosis um 0,3 mg zweimal täglich erhöht werden. Bei Unverträglichkeit konnte die Dosierung während der Studie jederzeit stufenweise um jeweils 0,3 mg zweimal täglich gesenkt werden.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten in jedem Arm, die nach 6-monatiger Behandlung eine Normalisierung der mittleren 24-Stunden-UFC-Spiegel (UFC \leq ULN) erreicht hatten, ohne dass bei ihnen während dieser Zeit eine Dosissteigerung (relativ zur randomisierten Dosis) vorgenommen wurde. Sekundäre Endpunkte waren u. a. 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.

Die demographischen Merkmale der beiden randomisierten Gruppen waren zu Behandlungsbeginn gut vergleichbar und in Übereinstimmung mit der Epidemiologie der Erkrankung. Die Patienten waren im Mittel etwa 40 Jahre alt und in der Mehrheit weiblich (77,8%). Die meisten Patienten (83,3%) litten an persistierendem oder rezidivierendem Morbus Cushing, und nur wenige (\leq 5%) in beiden Behandlungsgruppen hatten zuvor eine Strahlentherapie der Hypophyse erhalten.

Auch die Merkmale der beiden randomisierten Gruppen waren zu Behandlungsbeginn gut vergleichbar, abgesehen von deutlichen Unterschieden im Mittelwert des 24-Stunden-UFC-Wertes (1156 nmol/24 Stunden für die Gruppe, die 0,6 mg zweimal täglich erhielt, und 782 nmol/24 Stunden für die Gruppe, die 0,9 mg zweimal täglich erhielt; Normalbereich: 30–145 nmol/24 Stunden).

Ergebnisse

In Monat 6 wurde eine Normalisierung der mittleren UFC-Werte bei 14,6% (95% KI 7,0–22,3) bzw. 26,3% (95% KI 16,6–35,9) der Patienten beobachtet, die Pasireotid 0,6 mg bzw. 0,9 mg zweimal täglich erhielten. Die Studie erreichte das primäre Wirksamkeitsziel für die Gruppe, die 0,9 mg zweimal täglich erhielt, da die Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls oberhalb der vorher spezifizierten 15%-Grenze lag. Das Ansprechen im 0,9-mg-Arm schien bei Patienten mit niedrigeren mittleren UFC-Werten zu Behandlungsbeginn höher zu sein. Die Ansprechrate nach 12 Monaten entsprach ungefähr der Rate nach 6 Monaten und betrug 13,4% bzw. 25,0% in den Gruppen, die 0,6 mg bzw. 0,9 mg zweimal täglich erhielten.

Es wurde eine unterstützende Wirksamkeitsanalyse durchgeführt, in der die Patienten in 3 Wirksamkeitskategorien, ungeachtet einer eventuellen Dosiserhöhung in Monat 3, eingeteilt wurden: Vollständig kontrolliert (UFC \leq 1,0 \times ULN), teilweise kontrolliert (UFC $>$ 1,0 \times ULN, aber mit einer UFC-Abnahme von \geq 50% gegenüber Behandlungsbeginn) oder nicht kontrolliert (UFC-Abnahme von $<$ 50%). Der Anteil an Patienten mit voll-

Tabelle 3 Prozentuale Veränderung der mittleren und medianen UFC-Spiegel in den randomisierten Dosisgruppen in Monat 6 und 12, verglichen mit den Werten zu Behandlungsbeginn

| | | Pasireotid 0,6 mg zweimal täglich % Veränderung (n) | Pasireotid 0,9 mg zweimal täglich % Veränderung (n) |
|---|----------|---|---|
| Mittlere Veränderung des UFC (% gegenüber Behandlungsbeginn) | Monat 6 | -27,5* (52) | -48,4 (51) |
| | Monat 12 | -41,3 (37) | -54,5 (35) |
| Mediane Veränderung des UFC (% gegenüber Behandlungsbeginn) | Monat 6 | -47,9 (52) | -47,9 (51) |
| | Monat 12 | -67,6 (37) | -62,4 (35) |

* Einschließlich ein Patient mit erheblich ausreißenden Werten, bei dem die prozentuale Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn +542,2% betrug.

ständiger oder teilweiser Kontrolle des mittleren UFC-Wertes nach 6 Monaten betrug 34% bzw. 41% der auf 0,6 mg bzw. 0,9 mg randomisierten Patienten. Patienten, die sowohl in Monat 1 als auch in Monat 2 nicht kontrolliert waren, blieben mit großer Wahrscheinlichkeit (90%) auch in den Monaten 6 und 12 nicht kontrolliert.

In beiden Dosisgruppen führte Signifor nach einem Behandlungsmonat zu einer Senkung des mittleren UFC-Wertes, die im Zeitverlauf erhalten blieb.

Eine Abnahme zeigte auch die prozentuale Gesamtveränderung der mittleren und medianen UFC-Spiegel in den Monaten 6 und 12 gegenüber den Ausgangswerten (siehe Tabelle 3). Es wurde auch eine Abnahme des Plasma-ACTH-Spiegels zu jedem Zeitpunkt für jede Dosisgruppe beobachtet.

Senkungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Sitzen, des Body-Mass-Index (BMI) und des Gesamtcholesterins wurden in Monat 6 in beiden Dosisgruppen beobachtet. Die Abnahme dieser Parameter wurde bei Patienten mit vollständiger oder teilweiser Kontrolle des mittleren UFC-Wertes beobachtet, war aber insgesamt tendenziell bei Patienten größer, bei denen sich UFC normalisierte. Ähnliche Trends zeigten sich in Monat 12.

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 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

Resorption

Bei gesunden Freiwilligen wird Pasireotid rasch resorbiert. Die Plasma-Spitzenpiegel werden innerhalb von 0,25–0,5 Stunden erreicht. C_{max} und AUC sind nach Einzel- und Mehrfachgabe annähernd dosisproportional.

Es wurden keine Bioverfügbarkeitsstudien mit Pasireotid beim Menschen durchgeführt.

Verteilung

Bei gesunden Freiwilligen wird Pasireotid weit verteilt und zeigt ein großes scheinbar-

res 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 Influxtransporters 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, OATP, 1B1 oder 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 und BSEP.

Biotransformation

Pasireotid ist äußerst stoffwechselstabil und *In-vitro*-Daten zeigen, dass Pasireotid weder Substrat, Inhibitor noch Induktor irgendeines wichtigen Enzyms der CYP450-Familie 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 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.

Pasireotid hat eine niedrige Clearance ($CL/F \sim 7,6$ Liter/Stunde bei gesunden Freiwilligen und $\sim 3,8$ Liter/Stunde bei Patienten mit Morbus Cushing). Ausgehend von den Akkumulierung der AUC beträgt die berechnete effektive Halbwertszeit ($t_{1/2,eff}$) bei gesunden Freiwilligen ca. 12 Stunden.

Linearität und Zeitabhängigkeit

Bei Patienten mit Morbus Cushing zeigt Pasireotid im Dosisbereich zwischen 0,3 mg und 1,2 mg zweimal täglich eine lineare und zeitunabhängige Pharmakokinetik. Eine pharmakokinetische Populationsanalyse deutet darauf hin, dass auf der Grundlage von C_{max} und AUC bei Patienten mit Morbus Cushing 90% des *Steady states* nach ungefähr 1,5 und 15 Tagen erreicht wird.

Besondere BevölkerungsgruppenKinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien bei 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

In einer klinischen Studie an Patienten mit Leberinsuffizienz (Child-Pugh A, B und C) 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 von Morbus-Cushing-Patienten als Kovarianz. Mit zunehmendem Alter nahm die Gesamtkörper-Clearance ab, und die pharmakokinetische Exposition stieg an. In der untersuchten Altersspanne von 18 bis 73 Jahren beträgt die vorhergesagte Fläche unter der Kurve im Steady state für ein 12-Stunden-Dosierungsintervall (AUC_{ss}) zwischen 86% und 111% eines typischen Patienten mit 41 Jahren. Dies ist eine mäßige Abweichung, der angesichts der weiten Altersspanne, über welche der Effekt beobachtet wurde, geringe Bedeutung beigemessen wird.

Daten von Morbus-Cushing-Patienten, die über 65 Jahre alt sind, sind begrenzt. Sie lassen keine klinisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit im Vergleich zu jüngeren Patienten vermuten.

Demographie

Populationspharmakokinetische Analysen von Signifor lassen vermuten, dass ethnische Herkunft und Geschlecht keine Auswirkung auf die pharmakokinetischen Parameter haben.

Das Körpergewicht erwies sich in der populationspharmakokinetischen Analyse von Morbus-Cushing-Patienten als Kovariate. Für den Bereich von 60–100 kg ergibt sich mit zunehmendem Gewicht eine Abnahme der AUC_{ss} von ungefähr 27%. Diese Zunahme wird als moderat und von geringer klinischer Bedeutung eingeschätzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten zur Sicherheit keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. 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.

Pasireotid war bei *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests nicht genotoxisch.

Karzinogenitätsstudien an Ratten und transgenen Mäusen ergaben kein karzinogenes Potenzial.

Pasireotid hatte keine Auswirkung auf die Fertilität männlicher Ratten. Wie aber die Pharmakologie von Pasireotid erwarten lässt, zeigten weibliche Ratten anormale 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**

Mannitol (Ph. Eur.)
Weinsäure (Ph. Eur.)
Natriumhydroxid
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

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

„One-point-cut“ farblose Typ-I-Glasampulle, die 1 ml Lösung enthält.

Jede Ampulle ist in einer Kartonschale verpackt, die in eine Faltschachtel eingelegt ist.

Packungen mit 6 Ampullen oder Bündelpackungen mit 18 (3 × 6), 30 (5 × 6) oder 60 (10 × 6) Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Signifor Injektionslösung muss frei von sichtbaren Partikeln, klar und farblos sein. Signifor nicht verwenden, wenn die Lösung nicht klar ist oder Partikel enthält.

Informationen zur Anwendung siehe am Ende der Gebrauchsinformation unter „Wie Signifor zu injizieren ist“.

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 0,3 mg Injektionslösung
EU/1/12/753/001–004

Signifor 0,6 mg Injektionslösung
EU/1/12/753/005–008

Signifor 0,9 mg Injektionslösung
EU/1/12/753/009–012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. April 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
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