

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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 intramuskulären 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, Hypoglykämien 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/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 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 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 x 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 x ULN oder größer oder wenn eine ALAT- oder ASAT-Erhöhung auf größer 3 x ULN gleichzeitig mit einer Bilirubinerhöhung auf größer 2 x 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 T₄, 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, 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 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		Steatorrhoe Stuhlverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen	Cholelithiasis	Cholezystitis*, Cholestase		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Haarausfall, Pruritus		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie, Arthralgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle, Erschöpfung			

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
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 Ketose 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 größer 3 x ULN und von Bilirubin auf größer 2 x 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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.

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.

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 *hst5* aufweisen, während die anderen Rezeptor-Subtypen entweder gar nicht oder in geringerer Konzentration exprimiert werden. Pasireotid bindet an vier der fünf *hst*-Rezeptoren, vor allem aber an *hst5* 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 $>1,5 \times \text{ULN}$ (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 $\leq 2 \times \text{ULN}$, 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 ($\text{UFC} \leq \text{ULN}$) 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 ($\text{UFC} \leq 1,0 \times \text{ULN}$), teilweise kontrolliert ($\text{UFC} > 1,0 \times \text{ULN}$, aber mit einer UFC-Abnahme von $\geq 50\%$ gegenüber Behandlungsbeginn) oder nicht kontrolliert (UFC-Abnahme von $< 50\%$). Der Anteil an Patienten mit vollständiger 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.

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.

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 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 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 Akkumulation 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 Bevölkerungsgruppen

Kinder 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 Potenzial 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 anomale Zyklen oder eine Azyklizität 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 x 6), 30 (5 x 6) oder 60 (10 x 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
Tour Hekla
52 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

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

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 Pasireotidembonat).

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

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

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

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

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-Analagon 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 insulintropic 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 x 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 x ULN oder größer oder wenn eine ALAT- oder ASAT-Erhöhung auf größer 3 x ULN gleichzeitig mit einer Bilirubinerhöhung auf größer 2 x 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 waren 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-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, 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 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).

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		Steatorrhoe Stuhlverfärbung
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*		

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
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.				

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 Schweregrad 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 Anwendung 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 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 x ULN und von Bilirubin auf größer 2 x 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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.

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.

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 *hst5* aufweisen, während die anderen Rezeptor-Subtypen entweder gar nicht oder in geringerer Konzentration exprimiert werden. Pasireotid bindet an vier der fünf *hst*-Rezeptoren, vor allem aber an *hst5* 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 *hst2*- und *hst5*-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 $>2,5 \mu\text{g/l}$ und der geschlechts- und altersangepasste IGF-1-Wert $>1,3 \times \text{ULN}$ beträgt. Die Patienten mussten vor der Randomisierung mindestens 6 Monate lang mit den indizierten Maximaldosen von Octreotid zur intramuskulären Anwendung (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 $17,6 \mu\text{g/l}$, $12,1 \mu\text{g/l}$ bzw. $9,5 \mu\text{g/l}$. Die mittleren IGF-1-Werte zur Baseline betrugen 2,6, 2,8 bzw. $2,9 \times \text{ULN}$.

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 $<2,5 \mu\text{g/l}$ 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).

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).

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 Tumolvolumens 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 Behandlungsmonaten gestattet, wenn die biochemischen Parameter einen mittleren GH $\geq 2,5$ $\mu\text{g/l}$ und/oder IGF-1 $>\text{ULN}$ (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 $<2,5$ $\mu\text{g/l}$ 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).

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 $<2,5$ $\mu\text{g/l}$ und normalisierter IGF-1-Wert*	31,3%	19,2%	p=0,007
GH $<2,5$ $\mu\text{g/l}$ und IGF-1 $\leq\text{ULN}$	35,8%	20,9%	-
Normalisierter IGF-1-Wert	38,6%	23,6%	p=0,002
GH $<2,5$ $\mu\text{g/l}$	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

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 Tumolvolumens zwischen den Behandlungsgruppen und bei Patienten mit und ohne vorherige chirurgische Eingriffe an der Hypophyse vergleichbar. Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Tumolvolumens 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).

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 $<2,5$ $\mu\text{g/l}$ und einer

gleichzeitigen Normalisierung der IGF-1-Werte war in beiden Behandlungsgruppen ebenfalls ähnlich.

Während der Verlängerungsphase nahm das Tumervolumen 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 Tumervolumens 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 $\leq 1,5 \times$ ULN die verblindete Behandlung in der randomisiert zugewiesenen Dosierung fortgesetzt. Bei Patienten mit einem mUFC $> 1,5 \times$ 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 $\leq$ 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 $\leq$ 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).

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.

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 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 subkutanen 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 4,5-8,5 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 Azyklizität 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).

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 Kühllagerung 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 **schrauben**.
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 Sicherheitsschutz 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
Tour Hekla
52 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 Zulassung: 18. November 2016

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND
DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
France

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.
- jedes Mal wenn das das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 0,3 mg Injektionslösung
Pasireotid

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Injektionslösung enthält 0,3 mg Pasireotid (als Pasireotiddiaspartat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Mannitol (Ph. Eur.), Weinsäure (Ph. Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

6 Ampullen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/753/001 6 Ampullen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Signifor 0,3 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER ZWISCHENPACKUNG EINER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 0,3 mg Injektionslösung
Pasireotid

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Injektionslösung enthält 0,3 mg Pasireotid (als Pasireotiddiaspartat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Mannitol (Ph. Eur.), Weinsäure (Ph. Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

6 Ampullen. Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/753/002	18 Ampullen (3x6)
EU/1/12/753/003	30 Ampullen (5x6)
EU/1/12/753/004	60 Ampullen (10x6)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Signifor 0,3 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 0,3 mg Injektionslösung
Pasireotid

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Injektionslösung enthält 0,3 mg Pasireotid (als Pasireotiddiaspartat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Mannitol (Ph. Eur.), Weinsäure (Ph. Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

Bündelpackung: 18 (3 Packungen mit je 6) Ampullen.

Bündelpackung: 30 (5 Packungen mit je 6) Ampullen.

Bündelpackung: 60 (10 Packungen mit je 6) Ampullen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/753/002	18 Ampullen (3x6)
EU/1/12/753/003	30 Ampullen (5x6)
EU/1/12/753/004	60 Ampullen (10x6)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Signifor 0,3 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER AMPULLE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Signifor 0,3 mg Injektionszubereitung
Pasireotid
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 0,6 mg Injektionslösung
Pasireotid

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Injektionslösung enthält 0,6 mg Pasireotid (als Pasireotiddiaspartat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Mannitol (Ph. Eur.), Weinsäure (Ph. Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

6 Ampullen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/753/005 6 Ampullen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Signifor 0,6 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER ZWISCHENPACKUNG EINER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 0,6 mg Injektionslösung
Pasireotid

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Injektionslösung enthält 0,6 mg Pasireotid (als Pasireotiddiaspartat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Mannitol (Ph. Eur.), Weinsäure (Ph. Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

6 Ampullen. Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/753/006	18 Ampullen (3x6)
EU/1/12/753/007	30 Ampullen (5x6)
EU/1/12/753/008	60 Ampullen (10x6)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Signifor 0,6 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 0,6 mg Injektionslösung
Pasireotid

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Injektionslösung enthält 0,6 mg Pasireotid (als Pasireotiddiaspartat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Mannitol (Ph. Eur.), Weinsäure (Ph. Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

Bündelpackung: 18 (3 Packungen mit je 6) Ampullen.

Bündelpackung: 30 (5 Packungen mit je 6) Ampullen.

Bündelpackung: 60 (10 Packungen mit je 6) Ampullen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/753/006	18 Ampullen (3x6)
EU/1/12/753/007	30 Ampullen (5x6)
EU/1/12/753/008	60 Ampullen (10x6)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Signifor 0,6 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER AMPULLE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Signifor 0,6 mg Injektionszubereitung
Pasireotid
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 0,9 mg Injektionslösung
Pasireotid

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Injektionslösung enthält 0,9 mg Pasireotid (als Pasireotiddiaspartat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Mannitol (Ph. Eur.), Weinsäure (Ph. Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

6 Ampullen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/753/009 6 Ampullen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Signifor 0,9 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER ZWISCHENPACKUNG EINER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 0,9 mg Injektionslösung
Pasireotid

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Injektionslösung enthält 0,9 mg Pasireotid (als Pasireotiddiaspartat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Mannitol (Ph. Eur.), Weinsäure (Ph. Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

6 Ampullen. Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/753/010	18 Ampullen (3x6)
EU/1/12/753/011	30 Ampullen (5x6)
EU/1/12/753/012	60 Ampullen (10x6)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Signifor 0,9 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 0,9 mg Injektionslösung
Pasireotid

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Injektionslösung enthält 0,9 mg Pasireotid (als Pasireotiddiaspartat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Mannitol (Ph. Eur.), Weinsäure (Ph. Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

Bündelpackung: 18 (3 Packungen mit je 6) Ampullen.

