

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	SIGNIFOR® 0,3 mg/mL (Pasireotida)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección SC
<b>Fortaleza:</b>	0,3 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Caja con 5 estuches por 6 ampolletas de vidrio incoloro con 1 mL cada una.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG, Rish, Suiza.
<b>Fabricante, país:</b>	NOVARTIS PHARMA STEIN AG, Stein, Suiza.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-16-065-H01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	8 de abril de 2016
<b>Composición:</b>	
Cada ampolleta contiene:	
Pasireotida (eq. a 0,3762 mg de diaspartato de pasireotida)	0,30 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### **Indicaciones terapéuticas:**

Tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing en los que está indicado el tratamiento médico.

### **Contraindicaciones:**

Disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.

### **Precauciones:**

Ver advertencias.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Hipocortisolismo

El tratamiento con Signifor provoca una supresión rápida de la secreción de corticotropina (ACTH) en los pacientes con enfermedad de Cushing. Al igual que sucede con cualquier otro tratamiento eficaz de la hipófisis, la supresión rápida y total o casi total de ACTH puede provocar una disminución de las concentraciones circulantes de cortisol y derivar potencialmente en un hipocortisolismo o hipoadrenalismo transitorio.

En el estudio de fase III realizado en pacientes con enfermedad de Cushing, se han notificado casos de hipocortisolismo.

Durante los dos primeros meses de tratamiento. Salvo el único caso de interrupción del tratamiento, el resto de los casos pudieron manejarse mediante la reducción de la dosis de Signifor o la adición de un tratamiento breve a base de dosis reducidas de glucocorticoesteroides.

Por consiguiente, es necesario someter a observación e instruir a los pacientes acerca de los signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo (como debilidad, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión, hiponatremia o hipoglucemia). Si se confirma el hipocortisolismo, podría ser necesario administrar una terapia sustitutiva transitoria con glucocorticoides exógenos o reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Signifor.

#### Metabolismo de la glucosa

Se han observado alteraciones de la glucemia en voluntarios sanos y pacientes tratados con pasireotida. En los ensayos clínicos de la pasireotida se observó hiperglucemia y, con menor frecuencia, hipoglucemia (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

El desarrollo de la hiperglucemia parece guardar relación con la disminución de la secreción de insulina (especialmente en el período posterior a la administración) y de las hormonas incretinas (como el péptido 1 glucagonoide [GLP-1] y el polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa [GIP]). En los pacientes con afecciones prediabéticas o con diabetes mellitus establecida se apreció un mayor grado de hiperglucemia. Se ha observado que al iniciar el tratamiento con antidiabéticos, la HbA1c baja  $< 7\%$  y la GPA baja  $< 130$  mg/dl en el 43% y el 72% de los pacientes con síndrome de Cushing, respectivamente. Los casos en que debió reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento con pasireotida debido a hiperglucemia fueron infrecuentes.

Antes de iniciar un tratamiento con pasireotida se debe determinar el estado glucémico (glucosa plasmática en ayunas [GPA]/hemoglobina A1c [HbA1c]). La supervisión de la GPA/HbA1c durante el tratamiento debe hacerse según las directrices establecidas. La glucemia será controlada una vez por semana por el propio paciente o mediante determinaciones de la GPA durante los dos o tres primeros meses de tratamiento y de forma periódica después, según las necesidades clínicas, así como durante las 2-4 semanas posteriores a un aumento de la dosis. Después de retirar el tratamiento, se debe efectuar un control glucémico (p. ej., de la GPA o la HbA1c) según la práctica clínica.

Si un paciente tratado con Signifor padece hiperglucemia, se recomienda la instauración de un tratamiento antidiabético o el ajuste de dicho tratamiento, de conformidad con las directrices establecidas para el tratamiento de la hiperglucemia. Si, pese al tratamiento médico apropiado, la hiperglucemia no logra controlarse, debe reducirse la dosis de pasireotida (Signifor) o suspenderse el tratamiento.

Los pacientes aquejados de enfermedad de Cushing con control deficiente de la glucemia (definido por cifras de HbA1c  $> 8\%$  mientras reciben tratamiento antidiabético) pueden ser más propensos a padecer hiperglucemia grave y complicaciones conexas (como cetoacidosis). En los pacientes con control deficiente de la glucemia, se debe intensificar el tratamiento y la vigilancia de la diabetes antes de instaurar el tratamiento con pasireotida y durante el mismo.

#### Eventos cardiovasculares

Se ha notificado bradicardia con el uso de pasireotida (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes con cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia (como antecedentes de bradicardia clínicamente significativa o infarto agudo de miocardio, bloqueo auriculoventricular de grado elevado, insuficiencia cardíaca congestiva [clase III o IV de la NYHA], angina de pecho inestable, taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular) deben ser objeto de una observación cuidadosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio electrolítico.

Se ha observado en dos estudios que la pasireotida, administrada como Signifor s.c., prolonga el intervalo QT de los voluntarios sanos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). El análisis de los datos detallados del QT, con un estudio cuantitativo de la recuperación latido a latido mediante ECG, indica que la pasireotida no altera la repolarización cardíaca como otros

fármacos que prolongan el QT y que ejercen efectos proarrítmicos (véase «Electrofisiología cardíaca» en el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). En los estudios clínicos efectuados en pacientes con enfermedad de Cushing se observó un QTcF >500 ms en dos de 201 pacientes. Esos episodios fueron esporádicos y de manifestación aislada sin consecuencias clínicas evidentes. No se han observado episodios de taquicardia helicoidal en ningún estudio clínico de la pasireotida.

La pasireotida debe utilizarse con cuidado en pacientes que corren un riesgo significativo de padecer una prolongación del QT, como aquellos:

Con síndrome de QT largo congénito;

Con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.

Que toman antiarrítmicos u otras sustancias capaces de prolongar el QT (véase el apartado INTERACCIONES).

Con hipopotasemia o hipomagnesemia.

Se aconseja realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Signifor. Es aconsejable vigilar los efectos sobre el intervalo QTc al comienzo del tratamiento con Signifor y cuando esté indicado clínicamente. La hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Signifor y durante la terapia debe vigilarse el ionograma de forma periódica.

#### Pruebas de la función hepática

Suelen darse elevaciones transitorias leves de las cifras de aminotransferasas en sujetos sanos y pacientes tratados con pasireotida. También se han observado unos cuantos casos de elevaciones simultáneas de la ALAT (alanina-aminotransferasa) de más del triple del LSN (límite superior del intervalo normal de valores) y de la bilirrubina de más del doble del LSN (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Se recomienda la supervisión de la función hepática antes del tratamiento con Signifor, después de 1 o 2 semanas de tratamiento y luego mensualmente durante 3 meses mientras dure el tratamiento. Posteriormente, dicha función debe supervisarse cuando se considere adecuado clínicamente.

En los pacientes con cifras elevadas de transaminasas se debe realizar una segunda evaluación de la función hepática para confirmar este resultado. Si el resultado se confirma, será necesario efectuar un control frecuente de la función hepática del paciente hasta que las cifras descendan a los niveles previos al tratamiento. Es necesario retirar el tratamiento con pasireotida si el paciente padece ictericia u otros signos indicativos de una significativa disfunción hepática, en caso de elevaciones sostenidas de las cifras de ASAT (aspartato-aminotransferasa) o de ALAT (alanina-aminotransferasa) de por lo menos un quintuplo del LSN, o si ocurren elevaciones de las cifras de ALAT o de ASAT de más del triple del LSN acompañadas simultáneamente de alzas de la bilirrubina de más del doble del LSN. Después de interrumpir el tratamiento con pasireotida se debe supervisar al paciente hasta que se hayan resuelto esos trastornos. No se debe reanudar el tratamiento si se sospecha que las alteraciones de la función hepática guardan relación con Signifor.

#### Vesícula biliar y eventos biliares

La coledocistitis es una reacción adversa conocida del uso prolongado de los análogos de la somatostatina y ha sido notificada a menudo en los estudios clínicos de la pasireotida (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Por lo tanto, se recomienda efectuar una ecografía de la vesícula biliar antes del tratamiento con Signifor y cada 6 o 12 meses durante el mismo. En los pacientes que reciben Signifor, la presencia de cálculos biliares es casi siempre asintomática; los cálculos sintomáticos se deben tratar conforme a la práctica clínica.

