

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Signifor 10 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie Signifor 20 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie Signifor 30 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie Signifor 40 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie Signifor 60 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Signifor 10 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie Een injectieflacon bevat 10 mg pasireotide (als pasireotidepamoaat).

Signifor 20 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie Een injectieflacon bevat 20 mg pasireotide (als pasireotidepamoaat).

Signifor 30 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie Een injectieflacon bevat 30 mg pasireotide (als pasireotidepamoaat).

Signifor 40 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie Een injectieflacon bevat 40 mg pasireotide (als pasireotidepamoaat).

Signifor 60 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie Een injectieflacon bevat 60 mg pasireotide (als pasireotidepamoaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie (poeder voor injectie). Poeder: lichtgelig tot gelig poeder.

Oplosmiddel: heldere, kleurloze tot lichtgele of lichtbruine oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van volwassen patiënten met acromegalie voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet curatief is geweest en die onvoldoende gereguleerd zijn met een behandeling met een ander somatostatine-analoog.

Behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd.

De 60 mg sterkte dient alleen gebruikt te worden voor de behandeling van acromegalie.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

#### *Acromegalie*

De aanbevolen aanvangsdosis voor de behandeling van acromegalie is 40 mg pasireotide iedere

4 weken.

De dosis mag worden verhoogd tot een maximum van 60 mg bij patiënten waarbij de spiegels van het groeihormoon (GH) en/of de *insulin like growth factor 1* (IGF-1), na 3 maanden behandeling met 40 mg Signifor, niet volledig onder controle zijn.

Behandeling van vermoede bijwerkingen of een te sterke respons op de behandeling (IGF-1 < *lower limit of normal* (LLN)) kan een tijdelijke dosisverlaging van Signifor vereisen. De dosis mag tijdelijk of permanent worden verlaagd.

#### *Ziekte van Cushing*

De aanbevolen aanvangsdosis voor de behandeling van de ziekte van Cushing is 10 mg pasireotide via diepe intramusculaire injectie iedere 4 weken. De patiënt dient beoordeeld te worden op een klinisch gunstig effect na de eerste maand van de behandeling en nadien op regelmatige tijdstippen. De dosis kan iedere 2 tot 4 maanden worden getitreerd op basis van respons en verdraagbaarheid. De maximumdosis Signifor bij de ziekte van Cushing is 40 mg iedere 4 weken. Als er geen klinisch gunstig effect wordt waargenomen, moet bij patiënten stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Behandeling van vermoede bijwerkingen of een te sterke respons op de behandeling (cortisolspiegels < LLN (ondergrens normale waarde - *lower limit of normal*)) kan dosisverlaging, onderbreking of stopzetting van Signifor vereisen.

#### *Overschakeling van de subcutane naar de intramusculaire formulering*

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het overschakelen van de subcutane naar de intramusculaire formulering van pasireotide. Indien een dergelijke overschakeling nodig is, is de aanbevolen aanvangsdosis voor de behandeling van de ziekte van Cushing 10 mg pasireotide via diepe intramusculaire injectie iedere 4 weken. De patiënt dient gecontroleerd te worden op respons en verdraagbaarheid en verdere dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn.

#### *Gemiste dosis*

Indien een dosis van Signifor wordt gemist, dient de gemiste injectie zo spoedig mogelijk te worden toegediend. De volgende dosis dient dan opnieuw 4 weken na deze toediening te worden gepland om het normale schema van iedere 4 weken een dosis te hervatten.

#### *Speciale populaties*

##### *Oudere patiënten (≥65 jaar)*

Er zijn beperkte gegevens over gebruik van Signifor bij patiënten ouder dan 65 jaar, maar er zijn geen aanwijzingen die erop wijzen dat bij deze patiënten de dosis moet worden aangepast (zie rubriek 5.2).

##### *Nierfunctiestoornis*

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

##### *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child Pugh A) hoeft de dosis niet te worden aangepast.

Acromegalie: de aanbevolen aanvangsdosis voor acromegaliepatiënten met matige leverfunctiestoornis (Child Pugh B) is 20 mg iedere 4 weken en de maximale aanbevolen dosis voor deze patiënten is 40 mg iedere 4 weken (zie rubriek 5.2).

Ziekte van Cushing: de aanbevolen aanvangsdosis voor patiënten met de ziekte van Cushing met matige leverfunctiestoornis (Child Pugh B) is 10 mg iedere 4 weken en de maximale aanbevolen dosis voor deze patiënten is 20 mg iedere 4 weken (zie rubriek 5.2).

Signifor mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child Pugh C) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Signifor bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

##### *Wijze van toediening*

Signifor moet worden toegediend via diepe intramusculaire injectie door een getrainde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. De Signifor-suspensie moet onmiddellijk vóór de toediening worden bereid.

De locatie van herhaalde intramusculaire injecties moet worden afgewisseld tussen de linker- en de rechter gluteale spier. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh C).

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### Glucosemetabolisme

Bij met pasireotide behandelde gezonde vrijwilligers en patiënten zijn vaak veranderingen in de bloedglucosespiegels gemeld. Bij deelnemers aan klinisch onderzoek met pasireotide is hyperglykemie en minder vaak, hypoglykemie waargenomen (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten die hypoglykemie ontwikkelden, bleek de aandoening in het algemeen te reageren op antidiabetische therapie. Dosisreductie of het stopzetten van de behandeling met pasireotide omwille van hyperglykemie waren zeldzaam in klinische onderzoeken met pasireotide. Het ontstaan van hyperglykemie lijkt verband te houden met een verminderde afgifte van insuline en van incretinehormonen (te weten *glucagon-like peptide-1* [GLP-1] en *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* [GIP]).

De glykemische status (nuchter plasmagluucose/hemoglobine A1c [FPG/HbA1c]) moet vóór instelling van behandeling met pasireotide worden beoordeeld. FPG/HbA1c-monitoring tijdens de behandeling moet volgens de vastgestelde richtlijnen plaatsvinden. Zelfmonitoring van de bloedglucosespiegel en/of FPG-beoordelingen moeten gedurende de eerste drie maanden wekelijks plaatsvinden en vervolgens periodiek, daar waar klinisch aangewezen, alsook gedurende de eerste vier tot zes weken na iedere dosisverhoging. Daarnaast dient controle van de FPG 4 weken en HbA1c drie maanden na het einde van de behandeling te worden uitgevoerd.

Als hyperglykemie optreedt bij een patiënt die met Signifor wordt behandeld, wordt het opstarten of een aanpassing van antidiabetische behandeling aanbevolen, volgens de gevestigde behandelingsrichtlijnen voor de behandeling van hyperglykemie. Als ongereguleerde hyperglykemie aanhoudt ondanks adequate medicamenteuze behandeling, moet de dosis Signifor worden verlaagd of moet de behandeling met Signifor worden stopgezet (zie ook rubriek 4.5).

Er zijn postmarketinggevallen van ketoacidose geweest met Signifor bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van diabetes. Patiënten die verschijnselen en klachten vertonen die overeenstemmen met ernstige metabole acidose moeten worden getest voor ketoacidose, ongeacht een voorgeschiedenis

van diabetes.