Bündelpackung: 30 (5 Packungen mit je 6) Ampullen.

Bündelpackung: 60 (10 Packungen mit je 6) Ampullen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/753/010	18 Ampullen (3x6)
EU/1/12/753/011	30 Ampullen (5x6)
EU/1/12/753/012	60 Ampullen (10x6)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Signifor 0,9 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER AMPULLE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Signifor 0,9 mg Injektionszubereitung
Pasireotid
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
Pasireotid

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Pasireotid (als Pasireotidemonat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch:

Pulver: Polyglactin (50-60:40-50), Polyglactin (50:50).

Lösungsmittel: Carmellose-Natrium, Mannitol, Poloxamer (188), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Fertigspritze mit 2 ml Lösungsmittel
1 Sicherheitsinjektionsnadel
1 Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intramuskuläre Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/753/018

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Signifor 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Signifor 10 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Pasireotid
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 mg

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für Signifor

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
Pasireotid

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Pasireotid (als Pasireotidemonat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch:

Pulver: Polyglactin (50-60:40-50), Polyglactin (50:50).

Lösungsmittel: Carmellose-Natrium, Mannitol, Poloxamer (188), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Fertigspritze mit 2 ml Lösungsmittel
1 Sicherheitsinjektionsnadel
1 Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intramuskuläre Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/753/013

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Signifor 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
--

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Signifor 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Pasireotid
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

20 mg

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für Signifor

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
Pasireotid

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 30 mg Pasireotid (als Pasireotidemonat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch:

Pulver: Polyglactin (50-60:40-50), Polyglactin (50:50).

Lösungsmittel: Carmellose-Natrium, Mannitol, Poloxamer (188), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Fertigspritze mit 2 ml Lösungsmittel
1 Sicherheitsinjektionsnadel
1 Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intramuskuläre Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/753/019

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Signifor 30 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Signifor 30 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Pasireotid
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30 mg

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für Signifor

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
Pasireotid

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 40 mg Pasireotid (als Pasireotidemonat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch:

Pulver: Polyglactin (50-60:40-50), Polyglactin (50:50).

Lösungsmittel: Carmellose-Natrium, Mannitol, Poloxamer (188), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Fertigspritze mit 2 ml Lösungsmittel
1 Sicherheitsinjektionsnadel
1 Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intramuskuläre Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/753/014

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Signifor 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER ZWISCHENPACKUNG EINER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
Pasireotid

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 40 mg Pasireotid (als Pasireotidemonat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch:

Pulver: Polyglactin (50-60:40-50), Polyglactin (50:50).

Lösungsmittel: Carmellose-Natrium, Mannitol, Poloxamer (188), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

1 Durchstechflasche mit Pulver + 1 Fertigspritze mit 2 ml Lösungsmittel +

1 Sicherheitsinjektionsnadel + 1 Durchstechflaschen-Adapter.

Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Intramuskuläre Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/753/015

Bündelpackung mit 3 Zwischenpackungen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Signifor 40 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
Pasireotid

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 40 mg Pasireotid (als Pasireotidemonat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch:

Pulver: Polyglactin (50-60:40-50), Polyglactin (50:50).

Lösungsmittel: Carmellose-Natrium, Mannitol, Poloxamer (188), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Bündelpackung: 3 Packungen mit je 1 Injektionsset

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Intramuskuläre Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/753/015

Bündelpackung mit 3 Zwischenpackungen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Signifor 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Signifor 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Pasireotid
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

40 mg

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für Signifor

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
Pasireotid

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 60 mg Pasireotid (als Pasireotidemonat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch:

Pulver: Polyglactin (50-60:40-50), Polyglactin (50:50).

Lösungsmittel: Carmellose-Natrium, Mannitol, Poloxamer (188), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Fertigspritze mit 2 ml Lösungsmittel
1 Sicherheitsinjektionsnadel
1 Durchstechflaschen-Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intramuskuläre Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/753/016

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Signifor 60 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER ZWISCHENPACKUNG EINER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
Pasireotid

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 60 mg Pasireotid (als Pasireotidemonat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch:

Pulver: Polyglactin (50-60:40-50), Polyglactin (50:50).

Lösungsmittel: Carmellose-Natrium, Mannitol, Poloxamer (188), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

1 Durchstechflasche mit Pulver + 1 Fertigspritze mit 2 ml Lösungsmittel +

1 Sicherheitsinjektionsnadel + 1 Durchstechflaschen-Adapter.

Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Intramuskuläre Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/753/017

Bündelpackung mit 3 Zwischenpackungen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Signifor 60 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Signifor 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
Pasireotid

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 60 mg Pasireotid (als Pasireotidemonat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch:

Pulver: Polyglactin (50-60:40-50), Polyglactin (50:50).

Lösungsmittel: Carmellose-Natrium, Mannitol, Poloxamer (188), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Bündelpackung: 3 Packungen mit je 1 Injektionsset

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Intramuskuläre Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/753/017

Bündelpackung mit 3 Zwischenpackungen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Signifor 60 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Signifor 60 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Pasireotid
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

60 mg

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für Signifor

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Signifor 0,3 mg Injektionslösung

Signifor 0,6 mg Injektionslösung

Signifor 0,9 mg Injektionslösung

Pasireotid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder den Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder den Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Signifor und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Signifor beachten?
3. Wie ist Signifor anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Signifor aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Signifor und wofür wird es angewendet?

Signifor ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Pasireotid enthält. Es wird angewendet, um die Cushing-Krankheit bei erwachsenen Patienten zu behandeln, bei denen ein operativer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein operativer Eingriff fehlgeschlagen ist.

Die Cushing-Krankheit wird durch eine Vergrößerung der Hirnanhangsdrüse (eine Drüse an der Gehirnbasis), ein sogenanntes Hypophysenadenom, hervorgerufen. Dies führt im Körper zu einer Überproduktion eines Hormons, das adrenokortikotropes Hormon (ACTH) genannt wird. Dies wiederum führt zur Überproduktion eines weiteren Hormons, das Kortisol genannt wird.

Im menschlichen Körper wird natürlicherweise eine Substanz produziert, die Somatostatin genannt wird. Somatostatin blockiert die Produktion bestimmter Hormone, darunter auch die von ACTH. Pasireotid wirkt ganz ähnlich wie Somatostatin. Signifor kann demnach die Produktion von ACTH blockieren. Dies hilft, die Überproduktion von Kortisol unter Kontrolle zu bringen und die mit der Cushing-Krankheit verbundenen Beschwerden werden verbessert.

Wenn Sie Fragen zur Wirkungsweise von Signifor haben oder wissen möchten, warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, fragen Sie bitte Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Signifor beachten?

Signifor darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Pasireotid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwere Leberprobleme haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Signifor anwenden, wenn Sie eine der folgenden Krankheiten haben oder jemals hatten:

- Probleme mit Ihrem Blutzucker-Spiegel, entweder zu hoch (wie bei Hyperglykämie/Diabetes) oder zu niedrig (Unterzuckerung/Hypoglykämie);
- Probleme mit dem Herz wie kürzlicher Herzinfarkt, Herzleistungsschwäche (eine Herzerkrankung, bei der das Herz nicht genug Blut durch den Körper pumpen kann) oder plötzliche bzw. erdrückende Schmerzen in der Brust (üblicherweise ein Gefühl von Druck, Schwere, Enge, eingeklemmt sein oder Schmerzen über dem Brustkorb);
- eine Herzrhythmusstörung, z. B. unregelmäßiger Herzschlag oder ein unnormales EKG-Signal namens „verlängertes QT-Intervall“ oder „QT-Verlängerung“;
- niedrige Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut;
- Gallensteine.

Während Ihrer Behandlung mit Signifor

- Signifor kontrolliert eine Überproduktion von Kortisol. Die Wirkung kann zu stark sein und es kann sein, dass Sie Anzeichen oder Beschwerden bemerken, die auf einen Kortisolmangel zurückzuführen sind, z. B. große Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen oder niedriger Blutdruck. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, falls dies eintritt.
- Signifor kann einen Anstieg Ihres Blutzuckers verursachen. Eventuell wird Ihr Arzt Ihren Blutzucker überwachen und die Behandlung mit einem Antidiabetikum beginnen oder die Dosierung Ihres Antidiabetikums anpassen.
- Signifor könnte Ihre Herzfrequenz verlangsamen. Eventuell wird Ihr Arzt Ihre Herzfrequenz mit Hilfe einer Elektrokardiographie (EKG), einer Aufzeichnung der elektrischen Aktivität des Herzens, kontrollieren. Wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung einer Herzkrankheit anwenden, muss Ihr Arzt vielleicht dessen Dosis anpassen.
- Ihr Arzt kann auch Ihre Gallenblase, ihre Leberenzyme und Hypophysenhormone regelmäßig untersuchen wollen, weil diese durch dieses Arzneimittel beeinflusst werden könnten.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren, weil keine Daten in dieser Altersgruppe verfügbar sind.