## Hormonas hipofisarias

La deficiencia de hormonas secretadas por la hipófisis es una secuela frecuente de la cirugía transesfenoidal y aún más frecuente de la radioterapia de la hipófisis. Por ese motivo, los pacientes con enfermedad de Cushing de tipo persistente o recurrente pueden presentar déficits de una o más hormonas hipofisarias. Como la actividad farmacológica de la pasireotida es similar a la de la somatostatina, no se puede descartar la posibilidad de que se produzca la inhibición de hormonas hipofisarias distintas de la ACTH. Así pues, se debe vigilar la función de la hipófisis (tirotropina [TSH]/tiroxina no unida a proteína [ $T_4$  libre], somatotropina [GH]/factor de crecimiento insulinoide 1 [IGF-1]) antes de comenzar el tratamiento con Signifor y de forma periódica durante el mismo, cuando proceda clínicamente.

### **Efectos indeseables:**

#### Resumen de las características toxicológicas

Un total de 201 pacientes con enfermedad de Cushing recibieron Signifor en estudios clínicos de fase II y III. El perfil toxicológico de Signifor concordó con el de los análogos de la somatostatina, salvo en lo que concierne al hipocortisolismo y al grado de hiperglucemia.

Los datos mencionados a continuación reflejan la exposición a Signifor de 162 pacientes con enfermedad de Cushing en el estudio de fase III. A su ingreso en el estudio, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 0,6 o 0,9 mg de pasireotida (Signifor) dos veces al día (d.v.d.). Los pacientes tenían una edad media de cerca de 40 años y eran mayoritariamente mujeres (77,8%). La mayoría de los pacientes padecía la enfermedad de Cushing de tipo persistente o recurrente (83,3%) y unos pocos pacientes ( $\leq 5\%$ ) de cada grupo terapéutico habían sido objeto de irradiación previa de la hipófisis. La exposición mediana al tratamiento (hasta la fecha de cierre del análisis principal de la eficacia y seguridad) fue de 10,37 meses (de 0,03 a 37,8), y el 67,9% de los pacientes tuvieron una exposición de por lo menos seis meses.

Las reacciones adversas se produjeron con una frecuencia y severidad comparables en ambos grupos posológicos. Se describieron reacciones adversas de grado 1 y 2 según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos adversos (CTC, versión 3.0) en el 57,4% de los pacientes; de grado 3, en el 35,8% de los pacientes; y de grado 4, en el 2,5%. Por lo general, las reacciones adversas de grado 3 o 4 de los CTC se relacionaban con la hiperglucemia. Las reacciones adversas más frecuentes (de frecuencia  $\geq 10\%$ ) fueron: diarrea, náuseas, abdominalgia, coleditiasis, hiperglucemia, diabetes mellitus, cansancio y aumento de la glucohemoglobina. No hubo defunciones durante el estudio. La Tabla 1 recoge las reacciones adversas registradas hasta la fecha de cierre del análisis, en cada grupo posológico y en total, que los investigadores consideraron presuntamente relacionadas con el fármaco de estudio y se notificaron con una frecuencia general superior al 5%.

#### Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos, con arreglo a la clase principal de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, primero figuran las más frecuentes. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan en orden decreciente de gravedad; además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción se rige por la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

Tabla 1 Reacciones adversas presuntamente relacionadas con el fármaco según los investigadores cuya frecuencia general es  $\geq 5\%$  en el estudio de fase III efectuado en

enfermos de Cushing, además de otras reacciones reseñables de igual o menor frecuencia ( $\leq 5\%$ )

Clase principal de órgano, aparato o sistema	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N=82	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N=80	Total N=162 n (%)	Categoría de frecuencia (total)
Término preferido	n (%)	n (%)		
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Insuficiencia suprarrenal	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Hiper glucemia	31 (37,8)	32 (40,0)	63 (38,9)	Muy frecuente
Diabetes mellitus	13 (15,9)	16 (20,0)	29 (17,9)	Muy frecuente
Diabetes mellitus tipo 2	10 (12,2)	5 (6,3)	15 (9,3)	Frecuente
Falta de apetito	6 (7,3)	7 (8,8)	13 (8,0)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	5 (6,1)	7 (8,8)	12 (7,4)	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Bradicardia sinusal	6 (7,3)	1 (1,3)	7 (4,3)	Frecuente
Prolongación del intervalo QT	3 (3,7)	3 (3,8)	6 (3,7)	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión	2 (2,4)	4 (5,0)	6 (3,7)	Frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Anemia	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,6)	Infrecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	46 (56,1)	43 (53,8)	89 (54,9)	Muy frecuente
Náuseas	33 (40,2)	43 (53,8)	76 (46,9)	Muy frecuente
Dolor abdominal	14 (17,1)	19 (23,8)	33 (20,4)	Muy frecuente
Vómitos	2 (2,4)	8 (10,0)	10 (6,2)	Frecuente
Dolor en la parte superior del abdomen	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
Colelitiasis	25 (30,5)	23 (28,8)	48 (29,6)	Muy frecuente

Clase principal de órgano, aparato o sistema	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N=82	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N=80	Total N=162 n (%)	Categoría de frecuencia (total)
Término preferido	n (%)	n (%)		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Alopecia	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)	Frecuente
<b>Trastornos generales y en el lugar de la administración</b>				
Reacción en el lugar de la inyección	10 (12,2)	12 (15,0)	22 (13,6)	Muy frecuente
Cansancio	7 (8,5)	12 (15,0)	19 (11,7)	Muy frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>				
Aumento de la hemoglobina glucosilada	10 (12,2)	7 (8,8)	17 (10,5)	Muy frecuente
Aumento de la gamma-glutamilttransferasa	8 (9,8)	7 (8,8)	15 (9,3)	Frecuente
Aumento de la alanina-aminotransferasa	9 (11,0)	5 (6,3)	14 (8,6)	Frecuente
Aumento de la lipasa	7 (8,5)	5 (6,3)	12 (7,4)	Frecuente
Aumento de la glucemia	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente
Aumento de la amilasemia	4 (4,9)	0 (0,0)	4 (2,5)	Frecuente
Prolongación del tiempo de protrombina	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,2)	Frecuente

#### Descripción de reacciones adversas específicas

##### Trastornos del metabolismo de la glucosa

Las elevaciones de la glucosa plasmática en ayunas fueron las anomalías de laboratorio de grado 3 de los CTC registradas con mayor frecuencia (en el 23,2% de los pacientes) en el estudio de fase III efectuado en pacientes con enfermedad de Cushing. Los aumentos medios de la HbA1c fueron menos pronunciados en los pacientes que eran normoglucémicos que en los que eran prediabéticos o diabéticos al ingreso en el estudio (Tabla 2).

Tabla 2 Variación de la HbA1c media al mes 6 según el estado glucémico al ingreso en el estudio

Estado glucémico al ingreso en el estudio (n = número general de pacientes)	<u>600 µgd.v.d.</u>		<u>900 µgd.v.d.</u>	
	Al inicio	Mes 6	Al inicio	Mes 6
Pacientes normoglucémicos (n=62)	5,29	6,50	5,22	6,75
Pacientes prediabéticos (n=38)	5,77	7,45	5,71	7,13
Pacientes diabéticos (n=54)	6,50	7,95	6,42	8,30

Las cifras medias de glucosa plasmática en ayunas (GPA) por lo general aumentaban en los primeros meses de tratamiento y disminuían o se estabilizaban en los meses siguientes. Las cifras de glucosa plasmática en ayunas y de HbA1c por lo general disminuían durante los 28 días posteriores a la retirada de la pasireotida, pero permanecían por arriba de los valores iniciales. No se dispone de datos de seguimiento a largo plazo. Las reacciones adversas de hiperglucemia y diabetes mellitus derivaron en la interrupción del estudio en 5 (3,1%) y 4 pacientes (2,5%), respectivamente.

Se recomienda la supervisión de la glucemia en los pacientes tratados con Signifor (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### Trastornos gastrointestinales

Al igual que sucede con otros análogos de la somatostatina, se han registrado con frecuencia trastornos gastrointestinales con el uso de Signifor. Estas reacciones han sido usualmente leves (grado CTC bajo), no requirieron ninguna intervención y mejoraron con el tratamiento continuo.

