



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2025-00603375-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2025-00603375-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOHOPE PHARMACEUTICAL S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SIGNIFOR LAR / PASIREOTIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SUSPENSION INYECTABLE, PASIREOTIDA 20 mg (COMO PAMOATO DE PASIREOTIDA 27,42 mg) – PASIREOTIDA 40 mg (COMO PAMOATO DE PASIREOTIDA 54,84 mg); PASIREOTIDA 60 mg (COMO PAMOATO DE PASIREOTIDA 82,26 mg); aprobado por Certificado N° 57.929.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposición N°: 5904/96, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BIOHOPE PHARMACEUTICAL S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SIGNIFOR LAR / PASIREOTIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SUSPENSION INYECTABLE, PASIREOTIDA 20 mg (COMO PAMOATO DE PASIREOTIDA 27,42 mg) – PASIREOTIDA 40 mg (COMO PAMOATO DE PASIREOTIDA 54,84 mg); PASIREOTIDA 60 mg (COMO PAMOATO DE PASIREOTIDA 82,26 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2025-10042513-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2025-10042822-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.929 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°. - Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2025-00603375-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ga

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SIGNIFOR® LAR PASIREOTIDA

Polvo para suspensión inyectable

Venta bajo recela archivada

Lea este prospecto con cuidado antes de comenzar a utilizar el medicamento.
Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.
Si usted tiene más preguntas, por favor consulte a su médico.
Este medicamento ha sido recetado sólo para usted. No se lo dé a otra persona o no lo utilice para otra enfermedad. Esto podría dañarlos, incluso si sus signos de enfermedad son los mismos que los suyos.
Si alguno de los efectos adversos se vuelve serio, o si nota algún efecto adverso no listado en este prospecto, por favor informe a su médico.

Fórmula

Cada frasco ampolla de Signifor® LAR 20 mg con polvo para suspensión inyectable contiene: Pasireotida (como pamoato de pasireotida 27,420 mg) 20 mg

Excipientes:

Poli (DL-láctido.coglicólido) (50-60:40-50) 26,29 mg; Poli (DL- láctido-coglicólido) (50:50) 26,29mg.

Cada jeringa de Disolvente contiene:

carboximeti lcelulosa sódica 14 mg, manitol 90 mg, Poloxámero 188 4 mg; agua para inyectables...c.s.p.2m l.

Cada frasco ampolla de Signifor® LAR 40 mg con polvo para suspensión inyectable contiene: Pasireotida (como pamoato de pasireotida 54,840 mg) 40 mg

Excipientes:

Poli (DL-láctido.coglicólido) (50-60:40-50) 52,58 mg; Poli (DL-láctido-coglicólido) (50:50) 52,58mg.

Cada jeringa de Disolvente contiene:

carboximeti lcelulosa sódica 14 mg, manitol 90 mg, Poloxámero 188 4 mg; agua para inyectable ...c.s.p.2m l.

Cada frasco ampolla de Signifor® LAR 60 mg con polvo para suspensión inyectable contiene: Pasireotida (como pamoato de pasireotida 82,26 mg) 60 mg

Excipientes:

Poli(DL-láctido-coalicólido) (50-60:40-50) 78,87 mg; Poli(DL-láctido-coalicólido) (50:50) 78,87 mg.

Cada jeringa de Disolvente contiene:

carboximetilcelulosa sódica 14 mg, manitol 90 mg, Poloxámero 188 4 mg; agua para inyectables ... c.s.p.2ml.

En este prospecto

1. ¿Qué es Signifor® LAR y para que se utiliza?
2. Antes de aplicar Signifor® LAR
3. ¿Cómo utilizar Signifor® LAR?
4. Posibles efectos adversos
5. ¿Cómo conservar Signifor® LAR?
6. Presentación

1. ¿Qué es Signifor® LAR y para que se utiliza?

Signifor® LAR 20 mg, 40 mg y 60 mg es un polvo y solvente para suspensión inyectable que contiene el principio activo pasireotida. Signifor® LAR es un medicamento usado para tratar pacientes adultos con acromegalia. También se utiliza para tratar la enfermedad de Cushing en pacientes adultos para los que la cirugía no es una opción o para los que ha fallado la cirugía.

Acromegalia

La acromegalia es una afección causada por un tipo de tumor denominado adenoma hipofisario, que aparece en la glándula pituitaria que se encuentra en la base del cerebro. Esto provoca que el cuerpo produzca un exceso de las hormonas que controlan el crecimiento de los tejidos, los órganos y los huesos, causando un aumento en el tamaño de los huesos y tejidos, especialmente en las manos y los pies.

Signifor® LAR reduce la producción de estas hormonas y posiblemente también el tamaño del adenoma. Como resultado, reduce los síntomas de la acromegalia, que incluyen dolor de cabeza, aumento de la sudoración, adormecimiento de las manos y los pies, cansancio y dolor en las articulaciones.

Enfermedad de Cushing

La enfermedad de Cushing está causada por un aumento del tamaño de la glándula pituitaria (una glándula situada en la base del cerebro) denominado adenoma de la pituitaria. Esto provoca que el cuerpo produzca una mayor cantidad de una hormona denominada hormona adenocorticotropa (ACTH), lo que a su vez provoca el aumento de la producción de otra hormona denominada cortisol.

El cuerpo humano produce de forma natural una sustancia denominada somatostatina, que bloquea la producción de ciertas hormonas, incluyendo la ACTH. La pasireotida funciona de forma muy similar a la somatostatina. Signifor® LAR es por lo tanto capaz de bloquear la producción de ACTH, ayudando a controlar la sobreproducción de cortisol y a mejorar los síntomas de la enfermedad de Cushing.

Si tiene alguna duda sobre cómo actúa Signifor® LAR o por qué le han prescrito este medicamento, consulte con su médico.