Anwendung von Signifor zusammen mit anderen Arzneimitteln

Signifor kann die Art und Weise, wie einige andere Arzneimittel wirken, beeinflussen. Wenn Sie andere Arzneimittel (einschließlich nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel) gleichzeitig mit Signifor anwenden, muss Ihr Arzt vielleicht Ihr Herz noch sorgfältiger überwachen oder die Dosierung von Signifor oder der anderen Arzneimittel ändern. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere dann, wenn Sie die Folgenden anwenden:

- Arzneimittel zur Behandlung eines unnormalen Herzschlags, wie z. B. Arzneimittel mit Disopyramid, Procainamid, Chinidin, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid, Amiodaron oder Dronedaron;
- Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (zum Einnehmen: Clarithromycin, Moxifloxacin; über eine Injektion: Erythromycin, Pentamidin);
- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen (Ketoconazol, außer als Shampoo);
- Arzneimittel zur Behandlung bestimmter psychischer Erkrankungen (Chlorpromazin, Thioridazin, Fluphenazin, Pimozid, Haloperidol, Tiaprid, Amisulprid, Sertindol, Methadon);
- Arzneimittel zur Behandlung von Heuschnupfen und anderen Allergien (Terfenadin, Astemizol, Mizolastin);
- Arzneimittel zur Vorbeugung oder Behandlung der Malaria (Chloroquin, Halofantrin, Lumefantrin);
- Arzneimittel zur Kontrolle des Blutdrucks wie:
 - Betablocker (Metoprolol, Carteolol, Propranolol, Sotalol)
 - Kalziumkanalblocker (Bepridil, Verapamil, Diltiazem)
 - Cholinesterase-Inhibitoren (Rivastigmin, Physostigmin);
- Arzneimittel zur Kontrolle der Elektrolytbilanz (Kalium, Magnesium) in Ihrem Körper.

Es ist besonders wichtig, dass Sie eines der folgenden Arzneimittel erwähnen:

- Ciclosporin (angewendet bei Organtransplantationen, um die Aktivität des Immunsystems zu reduzieren);
- Arzneimittel zur Behandlung zu hoher (wie bei Diabetes) oder zu niedriger Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie), wie z. B.:
 - Insulin;
 - Metformin, Liraglutide, Vildagliptin, Nateglinid (Antidiabetika).

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Fragen Sie vor der Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- Sie sollten Signifor während der Schwangerschaft nicht anwenden, außer wenn die Behandlung zwingend erforderlich ist. Es ist wichtig Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie schwanger sind oder denken, dass Sie schwanger sein könnten. Ihr Arzt wird dann mit Ihnen besprechen, ob Sie Signifor während Ihrer Schwangerschaft anwenden können.
- Während der Behandlung mit Signifor sollten Sie nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob Signifor in die Muttermilch übergeht.
- Wenn Sie eine sexuell aktive Frau sind, sollten Sie während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Fragen Sie Ihren Arzt über die Notwendigkeit einer Schwangerschaftsverhütung, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Signifor kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, weil einige der Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel und Müdigkeit, die Sie vielleicht während der Anwendung von Signifor haben, Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Signifor

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

3. Wie ist Signifor anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Dieses Arzneimittel wird in einer Ampulle, einem kleinen Behälter aus Glas, zur Verfügung gestellt.

Wieviel Signifor ist anzuwenden?

Die empfohlene Dosis beträgt eine Ampulle Signifor 0,6 mg zweimal am Tag. Die Anwendung von Signifor jeden Tag zur gleichen Zeit hilft Ihnen, sich daran zu erinnern, wann Ihr Arzneimittel anzuwenden ist. Nachdem Sie mit der Behandlung begonnen haben, entscheidet Ihr Arzt vielleicht, Ihre Dosis auf Signifor 0,9 mg zweimal am Tag zu erhöhen.

Wenn Nebenwirkungen auftreten, könnte Ihr Arzt vorübergehend Ihre Dosis um 0,3 mg pro Injektion verringern.

Wenn Sie vor Beginn der Behandlung mit Signifor eine Lebererkrankung hatten, könnte Ihr Arzt entscheiden, die Behandlung mit einer Dosis von einer Ampulle Signifor 0,3 mg zweimal täglich zu beginnen.

Signifor-Ampullen sind in verschiedenen Stärken (0,3 mg, 0,6 mg und 0,9 mg) erhältlich, um die spezifische Dosis, die Ihr Arzt verschrieben hat, bereitzustellen.

Ihr Arzt wird regelmäßig kontrollieren, wie Sie auf die Behandlung mit Signifor ansprechen und die für Sie richtige Dosis festlegen.

Wie ist Signifor anzuwenden?

Der Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen zeigen, wie Sie sich Signifor selbst injizieren können. Bitte lesen Sie auch die Anleitung am Ende dieser Gebrauchsinformation. Wenn Sie irgendwelche Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker.

Signifor ist zur subkutanen Anwendung bestimmt. Das bedeutet, dass Signifor mit einer kurzen Nadel in das direkt unter der Haut gelegene Fettgewebe gespritzt wird. Die Oberschenkel oder der Bauch sind gut geeignet für eine subkutane Injektion. Indem Sie bei jeder Injektion im Vergleich zum letzten Mal eine neue Injektionsstelle wählen, vermeiden Sie schmerzhaftes Wunden und Hautreizungen. Sie sollten auch Injektionsstellen vermeiden, an denen die Haut bereits wund oder gereizt ist.

Verwenden Sie Signifor nicht, wenn Sie bemerken, dass die Lösung nicht klar ist oder Partikel enthält. Die Lösung muss frei von sichtbaren Partikeln, klar und farblos sein.

Wie lange ist Signifor anzuwenden?

Sie sollten Signifor so lange anwenden, wie Ihr Arzt es für richtig hält.

Wenn Sie eine größere Menge von Signifor angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen mehr als die vom Arzt verordnete Dosis Signifor angewendet haben, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von Signifor vergessen haben

Injizieren Sie nicht die doppelte Dosis Signifor, wenn Sie die vorherige Injektion vergessen haben. Injizieren Sie einfach die nächste Dosis zum nächsten planmäßigen Zeitpunkt, wenn Sie eine Injektion vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Signifor abbrechen

Wenn Sie die Behandlung mit Signifor unterbrechen, kann Ihr Kortisolspiegel wieder ansteigen und Ihre Beschwerden können wieder auftreten. Beenden Sie daher die Anwendung von Signifor erst, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder den Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bekommen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Veränderte Blutzucker-Spiegel. Möglicherweise verspüren Sie starken Durst, übermäßige Harnausscheidung, vermehrten Appetit bei gleichzeitiger Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.
- Gallensteine oder damit verbundene Komplikationen. Möglicherweise verspüren Sie Fieber, Schüttelfrost, Gelbfärbung der Haut/Augen, plötzliche Schmerzen im Rücken oder auf der rechten Bauchseite.
- Starke Müdigkeit.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Niedriger Kortisolspiegel. Möglicherweise verspüren Sie große Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Übelkeit, Erbrechen und niedrigen Blutdruck.
- Verlangsamter Herzschlag.

- Niedriger Blutdruck. Sie können Schwindel, Benommenheit und Schwindel oder Ohnmacht beim Aufstehen verspüren.
- Probleme mit dem Gallenfluss (Cholestase). Möglicherweise bemerken Sie eine Gelbfärbung der Haut, dunklen Urin, helle Stühle und Juckreiz.
- Entzündung der Gallenblase (Cholezystitis).