#### Reacciones en el lugar de la inyección

En el 13,6% de los pacientes inscritos en el estudio de fase III sobre enfermedad de Cushing se han descrito reacciones en el lugar de la inyección. Tales reacciones también se observaron en ensayos clínicos realizados en otras poblaciones. Los eventos más frecuentes fueron: dolor local, eritema, hematoma, hemorragia y prurito. Las reacciones se resolvieron espontáneamente sin necesidad de intervención alguna.

#### Función tiroidea

Una de las comorbilidades comúnmente descritas en la enfermedad de Cushing es el hipotiroidismo central. Otra reacción adversa frecuentemente asociada al uso de los análogos de la somatostatina es la disfunción de la tiroides.

Se ha descrito hipotiroidismo con el uso de Signifor en siete pacientes que participaron en el estudio de fase III sobre enfermedad de Cushing; el investigador consideró que dos de dichos casos podían guardar relación con el fármaco. No obstante, los siete pacientes presentaban cifras de TSH cercanas o inferiores al límite inferior del intervalo normal de valores a su ingreso en el estudio, de modo que no se puede establecer una relación definitiva entre el evento adverso y el uso de Signifor.

#### Enzimas hepáticas

Se han notificado elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas con el uso de análogos de la somatostatina y dichas elevaciones también se observaron en sujetos sanos y en pacientes que recibieron la pasireotida en los estudios clínicos. Las elevaciones fueron casi siempre asintomáticas, leves (grado CTC bajo) y reversibles con el tratamiento continuo. Se han observado unos pocos casos de elevaciones simultáneas de la ALAT y de la bilirrubina de más del triple o del doble del LSN, respectivamente. Todos los casos de elevaciones simultáneas ocurrieron en los diez primeros días de tratamiento con Signifor. Los individuos se recuperaron sin secuelas clínicas y las pruebas de la función hepática volvieron a dar los mismos resultados que al inicio después de la retirada del tratamiento.

Se recomienda la vigilancia de las enzimas hepáticas antes del tratamiento con Signifor y durante el mismo (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), según proceda clínicamente.

#### Enzimas pancreáticas

Se han observado elevaciones asintomáticas de la lipasa y la amilasa en pacientes que recibieron pasireotida en los ensayos clínicos. Las elevaciones solían ser leves (grado CTC

bajo) y reversibles durante el curso del tratamiento. Sin embargo, dada la asociación que existe entre la colelitiasis y la pancreatitis aguda, cabe la posibilidad de que se produzcan pancreatitis con el uso de análogos de la somatostatina.

### **Posología y modo de administración:**

#### Población destinataria general

##### Adultos

La dosis inicial recomendada de Signifor es de 0,9 mg administrada por inyección subcutánea (s.c.) dos veces al día. En los pacientes con prediabetes o diabetes mellitus es posible administrar una dosis inicial de 0,6 mg dos veces al día (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La dosis debe ajustarse en función de la respuesta y de la tolerabilidad. En los pacientes que inician el tratamiento con 0,6 mg dos veces al día, se puede aumentar la dosis a 0,9 mg dos veces al día, según la respuesta al tratamiento, siempre que el paciente tolere la dosis de 0,6 mg. En los pacientes con respuesta estable debe tenerse en cuenta la reducción individualizada de la dosis, a criterio del médico responsable.

Se debe evaluar si el paciente responde al tratamiento (una reducción clínicamente significativa del cortisol libre en orina [CLO] o una mejora de los signos o síntomas de la enfermedad), quien debe seguir recibiendo Signifor mientras ello resulte beneficioso. Por lo general se observa una reducción máxima del cortisol libre en orina hacia el segundo mes de tratamiento. En los pacientes que no experimenten un beneficio clínico con Signifor se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

El tratamiento de presuntas reacciones adversas puede requerir la reducción temporal de la dosis de Signifor. Se sugiere hacerlo mediante disminuciones de 0,3 mg dos veces al día.

En caso de olvido de una dosis de Signifor, la siguiente inyección debe administrarse a la hora prevista. No se debe duplicar la dosis para compensar la que se olvidó.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes con disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

##### Pacientes con disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Para los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) se recomienda que la dosis inicial sea de 0,3 mg, administrada dos veces al día (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA), y que la dosis máxima no supere los 0,6 mg, administrada dos veces al día. Signifor no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

##### Pacientes pediátricos

No se recomienda el uso de Signifor en pacientes pediátricos con enfermedad de Cushing, pues no se han obtenido datos clínicos en menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (65 años o mayores)

Se tienen datos escasos sobre el uso de Signifor en pacientes mayores de 65 años, pero no existen indicios de que sea necesario ajustar la dosis en estos pacientes (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Modo de administración

Signifor ha de inyectarlo por vía subcutánea el propio paciente. El paciente debe recibir instrucciones por parte del médico o de un profesional sanitario sobre la forma de inyectarse Signifor por dicha vía.

No deben ponerse dos inyecciones seguidas en un mismo lugar. Deben evitarse los lugares con signos de inflamación o de irritación. Las inyecciones subcutáneas se ponen preferiblemente en la parte superior de los muslos o en el abdomen (salvo el ombligo y la cintura).

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

La pasireotida puede reducir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina (véase el apartado INTERACCIONES). La coadministración de Signifor y ciclosporina puede exigir un ajuste de la dosis de ciclosporina para mantener la concentración terapéutica del fármaco.

La pasireotida se une moderadamente a proteínas y es muy estable metabólicamente. Aparentemente, la pasireotida es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp, un transportador de salida de fármacos), pero no un inhibidor ni un inductor de dicha glucoproteína. Además, en las dosis terapéuticas, no cabe esperar que la pasireotida sea:

Un sustrato, un inhibidor o un inductor del CYP450 (citocromo P450);

Un sustrato del transportador de salida BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama), ni del transportador de entrada OCT1 (transportador de cationes orgánicos 1), ni de los miembros 1B1, 1B3 o 2B1 de la familia de transportadores de entrada OATP (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos);

Un inhibidor de la UGT1A1 (UDP-glucuronosiltransferasa 1A1), de los transportadores de entrada OATP o OATP3, OATP 1B1 o 1B3 y OCT1 u OCT2, ni de los transportadores de salida P-gp, BCRP, MRP2 (proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos) o BSEP (bomba de expulsión de sales biliares).

Todos estos datos obtenidos *in vitro* permiten concluir que es poco probable que la pasireotida interactúe con la comedicación *in vivo* con respecto al transporte, al metabolismo o a la fijación a proteínas.

La influencia de un inhibidor de la P-gp sobre la farmacocinética de la pasireotida subcutánea se evaluó en un estudio de interacción farmacológica en voluntarios sanos a los que se coadministró verapamilo. No se observó ninguna alteración de la velocidad o del grado de disponibilidad de la pasireotida.

Se requiere cautela a la hora de administrar Signifor con antiarrítmicos u otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

### **Interacciones previstas con otros fármacos**

Los escasos datos publicados indican que los análogos de la somatostatina pueden tener efectos indirectos en la disminución de la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las enzimas del CYP450, a través de la supresión de la secreción de la hormona de crecimiento (somatotropina). Los datos disponibles no permiten excluir la posibilidad de que la pasireotida ejerza tal efecto indirecto. Se debe tener cautela cuando se administre pasireotida con fármacos que poseen un índice terapéutico reducido y que son metabolizados principalmente por el CYP3A4 (por ejemplo, la quinidina, la terfenadina).

En los perros, la pasireotida reduce la concentración sanguínea de ciclosporina al reducir la absorción intestinal de ésta. Se desconoce si dicha interacción ocurre en el ser humano. Por consiguiente, puede que sea necesario adaptar la dosis de ciclosporina cuando se coadministran pasireotida y ciclosporina (véase el apartado Advertencias y precauciones).

Los escasos datos obtenidos con otros análogos de la somatostatina indican que la administración concurrente con bromocriptina puede aumentar la disponibilidad de esta última sustancia. Los datos disponibles no permiten excluir la posibilidad de que la pasireotida ejerza tal efecto.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y medidas anticonceptivas

Los estudios en animales han revelado indicios de que la pasireotida puede perjudicar al feto en desarrollo. Se recomienda que las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pasireotida y también se les debe advertir que el tratamiento con pasireotida puede conllevar un aumento de la fecundidad (véase el subapartado «Fecundidad» en MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD).