Bij patiënten met slechte glykemische regulering (gedefinieerd door HbA1c-waarden >8% bij behandeling met antidiabetica) dient de diabetesbehandeling en het toezicht voorafgaand aan de start en tijdens de pasireotidetherapie te worden geïntensiveerd.  
Leveronderzoeken

Milde voorbijgaande verhogingen van aminotransferases zijn vaak waargenomen bij patiënten behandeld met pasireotide. Zeldzame gevallen van gelijktijdige verhoging van ALT (alanineaminotransferase) groter dan 3 x ULN en bilirubine groter dan 2 x ULN zijn ook waargenomen (zie rubriek 4.8). Controle van de leverfunctie is aan te bevelen vóór intramusculaire behandeling met pasireotide en na de eerste twee tot drie weken, daarna maandelijks voor 3 maanden gedurende de behandeling. Daarna dient de leverfunctie te worden gecontroleerd waar dit klinisch aangewezen is. Patiënten met verhoogde transaminasespiegels moeten regelmatig worden gecontroleerd totdat de waarden terugkeren naar het niveau van voor de behandeling. Behandeling met pasireotide dient te worden beëindigd indien de patiënt geelzucht of andere verschijnselen ontwikkelt die suggestief zijn voor klinisch significante leverdisfunctie, in het geval van een aanhoudende verhoging van AST (aspartaataminotransferase) of ALT van 5 x ULN of groter of indien ALT- of AST-verhogingen groter dan 3 x ULN gelijktijdig voorkomen met bilirubineverhogingen groter dan 2 x ULN. Na het beëindigen van de behandeling met pasireotide dienen patiënten te worden gecontroleerd totdat de afwijkende waarden zijn verdwenen. Behandeling mag niet worden hervat indien aan pasireotide gerelateerde afwijkingen van de leverfunctie worden vermoed.

### Cardiovasculairgerelateerde voorvallen

Bij gebruik van pasireotide is bradycardie gemeld (zie rubriek 4.8). Zorgvuldige monitoring wordt aanbevolen bij patiënten met een hartaandoening en/of risicofactoren voor bradycardie, zoals een voorgeschiedenis van klinisch significante bradycardie of acuut myocardinfarct, hooggradig hartblok, congestief hartfalen (NYHA-klasse III of IV), instabiele angina pectoris, aanhoudende ventrikeltachycardie, ventrikelfibrilleren. Het kan nodig zijn om de dosis van geneesmiddelen zoals bètablokkers, calciumantagonisten of geneesmiddelen om de elektrolytenbalans te reguleren, aan te passen (zie ook rubriek 4.5).

In twee specifieke onderzoeken, uitgevoerd met het subcutane preparaat, bleek pasireotide bij gezonde vrijwilligers het QT-interval op het ECG te verlengen. De klinische significantie van deze verlenging is niet bekend. De klinische fase III-onderzoeken bij acromegaliepatiënten identificeerden geen klinisch relevante verschillen in de QT-verlengingsvoorvallen tussen pasireotide intramusculaire toediening en de somatostatine-analogen die werden getest als actieve vergelijkers. Alle QT-gerelateerde voorvallen waren van voorbijgaande aard en verdwenen zonder therapeutische interventie. Gevallen van torsade de pointes werden niet waargenomen in de klinische onderzoeken met pasireotide.

Pasireotide moet voorzichtig worden gebruikt en de baten en risico's moeten worden afgewogen bij patiënten met een significant risico op het ontstaan van QT-verlenging, zoals die:

- met congenitaal lange-QT-syndroom;
- met niet onder controle gebrachte of significante hartaandoeningen, waaronder recent myocardinfarct, congestief hartfalen, instabiele angina pectoris of klinisch belangrijke bradycardie;
- welke antiaritmica gebruiken of andere stoffen waarvan bekend is dat deze tot QT-verlenging leiden (zie rubriek 4.5);
- met hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie.

Een uitgang-ECG is aan te bevelen vóór instelling van behandeling met Signifor. Monitoring van een effect op het QTc-interval is aan te raden 21 dagen na het begin van de behandeling, daarna waar dit klinisch aangewezen is. Hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie moet vóór toediening van Signifor worden gecorrigeerd; tijdens de behandeling moet hier periodiek op worden gecontroleerd.

### Hypocortisolisme

De onderdrukking van ACTH (adrenocorticotroop hormoon) kan leiden tot hypocortisolisme bij patiënten die worden behandeld met Signifor. Het is daarom nodig om patiënten te controleren en hun voorlichting te geven over de klachten en verschijnselen die gepaard gaan met hypocortisolisme (bijvoorbeeld zwakte, vermoeidheid, anorexie, misselijkheid, braken, hypotensie, hyperkaliëmie, hyponatriëmie, hypoglykemie). In geval van vastgesteld hypocortisolisme kan tijdelijke exogene steroïden- (glucocorticoïd)substitutie therapie en/of dosisverlaging of onderbreking van de behandeling met Signifor nodig zijn. Snelle dalingen van de cortisolspiegel kunnen verband houden met een afname van het aantal witte

bloedcellen.

#### Galblaas en gerelateerde voorvallen

Cholelithiase (galstenen) is een onderkende bijwerking van somatostatineanaloga en is in klinisch onderzoek met pasireotide vaak gemeld (zie rubriek 4.8). Er zijn postmarketinggevallen van cholangitis bij patiënten die Signifor gebruiken, wat in de meeste gevallen werd gemeld als een complicatie van galstenen. Echografisch onderzoek van de galblaas vóór en met intervallen van 6 tot 12 maanden tijdens behandeling met Signifor is daarom aan te bevelen. De aanwezigheid van galstenen bij met Signifor behandelde patiënten is grotendeels asymptomatisch; symptomatische stenen moeten *lege artis* worden behandeld.

#### Hypofysehormonen

Omdat de farmacologische activiteit van pasireotide lijkt op die van somatostatine, kan remming van andere hypofysehormonen dan GH en/of IGF-1 bij patiënten met acromegalie en ACTH/cortisol bij patiënten met de ziekte van Cushing niet worden uitgesloten. Daarom moet vóór en periodiek tijdens behandeling met Signifor controle van de hypofysefunctie (bijvoorbeeld TSH/vrij T4) worden overwogen, daar waar klinisch aangewezen.

#### Effect op de vruchtbaarheid bij vrouwen

De therapeutische voordelen van een verlaging van groeihormoon (GH)-spiegels en normalisatie van de concentratie *insulin like growth factor 1* (IGF-1) bij vrouwelijke acromegaliepatiënten en van een verlaging of normalisatie van serumcortisolspiegels bij vrouwelijke patiënten met de ziekte van Cushing zouden kunnen leiden tot herstel van de vruchtbaarheid. Vrouwen die zwanger kunnen worden moet worden geadviseerd om, indien nodig, adequate anticonceptie te gebruiken tijdens behandeling met Signifor (zie rubriek 4.6).

#### Stollingsafwijkingen

Patiënten met significant verhoogde waarden voor protrombinetijd (PT) en partiële tromboplastinetijd (PTT), of patiënten die coumarinederivaten of heparinederivaten kregen waren uitgesloten van de onderzoeken met pasireotide omdat de veiligheid van de combinatie met dergelijke anticoagulantia niet is vastgesteld. Indien gelijktijdig gebruik van anticoagulantia zoals coumarinederivaten of heparinederivaten met intramusculair gebruik van Signifor niet kan worden vermeden, moeten patiënten regelmatig worden gecontroleerd op afwijkingen in hun coagulatieparameters (PT en PTT) en moet de anticoagulantia dosering overeenkomstig worden aangepast.

#### Nierfunctiestoornis

Door de toegenomen blootstelling aan ongebonden geneesmiddel moet Signifor met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of met een ernstige nierziekte in het

eindstadium (zie rubriek 5.2). Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

#### Verwachte farmacokinetische interacties die tot effecten op pasireotide leiden

De invloed van de P-gp-remmer verapamil op de farmacokinetiek van subcutane pasireotide werd onderzocht in een geneesmiddelinteractiestudie bij gezonde vrijwilligers. Er werd geen verandering in de farmacokinetiek (snelheid of mate van blootstelling) van pasireotide waargenomen.

#### Verwachte farmacokinetische interacties die tot effecten op andere geneesmiddelen leiden

Pasireotide kan de relatieve biologische beschikbaarheid van ciclosporine verminderen. Bij gelijktijdige toediening van pasireotide en ciclosporine kan het nodig zijn om de dosis ciclosporine aan te passen om zo therapeutische spiegels te handhaven.