Weitere Nebenwirkungen von Signifor können einschließen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall
- Übelkeit
- Magenschmerzen
- Schmerzen an der Injektionsstelle

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verlängertes QT-Intervall (ein unnormales elektrisches Signal in Ihrem Herz, das bei Tests festgestellt werden kann)
- Appetitverlust
- Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Haarausfall
- Juckreiz (Pruritus)
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Abnormale Ergebnisse bei Leberfunktionstests
- Abnormale Ergebnisse bei Funktionstests der Bauchspeicheldrüse
- Abnormale Blutgerinnungswerte

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erniedrigte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Erhöhte Spiegel von Ketonkörpern (eine Gruppe von Stoffen, die in der Leber hergestellt werden) im Urin oder Blut (diabetische Ketoazidose) als Komplikation eines erhöhten Blutzuckerspiegels.
Möglicherweise haben Sie einen fruchtig duftenden Atem, Atembeschwerden und sind verwirrt.
- Öliges oder fettiger Stuhl
- Verfärbter Stuhl

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

5. Wie ist Signifor aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Ampullen nach „EXP“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen

damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Signifor enthält

- Der Wirkstoff ist Pasireotid.
Signifor 0,3 mg: Eine Ampulle mit 1 ml Lösung enthält 0,3 mg Pasireotid (als Pasireotiddiaspartat).
Signifor 0,6 mg: Eine Ampulle mit 1 ml Lösung enthält 0,6 mg Pasireotid (als Pasireotiddiaspartat).
Signifor 0,9 mg: Eine Ampulle mit 1 ml Lösung enthält 0,9 mg Pasireotid (als Pasireotiddiaspartat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph. Eur.), Weinsäure (Ph. Eur.), Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Signifor aussieht und Inhalt der Packung

Die Signifor Injektionslösung ist eine klare, farblose Lösung in einer Ampulle. Jede Ampulle enthält 1 ml Injektionslösung.

Signifor ist erhältlich in Packungen mit 6 Ampullen oder in Bündelpackungen mit 18 (3 Packungen mit je 6), 30 (5 Packungen mit je 6) oder 60 (10 Packungen mit je 6) Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land in Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Hersteller

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
France

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Švedija

България

Recordati Rare Diseases
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Česká republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francie

Danmark

Recordati AB.
Tlf.: + 46 8 545 80 230
Sverige

Deutschland

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0

Eesti

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Rootsi

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

France

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
France

Ísland

Recordati AB.
Sími: + 46 8 545 80 230
Svíþjóð

Luxembourg/Luxemburg

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36
Belgique/Belgien

Magyarország

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franciaország

Malta

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 1 47 73 64 58
Franza

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

Recordati AB.
Tlf: + 46 8 545 80 230
Sverige

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

Polska

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francja

Portugal

Recordati Rare Diseases SARL
Tel: +351 21 432 95 00

România

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franța

Slovenija

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Slovenská republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francúzsko

Italia

Recordati Rare Diseases Italy Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Suomi/Finland

Recordati AB.
Puh/Tel : +46 8 545 80 230
Sverige

Κύπρος

Recordati Rare Diseases
Τηλ : +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Latvija

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Zviedrija

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

ANLEITUNG FÜR DIE ANWENDUNG VON SIGNIFOR INJEKTIONSLösUNG

Dieses Arzneimittel wird in einer Ampulle, einem kleinen Behältnis aus Glas, zur Verfügung gestellt. Signifor muss unter Verwendung steriler Einwegspritzen und Injektionsnadeln angewendet werden.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal hat Ihnen erklärt, wie die Signifor-Ampullen anzuwenden sind. Bitte lesen Sie dennoch vor dem Gebrauch der Ampullen die folgenden Informationen sorgfältig durch. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie sich selbst die Injektion geben sollen oder wenn Sie irgendeine Frage haben, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Hilfe.

Die Injektion kann entweder unter Verwendung von zwei verschiedenen Nadeln zum Aufziehen und Injizieren der Lösung vorbereitet werden, oder durch eine kurze, dünne Injektionsnadel, die für beide Schritte verwendet wird. Gemäß der lokalen klinischen Praxis werden Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen sagen, welche Methode Sie benutzen sollen. Bitte befolgen Sie diese Anweisungen.

Lagern Sie Signifor-Ampullen entsprechend den Aufbewahrungsbedingungen, die auf dem Umkarton angegeben sind.

Wichtige Sicherheitsinformation

Vorsicht: Bewahren Sie die Ampullen für Kindern unzugänglich auf.

Was ich benötige

Um sich selbst eine Injektion zu geben, brauchen Sie:

1. Eine Signifor-Ampulle
2. Alkoholtupfer oder ähnliches
3. Eine sterile Spritze
4. Eine lange, dicke, stumpfe, sterile Nadel zum Aufziehen der Lösung (Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Ihnen sagen, ob das nötig ist)
5. Eine kurze, dünne, sterile Nadel
6. Ein Behältnis für scharfkantige Gegenstände oder ein anderes fest verschließbares Behältnis für Abfälle

Die Injektionsstelle

Die Injektionsstelle ist die Stelle Ihres Körpers, an der Sie sich die Injektion geben. Signifor wird subkutan angewendet. Das heißt, Signifor wird mit einer kurzen Nadel in das direkt unter der Haut liegende Fettgewebe gespritzt. Die Oberschenkel und der Bauch sind gut geeignet für eine subkutane Injektion. Wählen Sie jedes Mal eine andere Injektionsstelle als beim vorigen Mal, damit die Haut nicht wund oder empfindlich wird. Sie sollten auch Injektionsstellen vermeiden, an denen die Haut bereits gerötet oder gereizt ist.

Zu Beginn

Wenn Sie bereit sind, sich selbst die Injektion zu geben, folgen Sie sorgfältig den nachfolgend aufgeführten Schritten:

- Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Verwenden Sie jedes Mal, wenn Sie sich selbst eine Injektion geben, neue Einwegnadeln und – spritzen. Verwenden Sie Spritzen und Nadeln nur einmal. Verwenden Sie **niemals** Nadeln und Spritzen zusammen mit anderen Personen.
- Nehmen Sie die Ampulle aus dem Umkarton.
- Sehen Sie sich die Ampulle genau an. NICHT VERWENDEN, wenn sie zerbrochen ist oder wenn die Flüssigkeit schlierig aussieht oder Partikel enthält. In all diesen Fällen bringen Sie die gesamte Packung zurück zur Apotheke.

Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu verringern, wird empfohlen, dass die Lösung vor der Anwendung Raumtemperatur erreicht haben sollte.

Die Ampullen sind erst unmittelbar vor der Anwendung zu öffnen und jeder nicht verwendete Rest ist zu verworfen.

Überprüfen Sie das Verfalldatum und die Dosis

Überprüfen Sie das Verfalldatum, das auf dem Etikett der Ampulle (nach „EXP“) steht. Vergewissern Sie sich, dass die Ampulle die Dosis enthält, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat.

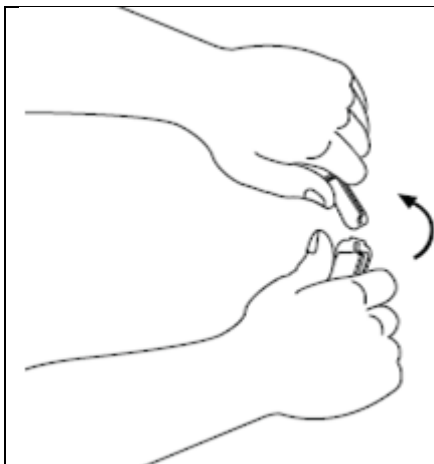
NICHT VERWENDEN, wenn das Arzneimittel abgelaufen ist oder die Dosis falsch ist. In beiden Fällen bringen Sie die gesamte Packung zurück zur Apotheke.

Wie Signifor zu injizieren ist



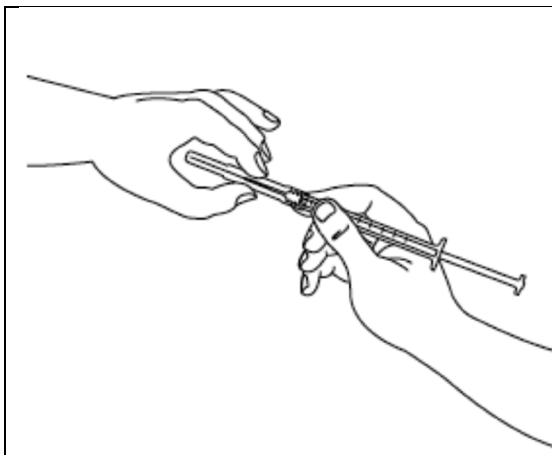
Schritt 1:

Die Signifor-Injektionslösung ist in eine Brechampulle abgefüllt. Der Farbpunkt auf dem oberen Teil zeigt die Position der Sollbruchstelle auf dem Ampullenhals. Klopfen Sie mit Ihrem Finger auf die Ampulle um sicherzugehen, dass keine Flüssigkeit im oberen Teil ist, wenn Sie die Ampulle öffnen.