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han revelado efectos tóxicos en la reproducción (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce el riesgo para el ser humano. Signifor solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el riesgo para el feto.

Parto

No se dispone de datos en seres humanos. Los estudios en ratas no indican efectos en el parto (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Lactancia

No se sabe si la pasireotida pasa a la leche materna. Los datos obtenidos en ratas a las que se administró el fármaco por vía subcutánea revelan que la pasireotida se elimina en la leche (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Las madres lactantes no deben utilizar Signifor, pues no se puede descartar que existan riesgos para el lactante.

Fecundidad

Los estudios en ratas a las que se administró el fármaco por vía subcutánea revelan efectos en el aparato reproductor femenino (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce la relevancia clínica de estos efectos en el ser humano.

Los beneficios terapéuticos de una reducción o normalización de las concentraciones séricas de cortisol en mujeres que padecen la enfermedad de Cushing tratadas con pasireotida pueden conducir a un aumento de la fecundidad.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

La influencia de Signifor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe advertir a los pacientes que tengan cuidado cuando conduzcan o utilicen máquinas si experimentan fatiga o cefalea durante el tratamiento con Signifor.

### **Sobredosis:**

No se han registrado casos de sobredosis en los pacientes que recibieron pasireotida por vía subcutánea. Se han administrado dosis de hasta 2,1 mg dos veces al día a voluntarios sanos que con suma frecuencia trajeron aparejada diarrea.

En caso de sobredosis, se recomienda instaurar un tratamiento de apoyo adecuado, según el estado clínico del paciente, hasta la resolución de los síntomas.

**Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: H01CB05

Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones hormonales sistémicas, Somatostatinas y análogos.

Modo de acción

La pasireotida es un ciclohexapéptido nuevo, un análogo inyectable de la somatostatina. Al igual que las hormonas peptídicas naturales somatostatina 14 y somatostatina 28 (también conocidas como factores de inhibición de la liberación de somatotropina o SRIF) y otros análogos de la somatostatina, la pasireotida ejerce su actividad farmacológica al fijarse a los receptores de la somatostatina. Se conocen cinco subtipos del receptor de la somatostatina en los seres humanos (SSTR), a saber: SSTR<sub>1</sub>, SSTR<sub>2</sub>, SSTR<sub>3</sub>, SSTR<sub>4</sub> y SSTR<sub>5</sub>. En condiciones fisiológicas normales, tales subtipos se expresan en tejidos distintos. Los análogos de la somatostatina se unen a los receptores SSTR con diferente potencia (Tabla 3). La pasireotida se fija con gran afinidad a cuatro de los cinco receptores SSTR.

Tabla 3 Afinidad de unión de la somatostatina (SRIF-14), pasireotida, octreotida y lanreotida a los cinco subtipos de receptores humanos de la somatostatina (SSTR<sub>1-5</sub>)

Compuesto	SSTR <sup>1</sup>	SSTR <sup>2</sup>	SSTR <sup>3</sup>	SSTR <sup>4</sup>	SSTR <sup>5</sup>
Somatostatina (SRIF-14)	0,93±0,2	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasireotida	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	> 100	0,16±0,01
Octreotida	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	> 1000	6,3±1,0
Lanreotida	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Los resultados indican la media ±EEM de los valores de CI<sub>50</sub> expresados en nmol/l.

**Farmacodinamia**

Los receptores de la somatostatina se expresan en muchos tejidos, especialmente en los tumores neuroendocrinos que secretan hormonas en cantidades excesivas, como la corticotropina (ACTH) en la enfermedad de Cushing. La pasireotida, debido a su amplitud de unión a los receptores de la somatostatina, tiene el potencial para tratar enfermedades caracterizadas por la expresión de dichos receptores en los tejidos destinatarios.

Los estudios *in vitro* revelan que las células tumorales corticótropas de los pacientes con enfermedad de Cushing presentan cantidades elevadas de SSTR<sub>5</sub>, mientras que otros subtipos del receptor o bien no se expresan o se expresan en cantidades ínfimas. La pasireotida se une y activa a los receptores SSTR celulares de los adenomas productores de ACTH e inhibe la secreción de esta última hormona. La elevada afinidad de la pasireotida hacia cuatro de los cinco receptores SSTR, especialmente hacia el receptor SSTR<sub>5</sub> (véase la Tabla 3), constituye el punto de partida para que la pasireotida sea un tratamiento eficaz para los pacientes con enfermedad de Cushing.

**Metabolismo de la glucosa**

En un estudio del mecanismo de acción, aleatorizado y con doble enmascaramiento que se realizó con voluntarios sanos, el desarrollo de hiperglucemia con dosis de 600 µg y 900 µg de Signifor s.c. dos veces al día se relacionó con una reducción importante de la secreción de insulina y de ciertas incretinas (como el péptido 1 glucagonoide [GLP-1] y el polipéptido

insulínotropico dependiente de glucosa [GIP]), si bien la pasireotida no afectó a la sensibilidad a la insulina. En otro ensayo aleatorizado con voluntarios sanos, se estudiaron los efectos del fármaco sobre la glucemia comparando la monoterapia de Signifor s.c. en dosis de 600 µg dos veces al día con la coadministración junto con un antihiper glucemiante (metformina, nateglinida, vildagliptina o liraglutida, pero no insulina) en un período de 7 días. Las incretinas (agonistas del GLP-1 e inhibidores de la DPP-4) resultaron ser el tratamiento más eficaz contra la hiper glucemia asociada a la pasireotida entre los voluntarios sanos.

#### Electrofisiología cardíaca

El efecto de la pasireotida (Signifor s.c.) sobre el intervalo QT se evaluó en dos estudios específicos del QT, de diseño cruzado, con grupos de comparación y sin enmascaramiento. En el primero, en el cual se probó una dosis de 1950 µg dos veces al día, la variación media máxima del QTcF restada del placebo con respecto al inicio ( $\Delta\Delta\text{QTcI}$ ) fue de 17,5 ms (IC del 90%: 15,53; 19,38). En el segundo, en el que se investigaron las dosis de 600 µg y 1950 µg dos veces al día, la variación media máxima (restada del placebo) del QTcI con respecto al inicio ( $\Delta\Delta\text{QTcI}$ ) fue de 13,19 ms (IC del 90%: 11,38; 15,01) y 16,12 ms (IC del 90%: 14,30; 17,95 ms), respectivamente. En ambos estudios, la máxima variación media restada del placebo se produjo a las 2 horas de la administración. Ambas dosis de Signifor redujeron la frecuencia cardíaca; la diferencia máxima con respecto al placebo se observó al cabo de 1 hora con la dosis de 600 µg de pasireotida administrada dos veces al día (10,39 latidos por minuto) y a las 0,5 horas con la dosis de 1950 µg de pasireotida administrada dos veces al día (14,91 latidos por minuto). No se registraron episodios de taquicardia helicoidal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La prolongación del intervalo QT asociada con la pasireotida no viene mediada por un efecto sobre el canal del potasio codificado por hERG. Se midió la recuperación cardíaca (capacidad del corazón de reponerse después de cada latido) con ECG continuos de 24 horas para determinar el efecto proarrítmico de la pasireotida y se observó una mejoría notable de todos los parámetros en presencia de una prolongación del QT, lo cual apunta a que el incremento del QT producido por la pasireotida no comportaría un aumento del riesgo proarrítmico. Además, en el análisis morfológico cuantitativo de las ondas T no se constataron alteraciones que apuntasen a una afectación de la heterogeneidad espacial de la repolarización cardíaca durante el tratamiento con pasireotida.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

En los voluntarios sanos, la pasireotida presenta una farmacocinética aproximadamente lineal en el amplio intervalo de dosis de 0,0025 a 1,5 mg (una sola administración). En los pacientes con enfermedad de Cushing, la pasireotida presenta una relación lineal entre la dosis y la exposición en el intervalo de dosis de 0,3 a 1,2 mg (d.v.d.).