#### Verwachte farmacodynamische interacties

##### Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Pasireotide moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse Ia-antiarritmica (bijvoorbeeld kinidine, procaïnamide, disopyramide), klasse III-antiarritmica (bijvoorbeeld amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilide, ibutilide), bepaalde antibacteriële middelen (intraveneus erytromycine, pentamidine-injectie, claritromycine, moxifloxacin), bepaalde antipsychotica (bijvoorbeeld chloorpromazine, thioridazine, flufenazine, pimozide, haloperidol, tiapride, amisulpride, sertindol, methadon), bepaalde antihistaminica (bijvoorbeeld terfenadine, astemizol, mizolastine), antimalariamiddelen (bijvoorbeeld chloroquine, halofantrine, lumefantrine), bepaalde antischimmelmiddelen (ketoconazol, behalve in shampoo) (zie ook rubriek 4.4).

##### Antibradycardiemiddelen

Klinische monitoring van de hartslagfrequentie, met name aan het begin van de behandeling, wordt aanbevolen bij patiënten die pasireotide gelijktijdig krijgen toegediend met antibradycardiemiddelen zoals bètablokkers (bv. metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol), acetylcholinesteraseremmers (bv. rivastigmine, fysostigmine), bepaalde calciumantagonisten (bijvoorbeeld verapamil, diltiazem, bepridil) of bepaalde antiarritmica (zie ook rubriek 4.4).

##### Insuline en antidiabetica

Bij gelijktijdige toediening met pasireotide kan de dosis van insuline en antidiabetica (bv. metformine, liraglutide, vildagliptine, nateglinide) moeten worden aangepast (verlaagd of verhoogd) (zie ook rubriek 4.4).

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van pasireotide bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek, waarbij pasireotide via de subcutane route was toegediend, is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Pasireotide wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.4).

### Borstvoeding

Het is niet bekend of pasireotide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit de beschikbare gegevens

bij ratten, waarbij pasireotide werd toegediend via de subcutane route, blijkt dat pasireotide in de melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Signifor.

### Vruchtbaarheid

Bij onderzoeken bij ratten, waarbij pasireotide werd toegediend via de subcutane route, zijn effecten op de vrouwelijke voortplantingsparameters aangetoond (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze effecten bij de mens is onbekend.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Signifor kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen geadviseerd te worden om voorzichtig te zijn tijdens het besturen van een voertuig of het bedienen van een machine, indien zij vermoeidheid, duizeligheid of hoofdpijn ervaren tijdens de behandeling met Signifor.

## 4.8 Bijwerkingen

### Overzicht van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van pasireotide voor intramusculair gebruik komt overeen met dat van de klasse van de somatostatineanalogen, met uitzondering van een hogere graad en frequentie van hyperglykemie gezien bij pasireotide voor intramusculair gebruik. Het veiligheidsprofiel van pasireotide voor intramusculair gebruik was grotendeels vergelijkbaar tussen de indicaties voor acromegalie en de ziekte van Cushing.

### Acromegalie

De veiligheidsbeoordeling bij acromegalie werd gemaakt op basis van 491 patiënten die pasireotide kregen (419 patiënten kregen pasireotide voor intramusculair gebruik en 72 patiënten kregen pasireotide voor subcutaan gebruik) in fase I-, II- en III-onderzoeken. De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie  $\geq 1/10$ ) van de gepoolde veiligheidsgegevens uit de fase III-onderzoeken C2305 en C2402 waren (in afnemende volgorde): diarree (meest voorkomend in onderzoek C2305), cholelithiasis, hyperglykemie (meest voorkomend in onderzoek C2402) en diabetes mellitus. *Common Toxicity Criteria* (CTC)-bijwerkingen van graad 3 en 4 waren meestal gerelateerd aan hyperglykemie.

### Ziekte van Cushing

Bij de ziekte van Cushing werd de veiligheidsbeoordeling van het intramusculaire preparaat uitgevoerd op basis van 150 patiënten die pasireotide kregen in het fase III-onderzoek G2304 (mediane blootstellingsduur: 57 weken). Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar een subcutane startdosis van hetzij 10 mg of 30 mg pasireotide, met een mogelijkheid voor optitratie naar een maximumdosis van 40 mg per 28 dagen. De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie  $\geq 1/10$ ) in het fase III-onderzoek G2304 waren hyperglykemie, diarree, cholelithiase en diabetes mellitus. De frequentie en de ernst van de bijwerkingen waren over het algemeen hoger bij de hogere startdosis van 30 mg, maar dit was niet bij alle bijwerkingen het geval.

### Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen in tabel 1 omvatten voorvallen die werden gemeld in de hoofdstudies voor de intramusculaire formulering bij patiënten met acromegalie en met de ziekte van Cushing.

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse staan de bijwerkingen op volgorde van frequentie. Binnen elke frequentiegroepering staan de bijwerkingen op volgorde van afnemende ernst. Frequenties werden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1 Bijwerkingen per voorkeursterm voor pasireotide voor intramusculair gebruik**

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie		
Endocriene aandoeningen		Bijnierinsufficiëntie*		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie, diabetes mellitus	Type 2 diabetes mellitus, verminderde glucosetolerantie, verminderde eetlust		Diabetische ketoacidose
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid		
Hartaandoeningen		Sinus bradycardie*, QT-verlenging		
Maagdarmstelselaandoening en	Diarree, misselijkheid, buikpijn*	Opgezette buik, braken		Steatorroe Verkleurde stoelgang
Lever- en galaandoeningen	Cholelithiase	Cholecystitis*, cholestase		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Alopecia, pruritus		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid*	Reactie op de injectieplaats*		
Onderzoeken		Geglycosyleerd hemoglobine verhoogd, alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, bloedglucose verhoogd, bloedcreatinefosfokinase verhoogd, lipase verhoogd	Amylase verhoogd, protrombine-tijd verlengd	

\* Gegroepede termen: bijnierinsufficiëntie omvat bijnierinsufficiëntie en bloedcortisol verlaagd. Sinusbradycardie omvat bradycardie en sinusbradycardie. Buikpijn omvat buikpijn en pijn in de bovenbuik. Reactie op de injectieplaats omvat pijn op de injectieplaats, verharding van de injectieplaats, ongemak op de injectieplaats, bloeditstoring op de injectieplaats, pruritus op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, overgevoeligheid op de injectieplaats en zwelling op de injectieplaats. Cholecystitis omvat acute cholecystitis en chronische cholecystitis. Vermoeidheid omvat vermoeidheid en asthenie.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Glucosemetabolismestoornissen Acromegalie*

Bij acromegaliepatiënten was verhoogde nuchtere glucosespiegel de meest frequent gemelde graad 3/4 laboratoriumafwijking in de twee fase III-onderzoeken. In studie C2305, werden verhoogde nuchtere bloedglucosespiegels graad 3 gemeld bij 9,7% en 0,6% en graad 4 bij 0,6% en 0% van de acromegaliepatiënten behandeld met respectievelijk pasireotide voor intramusculair gebruik en octreotide voor intramusculair gebruik. In onderzoek C2402, werden verhoogde nuchtere bloedglucosespiegels graad 3 gemeld bij 14,3% en 17,7% van de acromegaliepatiënten, respectievelijk behandeld met 40 mg en 60 mg pasireotide voor intramusculair gebruik en bij geen van de patiënten in de actievecontrolegroep. Twee noodgevallen gerelateerd aan hyperglykemie (diabetische ketoacidose en diabetisch hyperglykemisch coma) werden gemeld na een dosisverhoging naar 60 mg pasireotide bij medicatiënatieve patiënten: respectievelijk één bij een patiënt met onbehandelde hyperglykemie en een HbA1c >8% voorafgaand aan de start met pasireotide en de ander bij een patiënt met onbehandelde

hyperglykemie en een nuchter plasmagluucose van 359 mg/dl. In beide onderzoeken bereikten de gemiddelde nuchtere plasmagluucose en het HbA1c een hoogtepunt in de eerste drie maanden van de behandeling met pasireotide voor intramusculair gebruik. Bij medicatiënatieve patiënten (onderzoek C2305) was de gemiddelde absolute toename van nuchtere plasmagluucose en HbA1c vergelijkbaar op de meeste tijdstippen, voor alle patiënten behandeld met pasireotide voor intramusculair gebruik, ongeacht de uitgangswaarden.