Schritt 2:

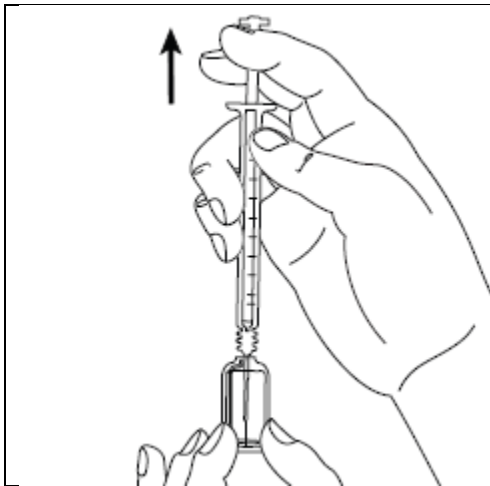
Empfohlene Vorgehensweise: Halten Sie die Ampulle senkrecht, so dass der Farbpunkt von Ihnen weg zeigt. Halten Sie den Ampullenkörper in einer Hand und fassen Sie die Ampulle so, dass sich Ihre Daumen oberhalb und unterhalb des Ampullenhalses befinden. Brechen Sie das Oberteil der Ampulle an der Sollbruchstelle ab. Stellen Sie die Ampulle nach dem Öffnen aufrecht auf eine saubere, flache Oberfläche.



Schritt 3:

Nehmen Sie die sterile Spritze und setzen Sie die Nadel darauf. Wenn Ihnen gesagt wurde, dass Sie zwei Nadeln verwenden sollen, müssen Sie die lange, dicke, stumpfe für diesen Schritt verwenden.

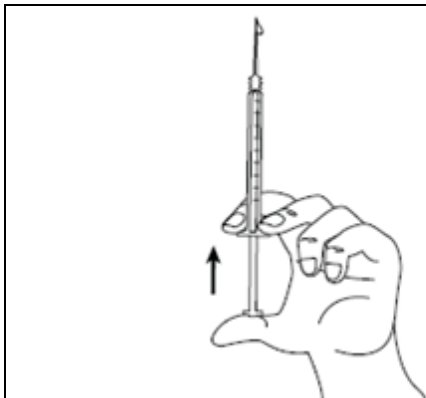
Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer, bevor Sie mit Schritt 4 fortfahren.



Schritt 4:

Entfernen Sie die Schutzkappe von der Nadel. Stecken Sie die Nadel in die Ampulle und ziehen Sie die Kolbenstange nach oben, um den gesamten Inhalt der Ampulle in die Spritze zu überführen.

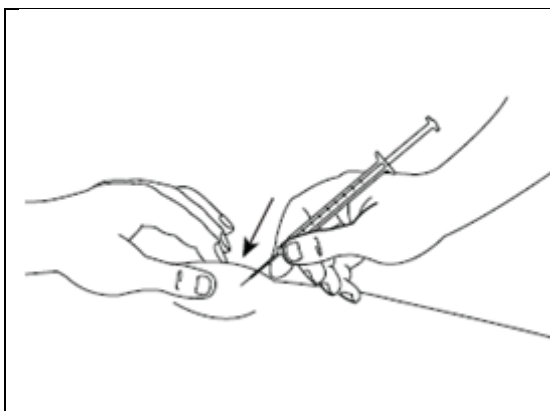
Wenn Ihnen gesagt wurde, dass Sie zwei Nadeln verwenden sollen, müssen Sie nun die lange Nadel durch die kurze ersetzen.



Schritt 5:

Halten Sie die Spritze in einer Hand zwischen zwei Fingern und mit dem Daumen auf der Unterseite der Kolbenstange. Klopfen Sie mit Ihren Fingern auf die Spritze, um Luftblasen loszuwerden. Vergewissern Sie sich durch Drücken der Kolbenstange bis ein erster Tropfen an der Nadelspitze erscheint, dass keine Luftblasen in der Spritze sind.

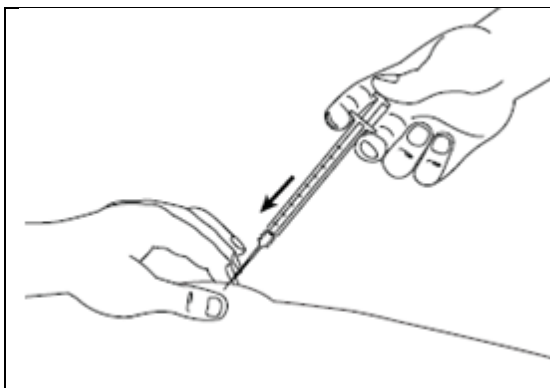
Die Nadel darf nichts berühren. Es ist jetzt alles für die Injektion vorbereitet.



Schritt 6:

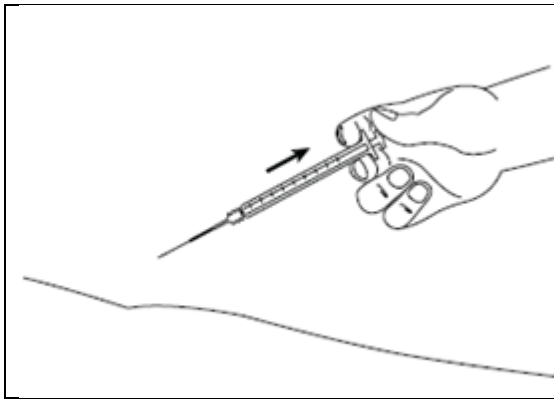
Drücken Sie dann die Haut an der Injektionsstelle leicht zusammen. Halten Sie die Nadel in einem Winkel von ungefähr 45 Grad (wie im Bild gezeigt) und stechen Sie sie an der Injektionsstelle ein.

Ziehen Sie leicht an der Kolbenstange um sich zu vergewissern, dass kein Blutgefäß getroffen wurde. Wenn Sie Blut in der Spritze sehen, ziehen Sie zuerst die Nadel aus der Haut heraus, dann ersetzen Sie die kurze Nadel durch eine neue und stechen sie an einer anderen Injektionsstelle wieder ein.



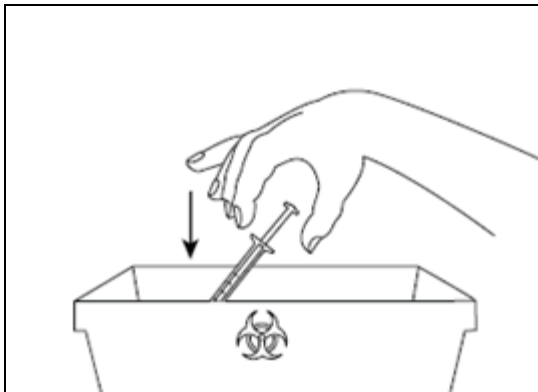
Schritt 7:

Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle weiterhin leicht zusammen. Drücken Sie die Kolbenstange langsam so weit wie möglich nach unten, bis die gesamte Lösung injiziert ist. Lassen Sie die Kolbenstange niedergedrückt und halten Sie die Spritze 5 Sekunden lang in dieser Position.



Schritt 8:

Geben Sie langsam die Hautfalte frei und ziehen Sie die Nadel sanft heraus. Stecken Sie die Schutzkappe wieder auf die Nadel.



Schritt 9:

Entsorgen Sie die Spritze und die Nadel sofort in einem Behälter für scharfkantige Gegenstände oder in einem anderen fest verschließbaren Behälter für Abfälle. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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
Pasireotid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Signifor und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Signifor beachten?
3. Wie ist Signifor anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Signifor aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Signifor und wofür wird es angewendet?

Signifor ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Pasireotid enthält. Es wird angewendet, um Akromegalie bei erwachsenen Patienten zu behandeln. Es wird auch angewendet, um die Cushing-Krankheit bei erwachsenen Patienten zu behandeln, bei denen ein operativer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein operativer Eingriff fehlgeschlagen ist.

Akromegalie

Akromegalie wird durch einen Tumor hervorgerufen, der als Hypophysenadenom bezeichnet wird und sich in der Hirnanhangsdrüse an der Gehirnbasis entwickelt. Das Adenom führt im Körper zu einer Überproduktion von Hormonen, die das Wachstum von Geweben, Organen und Knochen kontrollieren. In Folge kommt es zu einer Vergrößerung von Knochen und Gewebe, insbesondere in den Händen und Füßen.

Signifor reduziert die Produktion dieser Hormone und auch die Größe des Adenoms. Dies führt im Ergebnis zu einer Verringerung der Akromegalie-Symptome wie Kopfschmerzen, starkes Schwitzen, Taubheitsgefühl in Händen und Füßen, Müdigkeit und Gelenkschmerzen.

Cushing-Krankheit

Die Cushing-Krankheit wird durch eine Vergrößerung der Hirnanhangsdrüse (eine Drüse an der Gehirnbasis), ein sogenanntes Hypophysenadenom, hervorgerufen. Dies führt im Körper zu einer Überproduktion eines Hormons, das adrenokortikotropes Hormon (ACTH) genannt wird. Dies wiederum führt zur Überproduktion eines weiteren Hormons, das Kortisol genannt wird.