#### Absorción

En los voluntarios sanos, la pasireotida s.c. se absorbe de forma rápida y alcanza su concentración plasmática máxima en 0,25-0,5 horas ( $T_{\text{máx}}$ ). La  $C_{\text{máx}}$  y el AUC son aproximadamente proporcionales a la dosis después de la administración de dosis únicas y múltiples.

No se han realizado estudios para evaluar la biodisponibilidad de la pasireotida en el ser humano. Los datos de biodisponibilidad absoluta de los estudios preclínicos con ratas y monos indican que la biodisponibilidad absoluta de la pasireotida por vía subcutánea será total en el ser humano.

Es poco probable que los alimentos ejerzan algún efecto, pues Signifor se administra por vía parenteral.

## Distribución

En los voluntarios sanos, la pasireotida se distribuye ampliamente con un gran volumen de distribución aparente ( $V_z/F > 100$  l). La distribución entre la sangre y el plasma es independiente de la concentración y revela que la pasireotida se localiza principalmente en el plasma (91%). La unión a proteínas plasmáticas es moderada (88%) e independiente de la concentración.

La pasireotida tiene una capacidad de penetración pasiva reducida y probablemente sea un sustrato de la P-gp, aunque cabe esperar que la P-gp ejerza un efecto pequeño sobre la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación de la pasireotida. Cuando se administran dosis terapéuticas, la pasireotida no es un sustrato del transportador de salida BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama) ni del transportador de entrada OCT1 (transportador de cationes orgánicos 1) o de los miembros 1B1, 1B3 o 2B1 de la familia de transportadores de entrada OATP (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos).

## Biotransformación y metabolismo

La pasireotida es muy estable metabólicamente en los microsomas hepáticos y renales del ser humano. En los voluntarios sanos, la pasireotida se encuentra predominantemente inalterada en el plasma, la orina y las heces.

## Eliminación

La pasireotida s.c. se elimina mayormente por depuración hepática (eliminación biliar) y en mucho menor grado por vía renal. En un estudio de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME) de una sola dosis de 600 µg de pasireotida s.c., el  $55,9 \pm 6,63\%$  de la dosis radiactiva se recuperó durante los primeros 10 días después de la administración: el  $48,3 \pm 8,16\%$  en las heces y el  $7,63 \pm 2,03\%$  en la orina.

La depuración (CL/F) de la pasireotida en los voluntarios sanos y los pacientes con enfermedad de Cushing es de unos 7,6 l/h y 3,8 l/h, respectivamente.

## Farmacocinética en el estado estacionario

Tras la administración de dosis múltiples por vía subcutánea, la farmacocinética de la pasireotida es lineal e independiente del tiempo en la gama de dosis de 0,05 a 0,6 mg administradas una vez al día (todos los días) a voluntarios sanos y en la gama de dosis de 0,3 mg a 1,2 mg administradas dos veces al día a pacientes con enfermedad de Cushing. Tomando como base los cocientes de acumulación de AUC, se ha calculado una semivida efectiva ( $t_{1/2,eff}$ ) de alrededor de 12 horas (promedio entre 10 y 13 horas con dosis diarias de 0,05, 0,2 y 0,6 mg) en los voluntarios sanos (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

## Poblaciones especiales

### Pacientes geriátricos (65 años o mayores)

El análisis de farmacocinética poblacional de los pacientes con enfermedad de Cushing reveló que la edad es una covariable: a medida que la edad aumenta, disminuye la depuración corporal total y se eleva la exposición farmacocinética. En el intervalo de edades estudiado de 18 a 73 años, se prevé que el área bajo la curva de concentración y tiempo en el estado estacionario de un intervalo de administración de 12 horas ( $AUC_{ss}$ ) será de entre el 86% y el 110% de la de un paciente típico de 41 años. Esta variación es moderada y se considera poco significativa tomando en consideración el amplio intervalo de edades en que se observa el efecto.

Los escasos datos disponibles en pacientes con enfermedad de Cushing de más de 65 años de edad no revelan diferencias de seguridad y eficacia clínicamente significativas en comparación con los pacientes más jóvenes.

#### Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

#### Pacientes con disfunción renal

La depuración renal contribuye mínimamente a la eliminación de la pasireotida en el ser humano.

En un estudio clínico en el que se administró una dosis única de 900 µg de pasireotida en forma de Signifor subcutáneo a sujetos con deterioro de la función renal, con disfunción renal leve, moderada o grave o con fracaso renal en estadio terminal no se observaron efectos significativos sobre la farmacocinética de la pasireotida.

#### Pacientes con disfunción hepática

En un estudio clínico en el que se administró una dosis subcutánea única de 600 µg de pasireotida en forma de Signifor subcutáneo a pacientes con disfunción hepática (clases A, B y C de Child-Pugh) se observó que en los pacientes con disfunción hepática moderada o grave (clases B y C de Child-Pugh) se alcanzaban exposiciones significativamente mayores que en los que tenían una función hepática normal. Tras la corrección debido al efecto de la covariable (edad, IMC y albúmina), se observó que el  $AUC_{\infty}$  había aumentado un 60% y un 79%, que la  $C_{máx}$  había aumentado en un 67% y un 69% y que la CL/F había disminuido un 37% y un 44%, respectivamente, en los grupos con disfunción hepática moderada o grave en comparación con el grupo de referencia.

#### Datos demográficos

Los análisis de farmacocinética poblacional de la pasireotida (Signifor s.c.) revelan que la raza y el sexo biológico no afectan a los parámetros farmacocinéticos.

El análisis farmacocinético poblacional de los pacientes con enfermedad de Cushing reveló que el peso corporal magro (es decir, el peso corporal total menos el peso estimado de la grasa corporal) es una covariable. En la gama estudiada de pesos corporales magros de 33 a 83 kg se ha estimado que el  $AUC_s$  será entre el 67% y el 134% del de un paciente típico de 49 kg (el intervalo correspondiente de pesos corporales totales es de 43,0 – 175 kg y la mediana, de 77,4 kg). Esta variación se considera moderada y de escaso interés clínico.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

Se realizó un estudio de fase III, multicéntrico y aleatorizado, para evaluar la seguridad y la eficacia de distintas dosis de pasireotida (Signifor) durante un período de tratamiento de 12 meses en pacientes con enfermedad de Cushing de tipo persistente o recurrente o en pacientes *de novo* en quienes la cirugía no estaba indicada o, si lo estaba, la rechazaban.

El estudio se hizo en 162 pacientes con CLO (cortisol libre en orina) inicial  $>1,5 \times$  LSN (límite superior del intervalo normal de valores), quienes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir una dosis de 0,6 mg o de 0,9 mg de pasireotida (Signifor) por vía subcutánea (s.c.) administrada dos veces al día. Al cabo de tres meses de tratamiento, los pacientes que tenían un CLO medio de 24 horas  $\leq 2 \times$ LSN e inferior o igual a sus cifras iniciales siguieron recibiendo tratamiento de forma enmascarada, a la dosis asignada aleatoriamente, hasta el mes 6. A los pacientes que no satisficieron estos criterios se les reveló la asignación del tratamiento y se les aumentó la dosis en 0,3 mg dos veces al día. Después de los primeros 6 meses de estudio, los pacientes ingresaron en un período de tratamiento adicional de 6

meses sin enmascaramiento. Cuando no se lograba una respuesta al sexto mes o no se mantenía la respuesta durante el período de tratamiento sin enmascaramiento, se podía aumentar la dosis en 0,3 mg s.c. dos veces al día. La dosis máxima administrada a los pacientes fue de 1,2 mg s.c. dos veces al día. La dosis se podía reducir mediante disminuciones de 0,3 mg dos veces al día en cualquier momento del estudio por motivos de intolerabilidad.

El criterio principal de eficacia fue la proporción de pacientes de cada grupo que consiguieron una normalización de las cifras de CLO medias de 24 horas ( $CLO \leq LSN$ ) al cabo de 6 meses de tratamiento y que no fueron objeto de un aumento de la dosis (con respecto a la dosis asignada aleatoriamente) durante ese período. Los criterios secundarios de eficacia fueron, entre otros, las variaciones con respecto al inicio de los siguientes parámetros: CLO de 24 horas, ACTH plasmática, concentraciones séricas de cortisol, signos y síntomas clínicos de enfermedad de Cushing y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRL) valorada mediante el cuestionario Cushing QoL. Todos los análisis se realizaron tomando como base los grupos posológicos aleatorizados.