De mate en frequentie van hyperglykemie die zijn waargenomen in de twee hoofdstudies bij acromegaliepatiënten, waren hoger bij intramusculair gebruik van Signifor dan bij de actieve controle (octreotide intramusculair gebruik of lanreotide diepe subcutane injectie). In een gepoolde analyse van de twee hoofdstudies was de totale incidentie van aan hyperglykemie gerelateerde bijwerkingen 58,6% (alle graden) en 9,9% (CTC-graad 3 en 4) voor Signifor intramusculair gebruik versus 18,0% (alle graden) en 1,1% (CTC-graad 3 en 4) voor de actieve controle. In de hoofdstudie met patiënten die onvoldoende waren gereguleerd met een ander somatostatine-analoog, was het deel van de patiënten dat niet eerder was behandeld met antidiabetica en waarbij het starten van de antidiabetische therapie nodig was tijdens de studie 17,5% en 16,1% respectievelijk in de Signifor 40 mg- en 60 mg-armen ten opzichte van 1,5% in de actievecontrole-arm. In de hoofdstudie met patiënten die niet eerder medicamenteus waren behandeld, was het aandeel van patiënten bij wie tijdens de studie moest worden gestart met antidiabetische therapie 36% in de Signifor-arm vergeleken met 4,4% in de actieve controle-arm.

##### *Ziekte van Cushing*

Bij patiënten met de ziekte van Cushing was verhoogde FPG-waarden de meest gemelde laboratoriumafwijking van CTC-graad 3 (14,7% van de patiënten) in het fase III-onderzoek G2304; gevallen van graad 4 werden niet gemeld. De gemiddelde HbA<sub>1c</sub>-verhogingen waren minder uitgesproken bij patiënten met normale glykemie bij inclusie in de studie ten opzichte van prediabetische of diabetische patiënten. De gemiddelde FPG-waarden namen in de eerste behandelmaand vaak toe, om dan in de daaropvolgende maanden weer af te nemen en te stabiliseren.

Verhogingen van FPG en HbA1c waren dosisafhankelijk en de waarden namen na stopzetting van pasireotide voor intramusculair gebruik over het algemeen af maar bleven boven de baselinewaarden. De totale incidentie van aan hyperglykemie gerelateerde bijwerkingen was 75,3% (alle graden) en 22,7% (CTC-graad 3). De bijwerkingen hyperglykemie en diabetes mellitus leidden bij 3 (2,0%) resp. 4 (2,7%) patiënten tot stopzetting van de studie.

De verhogingen van de nuchtere plasmagluucose en HbA1c waargenomen bij de behandeling met pasireotide voor intramusculair gebruik, zijn reversibel zijn na het stoppen van de behandeling.

Bij patiënten die met Signifor worden behandeld, wordt controle van de bloedglucosespiegels aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### Maagdarmstelselaandoeningen

Maagdarmstelselaandoeningen werden met Signifor vaak gemeld. Deze reacties waren meestal laaggradig, vereisten geen interventie en verbeterden bij voortzetting van de behandeling. Bij acromegaliepatiënten kwamen maagdarmstelselaandoeningen minder vaak voor bij onvoldoende gecontroleerde patiënten in vergelijking met medicatiënaïeve patiënten.

#### Reacties op de injectieplaats

In de fase III-onderzoeken waren injectieplaatsreacties (bijvoorbeeld pijn op de injectieplaats, ongemak op de injectieplaats) meestal van graad 1 of 2 in ernst. De incidentie van deze gebeurtenissen was het hoogst in de eerste 3 maanden van de behandeling. De voorvallen in de acromegalieonderzoeken van patiënten die werden behandeld met pasireotide voor intramusculair gebruik en octreotide voor intramusculair gebruik waren vergelijkbaar en kwamen minder vaak voor bij onvoldoende gecontroleerde patiënten in vergelijking met medicatiënaïeve patiënten.

#### QT-verlenging

In het acromegalieonderzoek C2305 was het percentage patiënten met nieuw optredende opmerkelijke QT/QTc-intervallen vergelijkbaar tussen de groepen die pasireotide voor intramusculair gebruik en

octreotide voor intramusculair gebruik kregen tot cross-over, met een paar opmerkelijke uitschieters. QTcF >480 ms werd gemeld voor 3 versus 2 patiënten in respectievelijk de groepen pasireotide voor intramusculair gebruik en octreotide voor intramusculair gebruik. Een verlenging van de QTcF >60 ms ten opzichte van de uitgangswaarde werd gemeld bij 2 versus 1 patiënten in de respectievelijke groepen. In onderzoek C2402 was de enige opmerkelijke uitschieter een QTcF-waarde >480 ms bij 1 patiënt in de groep met 40 mg pasireotide voor intramusculair gebruik. In onderzoek G2304 naar de ziekte van Cushing werd voor 2 patiënten een QTcF-waarde gemeld van >480 ms. In geen van de hoofdstudies werden QTcF-waarden van >500 ms waargenomen.

#### Leverenzymen

Voorbijgaande verhogingen in de leverenzymen zijn gemeld bij gebruik van somatostatineanaloga en zijn ook waargenomen bij gezonde proefpersonen en patiënten die in klinisch onderzoek pasireotide ontvingen. De verhogingen waren grotendeels asymptomatisch, laaggradig en reversibel bij voortzetting van de behandeling. Een aantal gevallen van gelijktijdige verhogingen in ALT groter dan 3 x ULN en bilirubine groter dan 2 x ULN zijn waargenomen met het subcutane preparaat, maar niet bij patiënten die werden behandeld met pasireotide voor intramusculair gebruik. Alle waargenomen gevallen van gelijktijdige verhogingen zijn binnen 10 dagen na het instellen van de behandeling vastgesteld. De patiënten herstelden zonder klinische complicaties en de leverfunctietestresultaten keerden terug naar het baselineniveau na beëindiging van de behandeling. Controle van de leverenzymen wordt voor en tijdens behandeling met Signifor aanbevolen waar dat klinisch aangewezen is (zie rubriek 4.4).

#### Pancreasenzymen

Bij patiënten die in klinisch onderzoek pasireotide kregen, werden asymptomatische verhogingen van lipase en amylase waargenomen. De verhogingen waren over het algemeen laaggradig en reversibel bij voortzetting van de behandeling. Pancreatitis een mogelijke bijwerking in samenhang met het gebruik van somatostatineanaloga gezien het verband tussen cholelithiase en acute pancreatitis.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

In geval van een overdosis wordt het opstarten van passende ondersteunende behandeling aanbevolen, op geleide van de klinische status van de patiënt, totdat de symptomen verdwijnen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hypofysaire en hypothalamische hormonen en analogen, somatostatine en analoga, ATC-code: H01CB05

#### Werkingsmechanisme

Pasireotide is een cyclohexapeptide, injecteerbaar somatostatineanalooq. Net als de natuurlijke peptidehormonen somatostatine-14 en somatostatine-28 (ook bekend als *somatotropin release inhibiting factor* [SRIF]) en andere somatostatineanaloga, oefent pasireotide zijn farmacologische werking uit via binding aan somatostatinerceptoren. Er zijn bij de mens vijf somatostatinerceptorsubtypes bekend: hsst1, 2, 3, 4 en 5. Deze receptorsubtypes komen onder normale fysiologische omstandigheden in verschillende weefsels tot expressie. Somatostatineanaloga

binden zich met verschillende potenties aan hsst-receptoren (zie tabel 2). Pasireotide bindt zich met hoge affiniteit aan vier van de vijf hsst's.

**Tabel 2 Bindingsaffiniteit van somatostatine (SRIF-14), pasireotide, octreotide en lanreotide voor de vijf humane somatostatine receptorsubtypes (hsst1-5)**

Verbinding	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatine (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasireotide	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1.000	0,16±0,01
Octreotide	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1.000	6,3±1,0
Lanreotide	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Resultaten zijn gemiddelde ±SEM van IC50-waarden uitgedrukt als nmol/l. *Farmacodynamische effecten*

Somatostatinerceptoren komen in vele weefsels tot expressie, met name in neuro-endocriene tumoren waarin excessieve secretie van hormonen plaatsvindt, waaronder GH bij acromegalie en ACTH bij de ziekte van Cushing.