Im menschlichen Körper wird natürlicherweise eine Substanz produziert, die Somatostatin genannt wird. Somatostatin blockiert die Produktion bestimmter Hormone, darunter auch die von ACTH. Pasireotid wirkt ganz ähnlich wie Somatostatin. Signifor kann demnach die Produktion von ACTH

blockieren. Dies hilft, die Überproduktion von Kortisol unter Kontrolle zu bringen und die mit der Cushing-Krankheit verbundenen Beschwerden werden verbessert.

Wenn Sie Fragen zur Wirkungsweise von Signifor haben oder wissen möchten, warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, fragen Sie bitte Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Signifor beachten?

Signifor darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Pasireotid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwere Leberprobleme haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Signifor anwenden, wenn Sie eine der folgenden Krankheiten haben oder jemals hatten:

- Probleme mit Ihrem Blutzucker-Spiegel, entweder zu hoch (wie bei Hyperglykämie/Diabetes) oder zu niedrig (Unterzuckerung/Hypoglykämie);
- Probleme mit dem Herz wie kürzlicher Herzinfarkt, Herzleistungsschwäche (eine Herzerkrankung, bei der das Herz nicht genug Blut durch den Körper pumpen kann) oder plötzliche bzw. erdrückende Schmerzen in der Brust (üblicherweise ein Gefühl von Druck, Schwere, Enge, eingeklemmt sein oder Schmerzen über dem Brustkorb);
- eine Herzrhythmusstörung, z. B. unregelmäßiger Herzschlag oder ein unnormales EKG-Signal namens „verlängertes QT-Intervall“ oder „QT-Verlängerung“;
- niedrige Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut;
- Gallensteine;
- oder wenn Sie Gerinnungshemmer einnehmen (Arzneimittel, die die Gerinnungsfähigkeit des Bluts verringern). Ihr Arzt wird Ihre Gerinnungswerte überwachen und möglicherweise die Dosis des Gerinnungshemmers anpassen.

Während Ihrer Behandlung mit Signifor

- Signifor kann einen Anstieg Ihres Blutzuckers verursachen. Eventuell wird Ihr Arzt Ihren Blutzucker überwachen und die Behandlung mit einem Antidiabetikum beginnen oder die Dosierung Ihres Antidiabetikums anpassen.
- Signifor kontrolliert eine Überproduktion von Kortisol. Die Wirkung kann zu stark sein und es kann sein, dass Sie Anzeichen oder Beschwerden bemerken, die auf einen Kortisolmangel zurückzuführen sind, z. B. große Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen oder niedriger Blutdruck. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, falls dies eintritt.
- Signifor könnte Ihre Herzfrequenz verlangsamen. Eventuell wird Ihr Arzt Ihre Herzfrequenz mit Hilfe einer Elektrokardiographie (EKG), einer Aufzeichnung der elektrischen Aktivität des Herzens, kontrollieren. Wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung einer Herzkrankheit anwenden, muss Ihr Arzt vielleicht dessen Dosis anpassen.
- Ihr Arzt kann auch Ihre Gallenblase, ihre Leberenzyme und Hypophysenhormone regelmäßig untersuchen wollen, weil diese durch dieses Arzneimittel beeinflusst werden könnten.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren, weil keine Daten in dieser Altersgruppe verfügbar sind.

Anwendung von Signifor zusammen mit anderen Arzneimitteln

Signifor kann die Art und Weise, wie einige andere Arzneimittel wirken, beeinflussen. Wenn Sie andere Arzneimittel (einschließlich nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel) gleichzeitig mit Signifor anwenden, muss Ihr Arzt vielleicht Ihr Herz noch sorgfältiger überwachen oder die Dosierung von Signifor oder der anderen Arzneimittel ändern. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere dann, wenn

Sie die Folgenden anwenden:

- Arzneimittel, die bei Organtransplantationen verwendet werden, um die Aktivität des Immunsystems zu reduzieren (Ciclosporin);
- Arzneimittel zur Behandlung zu hoher (z. B. bei Diabetes) oder zu niedriger (Hypoglykämie) Blutzuckerspiegel z. B.:
 - Insulin
 - Metformin, Liraglutid, Vildagliptin, Nateglinid (Antidiabetika);
- Arzneimittel zur Behandlung eines unnormalen Herzschlags, wie z. B. Arzneimittel mit Disopyramid, Procainamid, Chinidin, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid, Amiodaron oder Dronedaron;
- Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (zum Einnehmen: Clarithromycin, Moxifloxacin; über eine Injektion: Erythromycin, Pentamidin);
- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen (Ketoconazol, außer als Shampoo);
- Arzneimittel zur Behandlung bestimmter psychischer Erkrankungen (Chlorpromazin, Thioridazin, Fluphenazin, Pimozid, Haloperidol, Tiaprid, Amisulprid, Sertindol, Methadon);
- Arzneimittel zur Behandlung von Heuschnupfen und anderen Allergien (Terfenadin, Astemizol, Mizolastin);
- Arzneimittel zur Vorbeugung oder Behandlung der Malaria (Chloroquin, Halofantrine, Lumefantrine);
- Arzneimittel zur Kontrolle des Blutdrucks wie:
 - Betablocker (Metoprolol, Carteolol, Propranolol, Sotalol)
 - Kalziumkanalblocker (Bepridil, Verapamil, Diltiazem)
 - Cholinesterase-Inhibitoren (Rivastigmin, Physostigmin);
- Arzneimittel zur Kontrolle der Elektrolytbilanz (Kalium, Magnesium) in Ihrem Körper.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Fragen Sie vor der Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- Sie sollten Signifor während der Schwangerschaft nicht anwenden, außer wenn die Behandlung zwingend erforderlich ist. Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.
- Wenn Sie stillen, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat, da nicht bekannt ist, ob Signifor in die Muttermilch übergeht.
- Wenn Sie eine sexuell aktive Frau sind, sollten Sie während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Fragen Sie Ihren Arzt über die Notwendigkeit einer Schwangerschaftsverhütung, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Signifor kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, weil einige der Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel und Müdigkeit, die Sie vielleicht während der Anwendung von Signifor haben, Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Signifor

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

3. Wie ist Signifor anzuwenden?

Dieses Arzneimittel wird Ihnen von geschultem medizinischem Fachpersonal gegeben.

Wieviel Signifor ist anzuwenden?

Akromegalie

Die empfohlene Anfangsdosis mit Signifor bei Akromegalie beträgt 40 mg alle 4 Wochen. Nachdem Sie mit der Behandlung begonnen haben, überprüft Ihr Arzt vielleicht Ihre Dosis. Dabei wird möglicherweise auch die Konzentration der Wachstumshormone oder anderer Hormone in Ihrem Blut gemessen. Abhängig von den Ergebnissen und von Ihrem Zustand muss die pro Injektion gegebene

Signifor-Dosis möglicherweise reduziert oder erhöht werden. Die Dosis sollte 60 mg nicht übersteigen. Wenn Sie vor Beginn der Behandlung der Akromegalie mit Signifor eine Lebererkrankung hatten, könnte Ihr Arzt entscheiden, die Behandlung mit einer Dosis von 20 mg zu beginnen.

Cushing-Krankheit

Die empfohlene Anfangsdosis mit Signifor bei der Cushing-Krankheit beträgt 10 mg alle 4 Wochen. Nachdem Sie mit der Behandlung begonnen haben, überprüft Ihr Arzt vielleicht Ihre Dosis. Dabei wird möglicherweise auch die Konzentration des Kortisols in Ihrem Blut oder Urin gemessen. Abhängig von den Ergebnissen und von Ihrem Zustand muss die pro Injektion gegebene Signifor-Dosis möglicherweise reduziert oder erhöht werden. Die Dosis sollte 40 mg nicht übersteigen.

Ihr Arzt wird regelmäßig kontrollieren, wie Sie auf die Behandlung mit Signifor ansprechen und die für Sie richtige Dosis festlegen.

Wie ist Signifor anzuwenden?

Signifor wird Ihnen von Ihrem Arzt oder medizinischem Fachpersonal injiziert. Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker.

Signifor ist zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Das bedeutet, dass Signifor mit einer Nadel in den Gesäßmuskel gespritzt wird.

Wie lange ist Signifor anzuwenden?

Dies ist eine Langzeitbehandlung, die möglicherweise Jahre dauern kann. Ihr Arzt wird Ihre Erkrankung regelmäßig kontrollieren, um zu prüfen, ob die Behandlung die gewünschte Wirkung zeigt. Die Behandlung mit Signifor sollte solange fortgesetzt werden, wie Ihr Arzt es für nötig hält.