Los datos demográficos iniciales de ambos grupos posológicos aleatorizados eran parejos y coherentes con la epidemiología de la enfermedad. Los pacientes tenían una edad media de cerca de 40 años y eran mayoritariamente mujeres (77,8%). La mayoría de los pacientes padecía la enfermedad de Cushing de tipo persistente o recurrente (83,3%) y unos pocos pacientes ( $\leq 5\%$ ) de cada grupo terapéutico habían sido objeto de irradiación previa de la hipófisis.

Las características iniciales de ambos grupos posológicos aleatorizados también eran parejas, salvo en lo relativo a las diferencias marcadas en el CLO medio de 24 horas al inicio (1,156 nmol/24 h en el grupo de 0,6 mg dos veces al día y 782 nmol/24 h en el grupo de 0,9 mg dos veces al día); intervalo normal: 30 a 145 nmol/24 h).

## Resultados

Al sexto mes, se observó una normalización de las cifras medias de CLO en el 14,6% (IC del 95%: 7,0 a 22,3) y el 26,3% (IC del 95%: 16,6 a 35,9) de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de 0,6 mg de pasireotida dos veces al día y de 0,9 mg de pasireotida dos veces al día, respectivamente. El estudio cumplió su principal objetivo de eficacia en el grupo que recibió la dosis de 0,9 mg dos veces al día, pues el límite inferior del IC del 95% es mayor que el límite preespecificado del 15%. En el grupo posológico de 0,9 mg, la respuesta tendía a ser mayor en los pacientes que tenían las menores cifras medias de CLO al inicio (Tabla 4). La mayoría de los que respondieron (55,6%) al sexto mes siguieron respondiendo al duodécimo mes. El porcentaje de los que respondieron al duodécimo mes fue comparable al del sexto mes; dicho porcentaje fue del 13,4% y el 25,0% en los grupos de 0,6 mg dos veces al día y de 0,9 mg dos veces al día, respectivamente.

Tabla 4 Porcentajes de respuesta al sexto mes por grupo posológico aleatorizado y según el CLO medio inicial (análisis principal de la eficacia)

	Pasireotida 0,6 mg d.v.d.	Pasireotida 0,9 mg d.v.d.
	<i>n/N (%)</i>	<i>n/N (%)</i>
Categoría de CLOm inicial	IC del 95%	IC del 95%
>LSN a ≤2 x LSN	1/ 12 (8,3) (0,0, 24,0)	7/ 14 (50,0) (23,8, 76,2)
>2 x LSN a ≤5 x LSN	7/ 26 (26,9) (9,9, 44,0)	10/ 40 (25,0) (11,6, 38,4)
>5 x LSN a ≤10 x LSN	3/ 28 (10,7) (0,0, 22,2)	1/ 13 (7,7) (0,0, 22,2)
>10 x LSN	1/ 11 (9,1) (0,0, 26,1)	0/ 9 (0,0) N/A
No disponible*	0/ 5 (0,0) N/A	3/ 4 (75,0) (32,6, 100,0)

\* *Pacientes con menos de tres muestras de CLO al inicio (mínimo exigido para el cálculo del CLOm).*

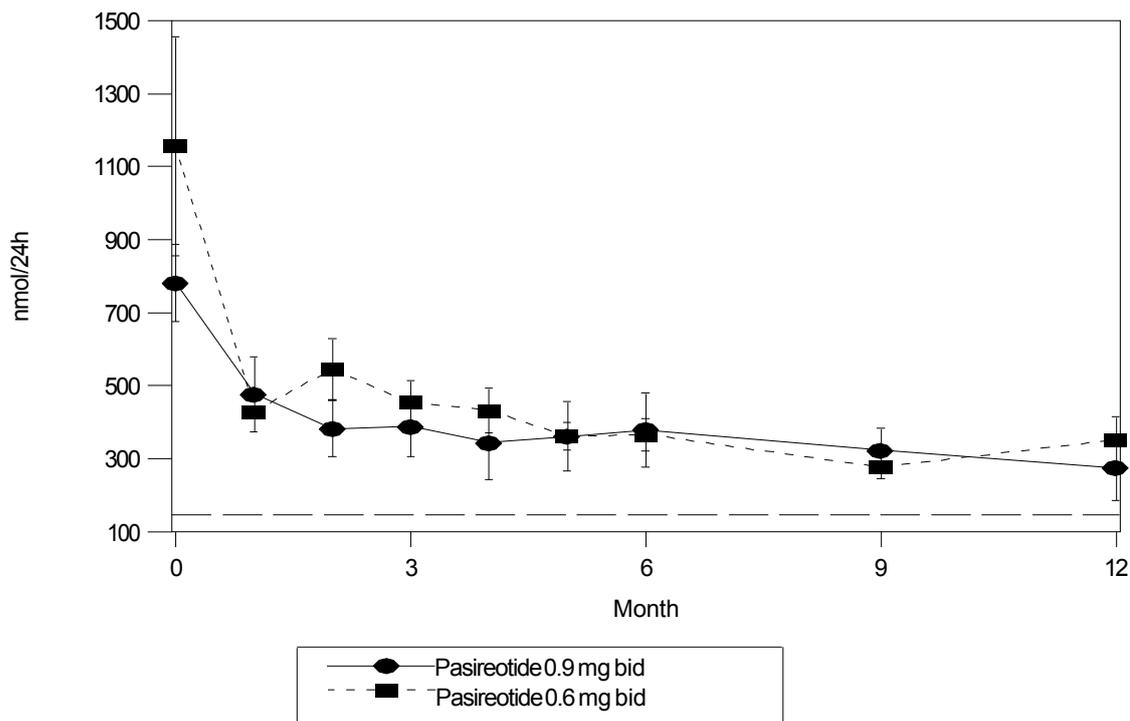
Se llevó a cabo un análisis complementario de la eficacia en el que se clasificó adicionalmente a los pacientes en tres categorías de respuesta, con independencia del ajuste ascendente de la dosis al tercer mes: (respuesta) controlada (CLO ≤1,0 x LSN), parcialmente controlada (CLO >1,0 x LSN, pero con una reducción de CLO ≥50% en comparación con la cifra inicial) o no controlada (el resto de los pacientes). Los porcentajes de pacientes con respuesta controlada y parcialmente controlada al sexto mes representaron el 34% y el 41% (0,6 mg d.v.d. y 0,9 mg d.v.d., respectivamente) de los pacientes aleatorizados (Tabla 5). Los pacientes con respuesta no controlada a los meses 1 y 2 tendían a permanecer (90%) en dicha categoría a los meses 6 y 12.

Tabla 5 Porcentajes de respuesta al sexto mes por grupo posológico aleatorizado (análisis complementario de la eficacia)

Categoría de respuesta	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. (N=82) <i>n (%)</i>	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. (N=80) <i>n (%)</i>
Controlada	13 (15,9%)	23 (28,8%)
Parcialmente controlada	15 (18,3%)	10 (12,5%)
No controlada	54 (66 %)	47 (59%)

En ambos grupos posológicos, Signifor produjo una reducción rápida y consistente del CLO medio al cabo de 1 mes de tratamiento, que se mantuvo a lo largo del tiempo (Figura 1). Al parecer, las disminuciones y los aumentos de la dosis ejercieron un efecto mínimo en la respuesta del CLO, si bien algunos pacientes experimentaron una reducción adicional de las cifras de CLO con el ajuste ascendente de la dosis.

Figura 1 Media (±EE) de cortisol libre en orina (CLO) (nmol/24h) en función del tiempo hasta el mes 12, por grupo posológico aleatorizado



Nota: Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de 0,6 o 0,9 mg de pasireotida (Signifor), administrados d.v.d., al inicio. Para obtener los resultados medios de los pacientes a los meses 0 (inicio), 3, 6 y 12 se hicieron por lo menos tres valoraciones del CLO de 24 horas y para obtener los resultados medios correspondientes a los tiempos restantes se hicieron al menos dos valoraciones del CLO de 24 horas. La línea de referencia es el límite superior del intervalo normal de valores de CLO, que es de 145 nmol/24 h. +/-Se indican los errores estándar.