Uit *in-vitro*-onderzoek blijkt dat corticotrope tumorcellen van patiënten met de ziekte van Cushing een sterke expressie van hsst5 laten zien, terwijl de andere receptorsubtypes hetzij niet of in mindere mate tot expressie komen. Pasireotide bindt zich aan en activeert vier van de vijf hsst's, vooral hsst5, in corticotroen van ACTH-producerende adenomen, hetgeen tot remming van de ACTH-secretie leidt.

Pasireotide heeft een breed bindingsprofiel voor somatostatine-receptoren waardoor het de potentie heeft om zowel subtype hsst2- als hsst5receptoren te stimuleren, welke relevant zijn voor remming van GH- en IGF-1-uitscheiding, en is daardoor effectief in de behandeling van acromegalie.

#### *Glucosemetabolisme*

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek naar het werkingsmechanisme, uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, werd de ontwikkeling van hyperglykemie bij gebruik van pasireotide, toegediend als pasireotide voor subcutaan gebruik in doses van 0,6 en 0,9 mg tweemaal daags, gerelateerd aan significante dalingen van de insulinesecretie en de inetineconcentraties (d.w.z. *glucagon-like peptide-1* [GLP-1] en *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* [GIP]). Pasireotide had geen invloed op de insulinegevoeligheid.

#### *Klinische werkzaamheid en veiligheid*

De werkzaamheid van pasireotide voor intramusculair gebruik is aangetoond in twee fase III- multicenteronderzoeken met acromegaliepatiënten en in een multicenter fase III-onderzoek met patiënten met de ziekte van Cushing.

#### *Acromegalieonderzoek C2402, onvoldoende gecontroleerde patiënten*

Onderzoek C2402 was een multicenter, gerandomiseerd, parallelgroep, drie-armig fase III-onderzoek van dubbelblind pasireotide voor intramusculair gebruik 40 mg en 60 mg versus open-label octreotide intramusculaire toediening van 30 mg of lanreotide diepe subcutane injectie 120 mg bij patiënten met onvoldoende gecontroleerde acromegalie. Een totaal van 198 patiënten werd gerandomiseerd naar pasireotide voor intramusculair gebruik 40 mg (n=65), pasireotide voor intramusculaire toediening 60 mg (n=65) of een actieve controle (n=68). 192 patiënten werden behandeld. Een totaal van 181 patiënten voltooidde de kernfase (24 weken) van de studie.

Onvoldoende gecontroleerde patiënten in onderzoek C2402 worden gedefinieerd als patiënten met een gemiddelde GH-concentratie van een 5-punts-profiel over een 2-uurs periode >2,5 µg/l en een voor geslacht en leeftijd gecorrigeerde IGF-1 van >1,3 × ULN. De patiënten moesten worden behandeld met de maximale geïndiceerde doses van octreotide voor intramusculaire toediening (30 mg) of

lanreotide voor diepe subcutane injectie (120 mg) gedurende ten minste 6 maanden voor randomisatie. Driekwart van de patiënten was eerder behandeld met octreotide voor intramusculair gebruik en een kwart met lanreotide voor diepe subcutane injectie. Bijna de helft van de patiënten had al een additionele medicamenteuze behandeling van acromegalie, anders dan somatostatineanalogen, ontvangen. Twee derde van alle patiënten was al geopereerd. De gemiddelde GH-uitgangswaarde was 17,6 µg/l, 12,1 µg/l en 9,5 µg/l, respectievelijk in de 40 mg, 60 mg en actieve controlegroepen.

Gemiddelde IGF-1-uitgangswaarden waren respectievelijk 2,6, 2,8 en 2,9 × ULN.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was het vergelijken van het percentage patiënten dat biochemische controle (gedefinieerd als gemiddelde GH-spiegels <2,5 µg/l en de normalisering van voor geslacht en leeftijd gecorrigeerde IGF-1) bereikte in week 24 met pasireotide voor intramusculaire toediening 40 mg of 60 mg versus voortgezette behandeling met actieve controle (octreotide 30 mg voor intramusculair gebruik of lanreotide 120 mg voor diepe subcutane injectie), afzonderlijk. Het onderzoek bereikte het primaire eindpunt voor beide doses pasireotide voor intramusculair gebruik. Het percentage patiënten dat biochemische controle bereikte was 15,4% (p-waarde=0,0006) en 20,0% (p-waarde<0,0001) voor respectievelijk pasireotide voor intramusculaire toediening 40 mg en 60 mg bij 24 weken, in vergelijking met nul in de actievecontrole-arm (Tabel 3).

**Tabel 3 Belangrijkste resultaten in week 24 (Onderzoek C2402)**

	Signifor intramusculair gebruik 40 mg N=65 n (%), p-waarde	Signifor intramusculair gebruik 60 mg N=65 n (%), p-waarde	Actieve controle N=68 n (%)
GH<2,5 µg/l en genormaliseerd IGF-1*	10 (15,4%), p=0,0006	13 (20,0%), p<0,0001	0 (0%)
Normalisatie van 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%)

\* Primair eindpunt (patiënten met IGF-1 < *lower limit of normal* (LLN) werden niet gezien als "responders").

Bij patiënten behandeld met pasireotide voor intramusculair gebruik bij wie verlagingen van GH- en IGF-1-spiegels werden waargenomen, traden deze veranderingen op tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling en werden ze gehandhaafd tot en met week 24.

Het percentage patiënten met een afname of geen verandering in het volume van de hypofysetumor in week 24 was 81,0% en 70,3% op respectievelijk pasireotide voor intramusculair gebruik 40 en 60 mg, en 50,0% op actieve controle. Verder bereikte een groter deel van de patiënten op pasireotide voor intramusculair gebruik een verlaging in tumorvolume van ten minste 25% (18,5% en 10,8% voor respectievelijk 40 mg en 60 mg) dan op de actieve comparator (1,5%).

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven gemeten via AcroQoL liet statistisch significante verbeteringen zien ten opzichte van uitgangswaarden tot week 24 in de fysieke, psychisch-uiteerlijke en algemene scores voor de 60 mg groep en de fysieke sub-score voor de 40 mg groep. Veranderingen bij de groep met octreotide voor intramusculair gebruik of lanreotide voor diepe subcutane injectie waren niet statistisch significant. De verbetering waargenomen tot week 24 tussen de behandelingsgroepen was ook niet statistisch significant.

Acromegalieonderzoek C2305, patiënten die geen voorafgaande medicamenteuze behandeling hebben gehad

Een multicenter, gerandomiseerd, geblindeerd fase III-onderzoek werd uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van pasireotide voor intramusculair gebruik versus octreotide voor intramusculaire toediening bij medicamenteus naïeve patiënten met actieve acromegalie te beoordelen. Een totaal van 358 patiënten werd gerandomiseerd en behandeld. Patiënten werden gerandomiseerd in een 1:1

verhouding naar een van twee behandelingsgroepen in elk van de twee volgende strata: 1) patiënten die een of meer operaties aan de hypofyse hadden ondergaan, maar niet medicamenteus waren behandeld, of 2) *de novo* patiënten met een op de MRI zichtbaar hypofyseadenoom die een operatie aan de hypofyse geweigerd hadden of bij wie een operatie aan de hypofyse gecontra-indiceerd was.

De twee behandelingsgroepen waren goed gebalanceerd wat betreft demografische uitgangswaarden en uitgangswaarden voor ziektekenmerken. 59,7% en 56% van de patiënten in respectievelijk de behandelingsgroepen met pasireotide voor intramusculair gebruik en octreotide voor intramusculair gebruik waren patiënten zonder voorafgaande operatie aan de hypofyse (*de novo*).