Wenn Sie die Anwendung von Signifor abbrechen

Wenn Sie die Behandlung mit Signifor unterbrechen, können Ihre Beschwerden wieder auftreten. Beenden Sie daher die Anwendung von Signifor erst, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bekommen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hohe Blutzucker-Spiegel. Möglicherweise verspüren Sie starken Durst, übermäßige Harnausscheidung, vermehrten Appetit bei gleichzeitiger Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.
- Gallensteine oder damit verbundene Komplikationen. Möglicherweise verspüren Sie Fieber, Schüttelfrost, Gelbfärbung der Haut/Augen, plötzliche Schmerzen im Rücken oder auf der rechten Bauchseite.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Niedriger Kortisolspiegel. Möglicherweise verspüren Sie große Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Übelkeit, Erbrechen und niedrigen Blutdruck.
- Verlangsamter Herzschlag.
- Verlängertes QT-Intervall (ein abnormales elektrisches Signal in Ihrem Herzen, das bei Tests

- festgestellt werden kann).
- Probleme mit dem Gallenfluss (Cholestase). Möglicherweise bemerken Sie eine Gelbfärbung der Haut, dunklen Urin, helle Stühle und Juckreiz.
- Entzündung der Gallenblase (Cholezystitis).

Weitere Nebenwirkungen von Signifor können einschließen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall
- Übelkeit
- Bauchschmerzen
- Erschöpfung

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Müdigkeit, Erschöpfung, Blässe (Anzeichen für eine verminderte Anzahl von roten Blutkörperchen)
- Appetitverlust
- Kopfschmerzen
- Blähungen
- Erbrechen
- Schwindel
- Schmerzen, Beschwerden, Juckreiz und Schwellung an der Injektionsstelle
- Veränderte Werte bei Leberfunktionstests
- Abnormale Ergebnisse bei Bluttests (Anzeichen für hohe Konzentrationen von Kreatinphosphokinase, glykosyliertem Hämoglobin und Lipase im Blut)
- Haarausfall

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Veränderte Blutwerte (Amylase) bei Funktionstests der Bauchspeicheldrüse
- Veränderte Blutgerinnungsparameter

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Erhöhte Spiegel von Ketonkörpern (eine Gruppe von Stoffen, die in der Leber hergestellt werden) im Urin oder Blut (diabetische Ketoazidose) als Komplikation eines erhöhten Blutzuckerspiegels.
Möglicherweise haben Sie einen fruchtig duftenden Atem, Atembeschwerden und sind verwirrt.
- Öligere oder fettige Stühle
- Verfärbte Stühle

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

5. Wie ist Signifor aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Durchstechflasche und Fertigspritze nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Signifor enthält

- Der Wirkstoff ist Pasireotid.
Signifor 10 mg: jede Durchstechflasche enthält 10 mg Pasireotid (als Pasireotidembonat).
Signifor 20 mg: jede Durchstechflasche enthält 20 mg Pasireotid (als Pasireotidembonat).
Signifor 30 mg: jede Durchstechflasche enthält 30 mg Pasireotid (als Pasireotidembonat).
Signifor 40 mg: jede Durchstechflasche enthält 40 mg Pasireotid (als Pasireotidembonat).
Signifor 60 mg: jede Durchstechflasche enthält 60 mg Pasireotid (als Pasireotidembonat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Im Pulver: Polyglactin (50-60:40-50), Polyglactin (50:50).
 - Im Lösungsmittel: Carmellose-Natrium, Mannitol, Poloxamer (188), Wasser für Injektionszwecke.

Wie Signifor aussieht und Inhalt der Packung

Das Signifor Pulver ist ein leicht gelbliches bis gelbliches Pulver in einer Durchstechflasche. Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose bis leicht gelbe/braune Lösung in einer Fertigspritze.

Signifor 10 mg ist in Einzelpackungen erhältlich, die eine Durchstechflasche mit Pulver mit 10 mg Pasireotid und eine Fertigspritze mit 2 ml Lösungsmittel enthalten.

Signifor 20 mg ist in Einzelpackungen erhältlich, die eine Durchstechflasche mit Pulver mit 20 mg Pasireotid und eine Fertigspritze mit 2 ml Lösungsmittel enthalten.

Signifor 30 mg ist in Einzelpackungen erhältlich, die eine Durchstechflasche mit Pulver mit 30 mg Pasireotid und eine Fertigspritze mit 2 ml Lösungsmittel enthalten.

Signifor 40 mg ist in Einzelpackungen erhältlich, die eine Durchstechflasche mit Pulver mit 40 mg Pasireotid und eine Fertigspritze mit 2 ml Lösungsmittel enthalten.

Signifor 60 mg ist in Einzelpackungen erhältlich, die eine Durchstechflasche mit Pulver mit 60 mg Pasireotid und eine Fertigspritze mit 2 ml Lösungsmittel enthalten.

Jede Einzelpackung enthält die Durchstechflasche und die Fertigspritze in einer verblisterten Schale zusammen mit einem Durchstechflaschen-Adapter und einer Sicherheitsinjektionsnadel zur Injektion.

Signifor 40 mg und Signifor 60 mg sind auch als Bündelpackungen mit je 3 Zwischenpackungen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land in Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Hersteller

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
France

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Švedija

България

Recordati Rare Diseases
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36
Belgique/Belgien

Česká republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francie

Magyarország

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franciaország

Danmark

Recordati AB.
Tlf.: + 46 8 545 80 230
Sverige

Malta

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 1 47 73 64 58
Franza

Deutschland

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Eesti

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Rootsi

Norge

Recordati AB.
Tlf: + 46 8 545 80 230
Sverige

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

Polska

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francja

France

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Portugal

Recordati Rare Diseases SARL
Tel: +351 21 432 95 00

Hrvatska

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
France

Ísland

Recordati AB.
Simi: + 46 8 545 80 230
Svíþjóð

Italia

Recordati Rare Diseases Italy Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Κύπρος

Recordati Rare Diseases
Τηλ : +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Latvija

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Zviedrija

România

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franța

Slovenija

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Slovenská republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francúzsko

Suomi/Finland

Recordati AB.
Puh/Tel : +46 8 545 80 230
Sverige

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für das medizinische Fachpersonal bestimmt:

HINWEISE ZUR ANWENDUNG VON SIGNIFOR PULVER UND LÖSUNGSMITTEL ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSSUSPENSION

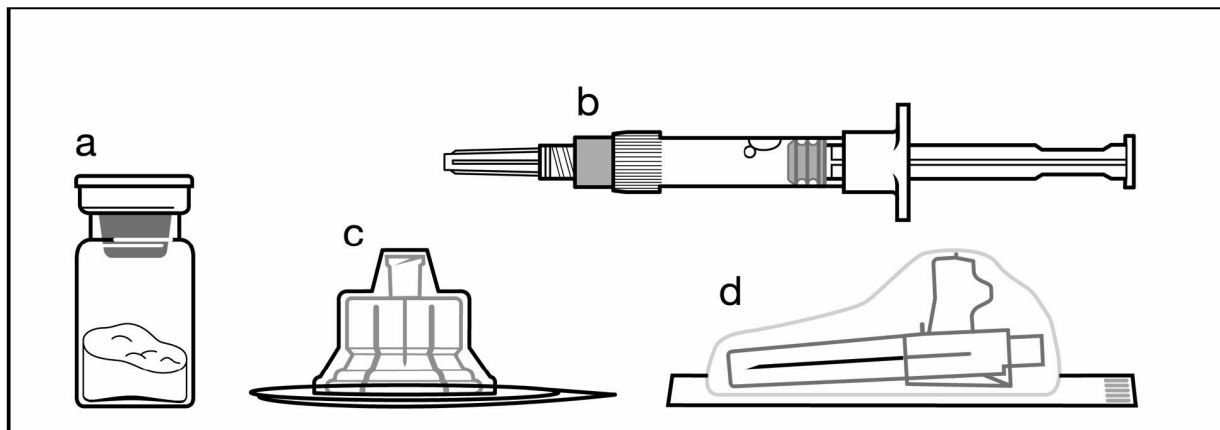
NUR ZUR TIEFEN INTRAMUSKULÄREN INJEKTION.

ACHTUNG:

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.** Nehmen Sie das Injektionsset aus dem Kühlschrank und lassen Sie es vor der Rekonstitution mindestens 30 Minuten, aber nicht länger als 24 Stunden, bei Raumtemperatur stehen.
- Nach Zusatz des Lösungsmittels **schwenken Sie die Durchstechflasche leicht**, 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.

Sie dürfen die Signifor-Suspension erst unmittelbar vor der Anwendung herstellen.