También se constataron reducciones consistentes en el porcentaje global de variación de las cifras medias y medianas de CLO al sexto y duodécimo mes con respecto a las cifras iniciales (Tabla 6). Se apreciaron asimismo reducciones de las cifras medias de cortisol sérico y de las cifras medias de ACTH plasmática a cada tiempo en cada grupo posológico.

Tabla 6 Variación porcentual de las cifras medias y medianas de CLO por grupo posológico aleatorizado a los meses 6 y 12 en comparación con las cifras iniciales

		Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. variación porcentual (n)	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. variación porcentual (n)
Variación media del CLO (% desde el inicio)	Mes 6	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	Mes 12	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Variación mediana del CLO (% desde el inicio)	Mes 6	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	Mes 12	-67,6 (37)	-62,4 (35)

\* Incluye un paciente con resultados atípicos significativos que presentó una variación porcentual con respecto al inicio de +542,2%.

A los seis meses se observaron reducciones clínicamente significativas de la tensión arterial sistólica y diastólica en sedestación, del índice de masa corporal (IMC) y del colesterol total en ambos grupos posológicos. Las reducciones generales de dichos parámetros tendían a ser mayores en los pacientes en los que se había normalizado el CLO. Parecidas tendencias se observaron a los doce meses, tiempo en el que se apreció adicionalmente una disminución de los triglicéridos séricos. No se observaron variaciones clínicamente significativas de la densidad mineral ósea.

A los seis meses hubo cambios favorables en todos los signos estudiados de la enfermedad de Cushing en ambos grupos posológicos. El rubor facial mejoró en el 36,7% (18/49) y el 59,6% (28/47) de los pacientes que recibieron 0,6 o 0,9 mg dos veces al día, respectivamente. Más de un tercio de los pacientes de ambos grupos terapéuticos también presentaban una mejoría en las almohadillas grasas supraclavicular y dorsal. En la consulta del duodécimo mes se observaron hallazgos similares.

Las puntuaciones globales medias y medianas del cuestionario Cushing QoL al inicio eran similares en ambos grupos posológicos. En la consulta del tercer mes, los pacientes de ambos grupos posológicos consiguieron puntuaciones mayores, lo cual revela una mejora de la CVRL del paciente. A los seis meses, las mejoras medianas con respecto al inicio fueron del 13,2% y el 30% en los grupos posológicos de 0,6 mg y 0,9 mg d.v.d., respectivamente. A los doce meses, las mejoras medianas con respecto al inicio fueron del 26% y el 20,6% en los grupos posológicos de 0,6 mg y 0,9 mg d.v.d., respectivamente.

#### DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los estudios preclínicos de toxicidad incluyen estudios de seguridad farmacológica, de toxicidad tras dosis repetidas, del poder genotóxico y cancerígeno y de toxicidad para la función reproductora y el desarrollo. La mayoría de las anomalías observadas en los estudios de toxicidad tras dosis repetidas eran reversibles y atribuibles a la clase farmacológica de la pasireotida. En los estudios preclínicos se observaron efectos cuando la exposición era superior o parecida a la exposición humana máxima.

En los estudios de seguridad farmacológica, la pasireotida no produjo efectos adversos en las funciones respiratoria o cardiovascular. A la dosis de 12 mg/kg, que es 32 veces mayor que la dosis terapéutica máxima recomendada en el ser humano (DTRH) basada en la superficie, se observó una disminución de la actividad general y conductual de los ratones.

La pasireotida no fue genotóxica en una serie de ensayos *in vitro* (prueba de mutación de Ames en *Salmonella* y *E. coli* y prueba de mutación en linfocitos periféricos humanos). Tampoco fue genotóxica en un ensayo efectuado en núcleos de la médula ósea de ratas *in vivo* con dosis de hasta 50 mg/kg, que es casi 250 veces mayor que la DTRH basada en la superficie (mg/m<sub>2</sub>).

Los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones transgénicos no arrojaron indicios de poder cancerígeno.

En los estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos, la pasireotida no fue teratógena en dosis que eran tóxicas para la progenitora (10 y 5 mg/kg/día, respectivamente) y que dieron lugar a exposiciones (AUC<sub>0-24 h</sub>) unas 145 y 40 veces mayores que la DTRH, respectivamente. En las ratas que recibieron la dosis de 10 mg/kg/día se observó una mayor frecuencia de resorciones tempranas o totales y de miembros con rotación patológica. En los conejos que recibieron la dosis de 5 mg/kg/día se observó un mayor número de abortos, pesos fetales reducidos y las variaciones óseas consiguientes. Con la dosis de 1 mg/kg/día (que es 6,5 veces mayor que la DTRH) se observó un peso fetal reducido y la osificación retrasada consiguiente. La pasireotida no afectó al parto en las ratas que recibieron hasta 10 mg/kg/día de esta sustancia (una dosis que es 52 veces mayor que la DTRH basada en la superficie, mg/m<sub>2</sub>). Los datos toxicológicos disponibles en animales han revelado que la pasireotida pasa a la leche animal. Durante un estudio prenatal y posnatal en ratas, se apreció un retraso del crecimiento fisiológico atribuido a la inhibición de la somatotropina con

la dosis de 2 mg/kg/día (una dosis que es diez veces superior a la DTRH basada en la superficie, mg/m<sup>2</sup>). Tras el destete, las ganancias de peso corporal en las crías de rata expuestas a la pasireotida fueron comparables a las de los animales testigos, lo cual es un indicio de reversibilidad. La pasireotida no afectó la fecundidad de las ratas macho en dosis de hasta 10 mg/kg/día (una dosis que es 52 veces mayor que la DTRH basada en la superficie corporal, mg/m<sup>2</sup>). En las ratas hembras, como cabe esperar de la farmacología de la pasireotida, hubo una disminución de la fecundidad con las dosis diarias de 0,1 mg/kg/día (cantidad resultante de multiplicar por 0,6 la DTRH, basada en la superficie, en mg/m<sup>2</sup>) a juzgar por el menor número de cuerpos lúteos y lugares de implantación. Con la dosis de 1 mg/kg/día (que es 5 veces superior a la DTRH basada en la superficie, mg/m<sup>2</sup>) se observaron ciclos anómalos o aciclicidad.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Ampolla:

La solución inyectable se suministra dentro de una ampolla de 1 ml de vidrio incoloro que dispone de una sola ranura de corte.

Para reducir las molestias en el sitio de inyección, se recomienda esperar a que la solución llegue a temperatura ambiente antes de inyectarla.

Para garantizar la administración adecuada del medicamento, el médico u otro profesional sanitario debe enseñar al paciente a utilizar la ampolla de Signifor. Las instrucciones para usar la ampolla de Signifor figuran en el apartado INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES.

Las ampollas deben abrirse justo antes de la administración, desechando luego la porción no utilizada.

## INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Ampolla:

Este medicamento viene envasado en una ampolla, es decir, en un frasquito de vidrio. Signifor debe administrarse con jeringas y agujas hipodérmicas descartables.

El médico o el personal de enfermería le enseñarán a utilizar las ampollas de Signifor. Aun así, antes de utilizar la ampolla, lea esta información atentamente. Si no sabe bien cómo ponerse la inyección o tiene alguna duda, pídale al médico o a los enfermeros que le ayuden.

La inyección puede prepararse usando ya sea dos agujas distintas para extraer e inyectar la solución, o bien una sola aguja hipodérmica fina y corta para ambos procesos. Según la práctica clínica local, el médico o la enfermera le dirán cuál de los dos métodos hay que utilizar. Por favor, acate sus instrucciones.

Las ampollas de Signifor deben conservarse según las condiciones de conservación indicadas en la caja.

Información importante para evitar accidentes

Advertencia: Mantenga las ampollas fuera del alcance de los niños.

Usted necesita el siguiente material para ponerse la inyección subcutánea:

1. Una ampolla de Signifor.
2. Toallitas impregnadas en alcohol o material similar.
3. Una jeringa estéril.
4. Una aguja estéril, roma, gruesa y larga para extraer la solución (el médico o la enfermera le dirán si es necesaria).

5. Una aguja estéril, fina y corta.
6. Un recipiente rígido y con tapa para objetos punzantes u otro recipiente rígido y con tapa para eliminar desechos.