De startdosis was 40 mg voor pasireotide voor intramusculair gebruik en 20 mg voor octreotide voor intramusculair gebruik. Dosisverhoging voor werkzaamheid was toegestaan naar het oordeel van de onderzoekers na drie en zes maanden van de behandeling, indien biochemische parameters een gemiddelde lieten zien van GH  $\geq 2,5$  µg/l en/of IGF-1 >ULN (leeftijd- en geslachtgerelateerd). De maximaal toegestane dosis was 60 mg voor pasireotide voor intramusculair gebruik en 30 mg voor octreotide voor intramusculair gebruik.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was het percentage patiënten met een vermindering van de gemiddelde GH-spiegel tot <2,5 µg/l en de normalisering van IGF-1 tot binnen de normale grenzen (leeftijd- en geslachtgerelateerd) na 12 maanden. Het primaire werkzaamheidseindpunt werd gehaald; het percentage patiënten dat biochemische controle behaalde was 31,3% en 19,2% voor respectievelijk pasireotide voor intramusculair gebruik en octreotide voor intramusculair gebruik, daarmee een statistisch significant superieur resultaat aantonend ten gunste van pasireotide voor intramusculair gebruik (p-waarde = 0,007) (tabel 4).

**Tabel 4 Belangrijkste resultaten in maand 12 - fase III-onderzoek bij acromegaliepatiënten**

	Pasireotide intramusculair gebruik n (%) N=176	Octreotide intramusculair gebruik n (%) N=182	p-waarde
GH <2,5 µg/l en genormaliseerd IGF- 1*	31,3%	19,2%	p=0,007
GH <2,5 µg/l en IGF-1 $\leq$ ULN	35,8%	20,9%	-
Genormaliseerd IGF-1	38,6%	23,6%	p=0,002
GH <2,5 µg/l	48,3%	51,6%	p=0,536

\* Primair eindpunt (patiënten met IGF-1 < *lower limit of normal* (LLN) werden niet gezien als "responders").

ULN = *upper limit of normal*

Biochemische controle werd vroeg in het onderzoek (d.w.z. maand 3) bereikt bij een groter deel van de patiënten in de arm met pasireotide voor

intramusculair gebruik dan in de arm met octreotide voor intramusculair gebruik (30,1% en 21,4%) en werd behouden in alle daaropvolgende evaluaties tijdens de kernfase.

Na 12 maanden was de afname van het tumorvolume vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen en bij patiënten met en zonder voorafgaande operatie aan de hypofyse. Het percentage patiënten met een afname van het tumorvolume van meer dan 20% na 12 maanden was 80,8% voor pasireotide voor intramusculair gebruik en 77,4% voor octreotide voor intramusculair gebruik.

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven gemeten via AcroQol liet statistisch significante verbeteringen zien in de fysieke, psychisch-uiteerlijke en algemene scores in beide groepen na 12 maanden. Gemiddelde verbeteringen ten opzichte van de uitgangswaarden waren groter voor pasireotide voor intramusculair gebruik dan voor octreotide voor intramusculair gebruik, zonder statistische significantie.

#### *Extensiefase*

Aan het einde van de kernfase konden patiënten bij wie biochemische controle bereikt werd of die baat hadden bij de behandeling, zoals beoordeeld door de onderzoeker, verder worden behandeld in de extensiefase met de onderzoeksbehandeling waarnaar zij oorspronkelijk waren gerandomiseerd.

Tijdens de extensiefase werd de behandeling van 74 patiënten met pasireotide voor intramusculair gebruik voortgezet en bij 46 patiënten werd de behandeling met octreotide voor intramusculair gebruik voortgezet. In maand 25 bereikte 48,6% van de patiënten (36/74) in de groep met pasireotide voor intramusculair gebruik en 45,7% (21/46) in de groep met octreotide voor intramusculair gebruik biochemische controle. Het percentage patiënten dat gemiddelde GH-waarden van <2,5 µg/l en normalisatie van IGF-1 op hetzelfde tijdstip hadden was ook vergelijkbaar tussen de twee behandelingsgroepen.

Tijdens de extensiefase bleef het tumorvolume dalen.

#### *Cross-over-fase*

Aan het einde van de kernfase mochten patiënten die niet adequaat reageerden op de initiële behandeling overschakelen op een andere behandeling. 81 patiënten werden overgeschakeld van octreotide voor intramusculair gebruik naar pasireotide voor intramusculair gebruik en 38 patiënten werden overgeschakeld van pasireotide voor intramusculair gebruik naar octreotide voor intramusculaire toediening.

Twaalf maanden na de cross-over was het percentage van de patiënten dat biochemische controle had bereikt 17,3% (14/81) voor pasireotide voor intramusculair gebruik en 0% (0/38) voor octreotide voor intramusculair gebruik. Het percentage patiënten dat biochemische controle bereikte, met inbegrip van patiënten met IGF-1 <LLN, bedroeg 25,9% in de groep met pasireotide voor intramusculair gebruik en 0% in de groep met octreotide voor intramusculair gebruik.

Verdere afname van het tumorvolume werd waargenomen na 12 maanden na cross-over in beide behandelingsgroepen en was hoger bij patiënten die waren overgezet naar pasireotide voor intramusculair gebruik (-24,7%) dan bij patiënten die waren overgezet naar octreotide voor intramusculair gebruik (-17,9%).

#### *Ziekte van Cushing-onderzoek G2304*

De werkzaamheid en veiligheid van pasireotide voor intramusculair gebruik werd geëvalueerd in een multicenter fase III-onderzoek gedurende 12 maanden behandeling bij patiënten met persisterende of recidiverende ziekte van Cushing of *de novo* patiënten bij wie chirurgie niet was aangewezen of die chirurgie weigerden. De geschiktheidscriteria omvatten een gemiddelde waarde vrij cortisol in de urine (*mean urinary free cortisol* [mUFC]) die lag tussen 1,5 en 5 keer de ULN (bovenlimiet van normale waarde - *upper limit of normal*) bij de screening. Aan het onderzoek namen 150 patiënten deel. De gemiddelde leeftijd was 35,8 jaar en de meeste patiënten (78,8%) waren vrouwen. De meesten (82,0%) hadden eerder een operatie aan de hypofyse ondergaan en de gemiddelde mUFC-waarde was 470 nmol/24 u (ULN: 166,5 nmol/24 u).

Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar een startdosis van hetzij 10 mg of 30 mg pasireotide voor intramusculair gebruik iedere 4 weken. Na 4 maanden behandeling bleven patiënten met mUFC ≤1,5 x ULN de geblindeerde dosis gebruiken waarnaar zij waren gerandomiseerd en bij patiënten met mUFC >1,5 x ULN werd de dosis geblindeerd verhoogd van 10 mg naar 30 mg of van 30 mg naar 40 mg, op voorwaarde dat er geen problemen waren met de verdraagbaarheid.

Aanvullende dosisaanpassingen (tot een maximum van 40 mg) werden toegestaan in maand 7 en 9 van de kernfase. Het primaire werkzaamheidseindpunt was het deel van de patiënten in elke arm bij wie een gemiddelde 24-uurs UFC-concentratie ≤ULN na 7 maanden behandeling werd bereikt, ongeacht een eerdere dosisverhoging. Secundaire eindpunten waren veranderingen ten opzichte van baseline in: 24-uurs UFC, plasma-ACTH, serumcortisolspiegels en klinische verschijnselen en klachten van de ziekte van Cushing. Alle analyses werden verricht op basis van de gerandomiseerde dosisgroepen.

#### *Resultaten*

Het onderzoek heeft de primaire werkzaamheidsdoelstelling voor beide dosisgroepen bereikt (ondergrens van het 95%-BI voor het responspercentage van elke behandelingsgroep >15%). In maand 7 werd een mUFC-respons bereikt bij 41,9% en 40,8% van de patiënten die waren gerandomiseerd naar een startdosis van 10 mg resp. 30 mg. Het percentage patiënten dat hetzij een mUFC ≤ULN of een mUFC-verlaging ten opzichte van baseline van ten minste 50% bereikte, was 50,0% in de dosisgroep met 10 mg en 56,6% in de dosisgroepen met 30 mg (tabel 5).