Signifor darf nur von geschultem medizinischem Fachpersonal gegeben werden.

Schritt 1

Nehmen Sie das Signifor Injektionsset aus der Kühllagerung.

Es ist unbedingt erforderlich, dass das Injektionsset Raumtemperatur erreicht hat, bevor Sie mit der Rekonstitution beginnen! Lassen Sie das Injektionsset vor der Rekonstitution mindestens 30 Minuten, aber nicht länger als 24 Stunden, bei Raumtemperatur stehen.

Hinweis: Wenn das Injektionsset nicht innerhalb von 24 Stunden verwendet wird, kann es wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden.



Schritt 2

Nehmen Sie den Kunststoff-Schnappdeckel von der Durchstechflasche und reinigen Sie den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer.

Ziehen Sie den Foliendeckel von der verblisterten Schale mit dem Durchstechflaschen-Adapter, aber nehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter NICHT aus seiner Verpackung.

Halten Sie den Durchstechflaschen-Adapter mit der Verpackung fest, setzen Sie den Durchstechflaschen-Adapter auf die Durchstechflasche und drücken Sie ihn ganz nach unten, bis er mit einem hörbaren „Klick“ einrastet.

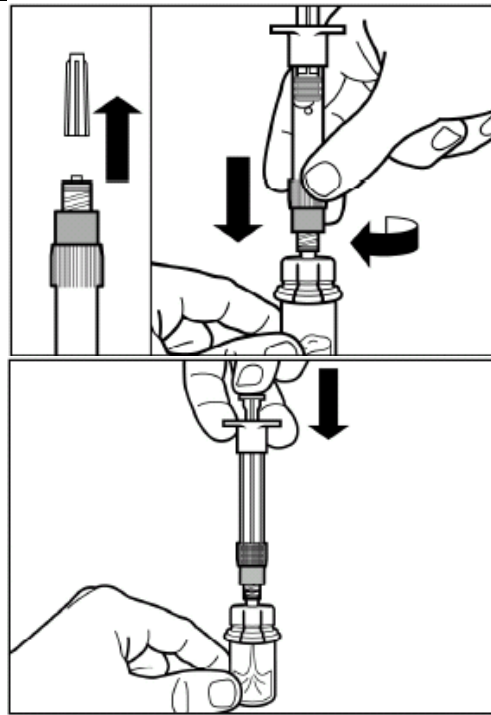
Ziehen Sie die Verpackung senkrecht nach oben vom Durchstechflaschen-Adapter ab (siehe Abbildung).



Schritt 3

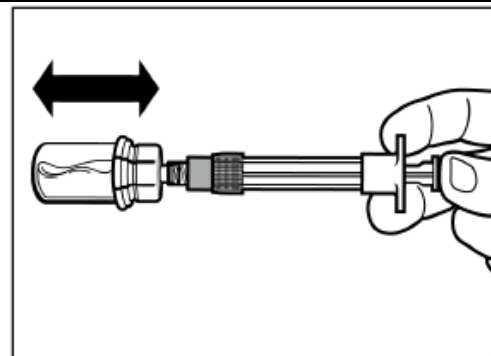
Ziehen Sie die Kappe von der Fertigspritze mit dem Lösungsmittel ab und **schrauben** Sie die Spritze auf den Durchstechflaschen-Adapter.

Drücken Sie den Kolben der Fertigspritze langsam ganz nach unten, um das Lösungsmittel vollständig in die Durchstechflasche zu überführen.



Schritt 4

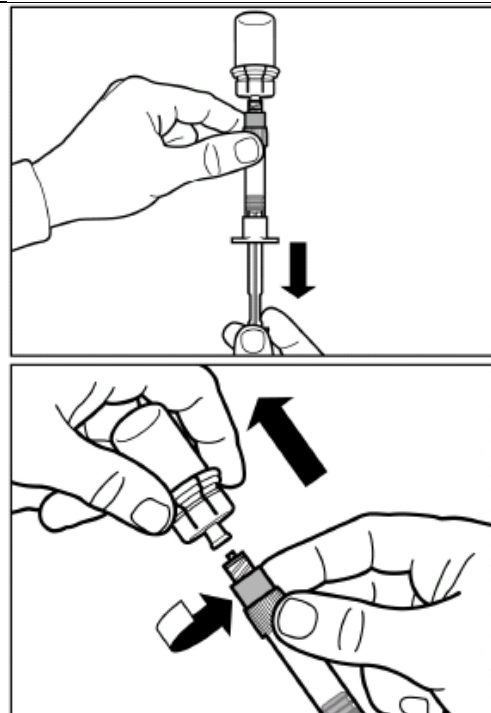
ACHTUNG: Halten Sie den Kolben nach unten gedrückt und schwenken Sie die Durchstechflasche **mindestens 30 Sekunden leicht**, bis das Pulver vollständig suspendiert ist. **Falls das Pulver nicht vollständig suspendiert ist, schwenken Sie die Durchstechflasche erneut 30 Sekunden lang leicht.**



Schritt 5

Drehen Sie Spritze und Durchstechflasche um, ziehen Sie den Kolben **langsam** heraus und ziehen Sie den gesamten Inhalt aus der Durchstechflasche in die Spritze auf.

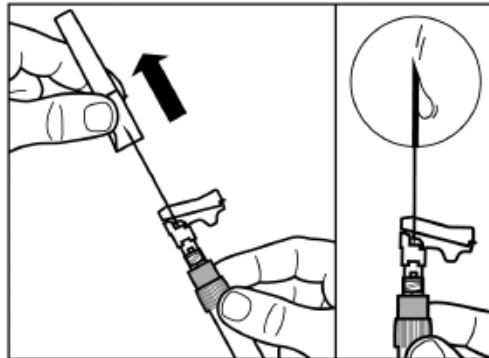
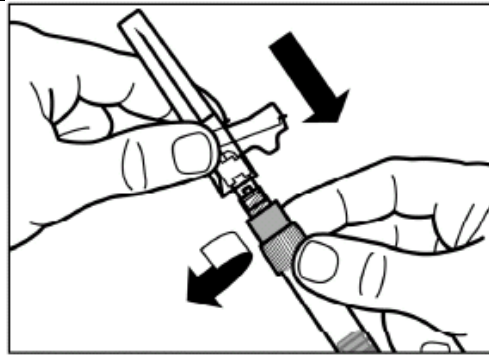
Schrauben Sie die Spritze vom Durchstechflaschen-Adapter ab.



Schritt 6

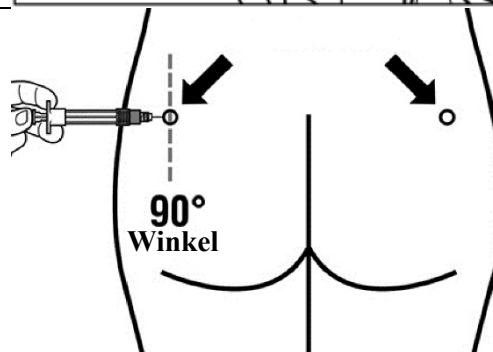
Schrauben Sie die Sicherheitsinjektionsnadel auf die Spritze.

Ziehen Sie die Schutzhülle gerade von der Nadel ab. Zur Vermeidung einer Sedimentbildung können Sie die Spritze leicht schwenken, um die Gleichförmigkeit der Suspension zu erhalten. Tippen Sie die Spritze leicht an, um etwaige sichtbare Luftblasen zu entfernen und aus der Spritze zu drücken. Das rekonstituierte Signifor ist nun zur **sofortigen** Gabe bereit.



Schritt 7

Signifor darf nur als tiefe intramuskuläre Injektion gegeben werden. Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Führen Sie die Nadel zur Gänze in einem 90-Grad-Winkel zur Hautoberfläche in den linken oder rechten M. gluteus ein. Ziehen Sie den Kolben langsam zurück, um zu prüfen, ob ein Blutgefäß getroffen wurde und stechen Sie gegebenenfalls die Nadel an einer anderen Stelle erneut ein. Drücken Sie den Kolben langsam nach unten, bis die Spritze leer ist. Ziehen Sie die Nadel aus der Injektionsstelle zurück und aktivieren Sie den Sicherheitsschutz (siehe Schritt 8).



Injektionsstellen

Schritt 8

Aktivieren Sie den Sicherheitsschutz über der Nadel auf eine der folgenden beiden Arten:

- entweder den klappbaren Teil des Sicherheitsschutzes auf eine feste Oberfläche drücken (Abbildung A),
- oder das Scharnier mit dem Finger nach vorne schieben (Abbildung B).

Ein hörbares „Klick“ bestätigt die korrekte Aktivierung.

Entsorgen Sie die Spritze sofort in einem Spritzenbehältnis.