#### Lugar de inyección

El lugar de inyección es el lugar del cuerpo donde usted se pondrá la inyección. Signifor es para uso subcutáneo. Eso significa que se inyecta con una aguja corta en el tejido adiposo que se encuentra justo debajo de la piel. Los muslos o el abdomen son lugares adecuados para una inyección subcutánea. Para evitar el dolor y la irritación de la piel, no ponga dos inyecciones seguidas en el mismo lugar. La inyección tampoco debe ponerse en zonas sensibles o de piel irritada.

#### Preparativos

Cuando esté listo para ponerse la inyección, siga cuidadosamente los pasos siguientes:

- Lávese bien las manos con agua y jabón.
- Use siempre agujas y jeringas desechables nuevas cada vez que vaya a ponerse una inyección.
- Las jeringas y las agujas deben utilizarse solo una vez. Las agujas y las jeringas no deben compartirse **nunca** con otra persona.
- Extraiga la ampolla de la caja.
- Examine la ampolla con detenimiento. NO LA USE si está rota o si el líquido parece turbio o contiene partículas. En todos estos casos, devuelva el producto con su envase a la farmacia.

Las ampollas deben abrirse justo antes de la administración, desechando luego la porción no utilizada.

Verifique la fecha de caducidad y la dosis:

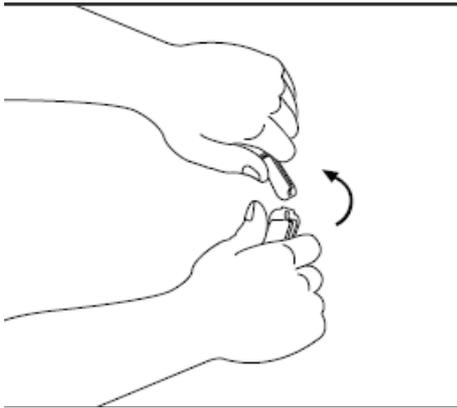
Controle la fecha de caducidad (EXP) que figura en la caja de cartón y la etiqueta de la ampolla y cerciúrese de que la dosis sea la que le prescribió el médico.

NO USE el medicamento si ha caducado o si la dosis es incorrecta. En cualquiera de estos casos, devuelva el producto con su envase a la farmacia.

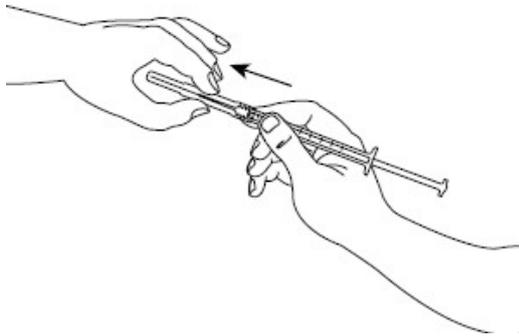
#### Cómo inyectarse Signifor



Paso 1: La solución inyectable de Signifor está acondicionada en una ampolla de apertura fácil. El punto de color de la parte superior marca la posición del punto de corte en el cuello de la ampolla. Golpetee la ampolla con el dedo para cerciorarse de que no haya líquido en la parte superior al abrir la ampolla.

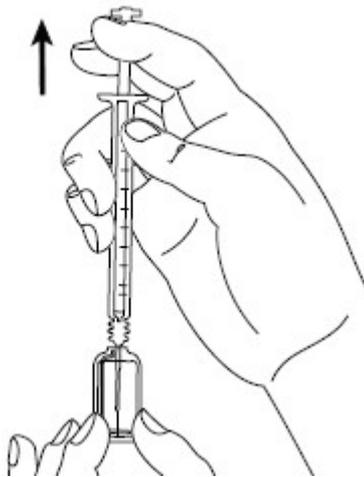


Paso 2: Procedimiento recomendado: sostenga la ampolla boca arriba con el punto de color mirando en dirección contraria a su rostro. Sostenga con una mano la base de la ampolla. Con ambos pulgares juntos, uno por arriba y otro por debajo del cuello de la ampolla, parta la parte superior de la ampolla por el punto de corte. Una vez abierta, coloque la ampolla boca arriba sobre una superficie plana y limpia.

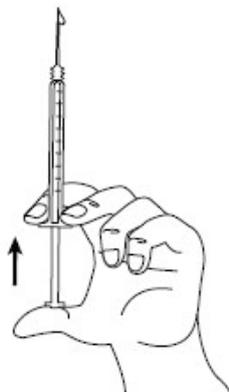


Paso 3: Conecte la aguja a la jeringa estéril. Si le han indicado que use dos agujas, use la aguja larga, gruesa y de punta roma en este paso.

Antes de pasar al paso 4, limpie el lugar de inyección con una gasa impregnada en alcohol.



Paso 4: Quite el capuchón de la aguja. Introduzca la aguja en la ampolla y tire del émbolo hasta trasvasar todo el contenido de la ampolla a la jeringa. Si le han indicado que use dos agujas, use ahora la aguja corta en lugar de la larga.



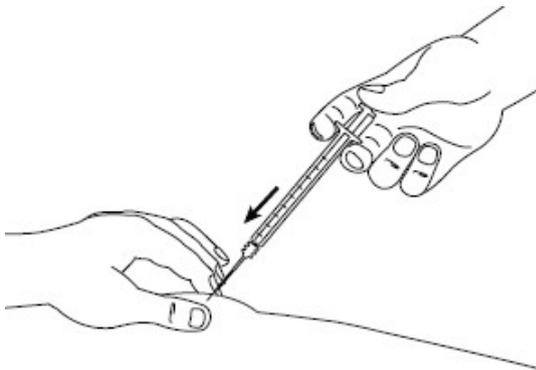
Paso 5: Sostenga la jeringa entre dos dedos de la mano con el pulgar apoyado en la base del émbolo. Golpetee la jeringa con los dedos para eliminar las burbujas. Cerciérese de que no haya burbujas de aire en la jeringa presionando el émbolo hasta que aparezca la primera gota en la punta de la aguja.

No deje que la aguja entre en contacto con ningún objeto. Ahora usted puede inyectar el medicamento.

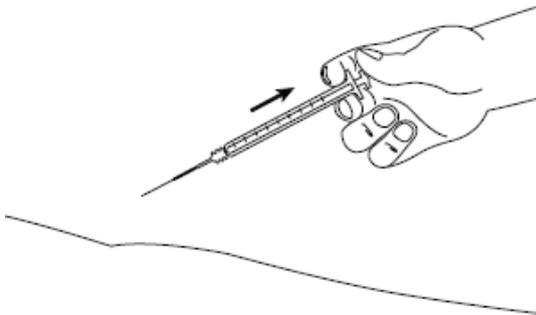


Paso 6: Pellizque suavemente la piel en el lugar de inyección e inserte la aguja en dicho sitio a un ángulo de 45 grados aproximadamente (como se indica en la figura).

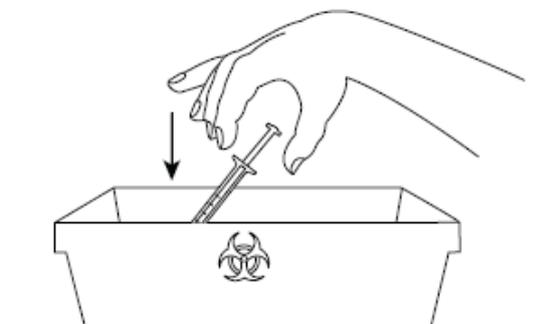
Tire ligeramente del émbolo para verificar que no ha perforado ningún vaso sanguíneo. Si observa sangre en la jeringa, primero retire la aguja de la piel, luego reemplace la aguja corta por una nueva e inserte la aguja nueva en otro lugar de inyección.



Paso 7: Manteniendo siempre la piel plegada, presione lentamente el émbolo hasta el fondo hasta inyectar toda la solución. Sin soltar el émbolo, mantenga la jeringa en esa posición unos 5 segundos.



Paso 8: Suelte lentamente el pliegue de piel y extraiga con delicadeza la aguja del lugar. Recubra la aguja con el capuchón respectivo.



Paso 9: Deseche de inmediato la jeringa y la aguja utilizadas en un recipiente para objetos punzantes o en otro recipiente rígido y con tapa para eliminar desechos. Todo producto no utilizado o material de desecho deberán eliminarse de conformidad con las normas locales.