In beide dosisgroepen resulteerde Signifor na 1 maand behandeling in een verlaging van het gemiddelde UFC en die hield aan in de tijd. Verlagingen werden ook aangetoond op basis van de algehele procentuele verandering van de uitgangswaarde in gemiddelde en mediane mUFC-spiegels in maand 7 en 12. Verlagingen van het serumcortisol en plasma-ACTH werden ook waargenomen in maand 7 en 12 voor elke dosisgroep.

**Tabel 5 Belangrijkste resultaten - fase III-onderzoek bij patiënten met de ziekte van Cushing (intramusculair preparaat)**

	Pasireotide 10 mg N=74	Pasireotide 30 mg N=76
Percentage van patiënten met:		
mUFC ≤ULN in maand 7 (95%-BI)*	41,9 (30,5; 53,9)	40,8 (29,7; 52,7)
mUFC ≤ULN en geen eerdere dosisverhoging in maand 7 (95%-BI)	28,4 (18,5; 40,1)	31,6 (21,4; 43,3)
mUFC ≤ULN of ≥0% afname t.o.v. baseline in maand 7 (95%-BI)	50,0 (38,1; 61,9)	56,6 (44,7; 67,9)
Mediane (min., max.) % mUFC-verandering t.o.v. baseline in maand 7	-47,9 (-94,2; 651,1)	-48,5 (-99,7; 181,7)
Mediane (min., max.) % mUFC-verandering t.o.v. baseline in maand 12	-52,5 (-96,9; 332,8)	-51,9 (-98,7; 422,3)

\* Primair eindpunt met gebruikmaking van LOCF (last observation carried forward)  
mUFC: *mean urinary free cortisol*; ULN: *upper limit of normal*; BI: betrouwbaarheidsinterval

In beide dosisgroepen werden in maand 7 verlagingen van de systolische en diastolische bloeddruk en van lichaamsgewicht waargenomen. De algehele verlagingen van deze parameters waren over het algemeen sterker bij patiënten die mUFC-responderen waren. Soortgelijke trends werden gezien in maand 12.

In maand 7 lieten de meeste patiënten hetzij verbetering zien of stabiele verschijnselen van de ziekte van Cushing zoals hirsutisme, striae, bloedingstoring en spierkracht. Hyperemie in het gelaat verbeterde bij 43,5% (47/108) van de patiënten en meer dan een derde van de patiënten vertoonde verbetering in het supraclaviculaire vetkussen (34,3%) en het dorsale vetkussen (34,6%). Soortgelijke resultaten werden ook gezien in maand 12.

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven werd beoordeeld aan de hand van een vragenlijst over de ziektespecifieke resultaten zoals gemeld door de patiënt (CushingQoL) en een algemene vragenlijst over de kwaliteit van leven (SF-12v2 General Health Survey). Verbeteringen werden waargenomen in beide dosisgroepen voor CushingQoL en de "Mental Component Summary (MCS)" van SF-12v2, maar niet voor de "Physical Component Summary (PCS)" van SF-12v2.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Signifor in alle subgroepen van pediatrische patiënten met acromegalie en hypofysair gigantisme, en bij hypofyseafhankelijke ziekte van Cushing, overproductie van hypofyse-ACTH en hypofyse-afhankelijk hyperadrenocorticisme (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Pasireotide voor intramusculair gebruik is geformuleerd als microbolletjes voor langwerkende afgifte. Na één injectie laat de pasireotideconcentratie in het plasma een eerste hoge afgifte op de injectiedag zien, gevolgd door een lichte daling van dag 2 tot dag 7, daarna een langzame toename tot een maximumconcentratie rond dag 21 en een langzaam afnemende fase tijdens de daaropvolgende weken, gelijktijdig met de laatste afbraakfase van de polymeermatrix van de toedieningsvorm.

### Absorptie

De relatieve biologische beschikbaarheid van pasireotide voor intramusculair gebruik ten opzichte van pasireotide voor subcutaan gebruik is volledig. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om de absolute biologische beschikbaarheid van pasireotide bij mensen te beoordelen.

### Distributie

Bij gezonde vrijwilligers wordt pasireotide voor intramusculair gebruik in hoge mate verdeeld met een groot schijnbaar verdelingsvolume ( $V_z/F > 100$  liter). De verdeling tussen bloedcellen en plasma is concentratieonafhankelijk en laat zien dat pasireotide zich voornamelijk in het plasma bevindt (91%). De plasma-eiwitbinding is matig (88%) en onafhankelijk van de concentratie.

Op basis van *in vitro* data lijkt pasireotide een substraat van *efflux transporter P-gp* (P-glycoproteïne) te zijn. Op basis van *in vitro* data is pasireotide geen substraat van de *efflux transporter BCRP* (breast cancer resistance protein) en ook niet van de *influx transporters* OCT1 (*organic cation transporter 1*), OATP (*organic anion-transporting polypeptide*)1B1, 1B3 of 2B1. Bij therapeutische doseringsniveaus is pasireotide ook geen remmer van UGT1A1, OATP-1B1 of 1B3, OAT1 of OAT3, OCT1 of OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 en BSEP.

### Biotransformatie

Pasireotide is metabool zeer stabiel en uit *in vitro* gegevens blijkt dat pasireotide geen substraat, remmer of inductor is van CYP450-enzymen. Bij gezonde vrijwilligers wordt pasireotide voornamelijk in onveranderde vorm aangetroffen in plasma, urine en feces.

### Eliminatie

Pasireotide wordt voornamelijk geëlimineerd via hepatische klaring (biliare excretie), waarbij een klein gedeelte via de renale route gaat. In een ADME-studie bij mensen werd  $55,9 \pm 6,63\%$  van de radioactieve subcutane pasireotidedosis gedurende de eerste 10 dagen na toediening teruggevonden, waaronder  $48,3 \pm 8,16\%$  van de radioactiviteit in de feces en  $7,63 \pm 2,03\%$  in de urine.

De schijnbare klaring (CL/F) van pasireotide voor intramusculaire toediening bij gezonde vrijwilligers is gemiddeld 4,5-8,5 liter/u. Op basis van farmacokinetische (FK) populatieanalyses was de geschatte CL/F ongeveer 4,8 tot 6,5 liter/u voor typische patiënten met de ziekte van Cushing en ongeveer 5,6 tot 8,2 liter/u voor typische acromegaliepatiënten.

### Lineariteit en tijdafhangelijkheid

Farmacokinetische steady-state voor pasireotide voor intramusculair gebruik wordt bereikt na drie maanden. Na meerdere maandelijks doses, laat pasireotide voor intramusculair gebruik ongeveer dosisevenredige farmacokinetische blootstellingen zien in het doseringsbereik van 10 mg tot 60 mg per 4 weken.

### Speciale populaties

#### *Pediatrie patiënten*

Er zijn bij pediatrie patiënten geen onderzoeken verricht.

#### *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

Renale klaring draagt slechts in geringe mate bij aan de eliminatie van pasireotide bij de mens. In een klinische studie waarbij patiënten met een nierfunctiestoornis een enkele subcutane dosis van 900 µg pasireotide kregen toegediend, had een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis of nierfalen in het eindstadium (ESRD) geen significante invloed op de totale blootstelling aan pasireotide in het plasma. De blootstelling aan ongebonden pasireotide in het plasma (AUC<sub>inf,u</sub>) was verhoogd bij proefpersonen met een nierfunctiestoornis (lichte: 33%; matige: 25%, ernstige: 99%, ESRD: 143%) vergeleken met proefpersonen in de controlegroep.

#### *Patiënten met een leverfunctiestoornis*

Er zijn geen klinische onderzoeken met pasireotide voor intramusculair gebruik uitgevoerd bij proefpersonen met een leverfunctiestoornis. In een klinisch onderzoek met een enkelvoudige subcutane dosis bij proefpersonen met een gestoorde leverfunctie werden statistisch significante verschillen gevonden bij proefpersonen met een matige en ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh B en C). Bij patiënten met een matige en ernstige leverfunctiestoornis nam de AUC<sub>inf</sub> toe met 60% resp. 79% en de C<sub>max</sub> met 67% resp. 69%, en nam de CL/F af met 37% resp. 44%.

#### *Oudere patiënten (≥65 jaar)*

Leeftijd is geen significante covariabele in de farmacokinetische populatieanalyse van patiënten.

### Demografie

FK-populatieanalyses van pasireotide voor intramusculair gebruik maken aannemelijk dat ras geen invloed heeft op FK-parameters. FK-blootstellingen hadden een lichte correlatie met het lichaamsgewicht in het onderzoek met medicatiebehandelingsnaïeve patiënten, maar niet in het onderzoek met onvoldoende gecontroleerde patiënten. Vrouwelijke acromegaliepatiënten hadden een hogere blootstelling van 32% en 51% ten opzichte van mannelijke patiënten in onderzoeken met respectievelijk medicatiebehandelingsnaïeve patiënten en onvoldoende gecontroleerde patiënten; deze verschillen in blootstelling waren niet klinisch relevant op basis van gegevens over werkzaamheid en veiligheid.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische veiligheidsgegevens uit onderzoeken uitgevoerd met subcutaan toegediende pasireotide duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Daarnaast werden de verdraagbaarheids- en de toxiciteitsstudies bij herhaalde toediening uitgevoerd met pasireotide via de intramusculaire route. De meeste bevindingen die in toxiciteitsstudies bij herhaalde dosering gezien zijn, waren reversibel en toe te schrijven aan de farmacologie van pasireotide. Effecten in niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden.

Subcutaan toegediende pasireotide had bij ratten geen invloed op de vruchtbaarheid bij mannetjes maar, zoals op grond van de farmacologie van pasireotide te verwachten valt, hadden wijfjes abnormale of geen cycli, en verminderde aantallen *corpora lutea* en implantatieplaatsen. Bij ratten en konijnen werd embryotoxiciteit gezien bij doses die maternale toxiciteit veroorzaakten, maar er werd geen teratogeen potentieel vastgesteld. In de pre- en postnatale studie bij ratten had pasireotide geen effect op de weeën en baring, maar veroorzaakte het een lichte vertraging in het loslaten van de oorschelp en lager lichaamsgewicht van de nakomelingen.

Uit de beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat pasireotide in de moedermelk wordt uitgescheiden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Poeder

Poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50:60:40-50)

Poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50:50) Oplosmiddel

Carmellosenatrium Mannitol Poloxameer 188 Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder: bruinachtige injectieflacon (glas) met een rubberen stop (chlorbutylrubber), die de werkzame stof (pasireotide) bevat.  
Oplosmiddel: kleurloze voorgevulde spuit (glas) met voorkant en zuigerstop (chlorbutylrubber), die 2 ml oplosmiddel bevat.  
Eenheidsverpakking (alle sterkten): elke eenheidsverpakking bevat een blisterbakje met een injectiekit (een injectieflacon en, in een apart verzegeld gedeelte, een voorgevulde spuit, een injectieflaconadapter en een veiligheidsinjectienaald).

Meervoudige verpakkingen (alleen sterkten van 40 mg en 60 mg): elke meervoudige verpakking bevat 3 tussenverpakkingen, die elk een blisterbakje met een injectiekit (een injectieflacon en, in een apart verzegeld gedeelte, een voorgevulde spuit, een injectieflaconadapter en een veiligheidsinjectienaald) bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of sterkten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Er zijn twee essentiële stappen in de reconstitutie van Signifor. **Het niet opvolgen kan leiden tot incorrecte toediening van de injectie.**

- **De injectiekit moet op kamertemperatuur komen.** Verwijder de injectiekit uit de koelkast en laat de kit gedurende ten minste 30 minuten bij kamertemperatuur staan vóór reconstitutie, maar niet meer dan 24 uur.
- **Schud de injectieflacon,** na toevoeging van het oplosmiddel, **matig** gedurende minimaal 30 seconden **totdat een uniforme suspensie ontstaat.**

**De injectiekit bevat:**

- a. Een injectieflacon met het poeder
- b. Een voorgevulde spuit met het oplosmiddel
- c. Een injectieflaconadapter voor reconstitutie van het geneesmiddel
- d. Een veiligheidsinjectienaald (20G x 1.5")

Volg de onderstaande instructies zorgvuldig op om te zorgen voor een goede reconstitutie van Signifor-poeder en -oplosmiddel voor suspensie voor injectie voordat u Signifor toedient via diepe intramusculaire injectie.

Signifor-suspensie mag alleen vlak voor gebruik worden bereid.

Signifor mag alleen worden toegediend door een getrainde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Houdt u zich bij het bereiden van Signifor voor diepe intramusculaire injectie alstublieft aan de volgende instructies:

1. Verwijder de Signifor-injectiekit uit de gekoelde opslag. **LET OP: Het is essentieel om het proces van reconstitutie pas te starten nadat de injectiekit op kamertemperatuur is. Laat de kit gedurende ten minste 30 minuten bij kamertemperatuur staan vóór reconstitutie, maar niet meer dan 24 uur.** Indien de injectiekit niet binnen 24 uur wordt gebruikt, kan deze worden teruggezet in de koelkast.
2. Verwijder de plastic dop van de injectieflacon en reinig de rubberen stop van de injectieflacon met een alcoholdoekje.
3. Verwijder de filmlaag van de verpakking van de injectieflaconadapter, maar verwijder de injectieflaconadapter NIET uit de verpakking.
4. Houd de verpakking van de injectieflaconadapter vast en plaats de injectieflaconadapter bovenop de injectieflacon en duw hem helemaal naar beneden, zodat deze op zijn plaats klikt, bevestigd door een "klik".
5. Verwijder de verpakking van de injectieflaconadapter door deze recht omhoog te tillen.
6. Verwijder de dop van de voorgevulde spuit met oplosmiddel en schroef de spuit op de injectieflaconadapter.
7. Duw de zuiger langzaam helemaal naar beneden om al het oplosmiddel over te brengen in de injectieflacon.
8. **LET OP:** Houd de zuiger ingedrukt en schud het flesje **matig gedurende minimaal 30 seconden**, zodat het poeder geheel is gesuspenseerd. **Herhaal het matig schudden gedurende nogmaals 30 seconden als het poeder niet volledig is gesuspenseerd.**
9. Draai de spuit en de injectieflacon ondersteboven, trek de zuiger langzaam terug en trek de gehele inhoud van de injectieflacon op in de spuit.
10. Schroef de spuit van de injectieflaconadapter.
11. Schroef de veiligheidsinjectienaald op de spuit.
12. Trek de beschermkap recht van de naald. Om sedimentatie te voorkomen, kunt u de spuit schudden om zo een uniforme suspensie te behouden. Tik voorzichtig tegen de spuit om eventuele zichtbare luchtbelletjes te verwijderen en druk ze uit de spuit. De gereconstitueerde Signifor is nu klaar voor **onmiddellijke** toediening.
13. Signifor mag alleen worden gegeven via diepe intramusculaire injectie. Bereid de injectieplaats voor met een alcoholdoekje. Breng de naald volledig in de linker- of rechtergluteus in een hoek van 90° met de huid. Trek voorzichtig de zuiger op om te controleren of er geen bloedvat is aangeprikt (herpositioneer als een bloedvat is aangeprikt). Duw langzaam op de zuiger totdat de spuit leeg is. Trek de naald uit de injectieplaats en activeer de beschermkap.
14. Activeer de beschermkap over de naald, volgens een van de twee getoonde methoden:
  - druk het scharnierende deel van de beschermkap naar beneden op een harde ondergrond
  - druk het scharnier naar voren met uw vinger

Een hoorbare "klik" bevestigt een juiste wijze van activering. Gooi de spuit direct in een naaldencontainer.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Signifor 10 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie EU/1/12/753/016-017

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 april 2012 Datum van laatste verlenging: 18 november 2016

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau  
<https://www.ema.europa.eu>.