2. Antes de aplicar Signifor® LAR

No se aplique Signifor® LAR en los siguientes casos:

- Si es alérgico a pasireotida o a cualquiera de los componentes de este medicamento (incluidos en "Fórmula").
- Si padece un trastorno hepático grave.

Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado con Signifor® LAR

Consulte con su médico antes de recibir Signifor® LAR, si sufre o ha sufrido alguna vez:

- problemas con sus niveles de azúcar en la sangre, ya sea que estén demasiado altos (como en la hiperglucemia/diabetes) o demasiado bajos (hipoglucemia).
- problemas del corazón como un ataque al corazón reciente, insuficiencia cardíaca congestiva (un tipo de enfermedad cardíaca donde el corazón no puede bombear suficiente cantidad de sangre por el cuerpo) o dolor repentino y opresivo en el pecho (normalmente se nota como presión, pesadez, opresión, compresión o dolor en todo el pecho).
- alteración del ritmo cardíaco, por ejemplo, latidos irregulares o señales eléctricas anómalas, algo que se conoce como "prolongación del intervalo QT o prolongación QT".
- bajos niveles de potasio o magnesio en la sangre.
- cálculos biliares.
- o si está tomando anticoagulantes (medicamentos utilizados para reducir la capacidad de coagular de la sangre), su médico controlará los parámetros de coagulación y puede ajustar su dosis de anticoagulante.

Durante su tratamiento con Signifor® LAR

- Signifor® LAR puede causar un aumento de azúcar en la sangre. Puede que su médico desee controlar sus niveles de azúcar en la sangre y necesite que usted empiece a tomar o ajustar el medicamento antidiabético.
- Signifor® LAR controla la sobreproducción de cortisol. El control puede ser demasiado fuerte y puede presentar signos o síntomas asociados con una falta de cortisol, como una debilidad extrema, cansancio, pérdida de peso, náuseas, vómitos o baja tensión arterial. Si le sucede esto, informe inmediatamente a su médico.
- Signifor® LAR puede reducir su ritmo cardíaco. Es posible que su médico desee controlar su ritmo cardíaco a través de un aparato que mide la actividad eléctrica del corazón (una prueba que se llama electrocardiograma o " ECG"). Si toma algún medicamento cardíaco, quizá su médico necesite ajustar la dosis.
- Puede que su médico quiera examina su vesícula biliar, enzimas hepáticas y hormonas hipofisarias de manera periódica, puesto que todos ellos se pueden ver afectados por este medicamento.

Niños y adolescentes

Signifor® LAR no debe usarse en niños o adolescentes menores de 18 años porque no hay datos disponibles en este grupo de edad..

Otros medicamentos y Signifor® LAR.

Signifior® LAR puede afectar la manera de actuar de otros medicamentos. Si está utilizando otros medicamentos al mismo tiempo que Signifior® LAR (incluso medicamentos sin receta médica), su médico puede precisar controlar su corazón de forma más cuidadosa o bien cambiar la dosis de Signifior® LAR o de los otros medicamentos. Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Especialmente, informe a su médico si está utilizando:

- medicamentos utilizados en el trasplante de órganos para reducir la actividad del sistema inmunitario (ciclosporina);
- medicamentos para tratar los niveles de azúcar en la sangre demasiado elevados (como en la diabetes) o demasiado bajos (hipoglucemia) tales como:
 - insulina
 - metformina, liraglutida, vildagliptina, nateglinida (medicamentos antidiabéticos);
- medicamentos para tratar el ritmo cardíaco irregular, como aquellos que contienen disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol, dofetilida, ibutilida, amiodarona o dronedarona;
- medicamentos para tratar las infecciones bacterianas (por vía oral: claritromicina, moxifloxacina; por vía inyectable: eritromicina, pentamidina);
- medicamentos para tratar infecciones por hongos (ketoconazol, excepto en champú);
- medicamentos para tratar algunas alteraciones psiquiátricas (clorpromacina, tioridazina, flufenazina, pimozida, haloperidol, tiaprida, amisulprida, sertindol, metadona);
- medicamentos para tratar la fiebre del heno y otras alergias (terfenadina, astemizol, mizolastina);
- medicamentos utilizados para la prevención o el tratamiento de la malaria (cloroquina, halofantrina, lumefantrina);
- medicamentos para controlar la presión arterial como:
 - beta bloqueantes (metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol)
 - bloqueadores de los canales de calcio (bepridil, verapamilo, diltiazem)
 - inhibidores de la colinesterasa (rivastigmina, fisostigmina);
- medicamentos para controlar el equilibrio de los electrolitos (potasio, magnesio) en el cuerpo.

Consulte a su médico si no está seguro si su medicamento es uno de los listados arriba.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Pida consejo a su médico antes de recibir cualquier medicamento.

- Signifior® LAR no se debe utilizar durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario. Si está embarazada o cree que puede estarlo, o tiene intención de quedarse embarazada, es importante que informe a su médico antes de utilizar este medicamento.
- Si está dando el pecho, consulte con su médico antes de tomar este medicamento, ya que se desconoce si Signifior® LAR pasa a la leche materna.
- Las mujeres con capacidad de concepción deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento. Pregunte a su médico acerca de la necesidad de anticoncepción antes de comenzar a recibir Signifior® LAR.
-

Conducción y uso de máquinas

Signifior® LAR puede tener un pequeño efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, porque alguno de los efectos adversos que puede experimentar mientras utiliza Signifior® LAR como dolor de cabeza, mareo y cansancio, pueden reducir su capacidad de conducir y utilizar máquinas de forma segura.

Información importante sobre alguno de los componentes de Signifior® LAR

Signifior® LAR contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. ¿Cómo utilizar Signifior® LAR?

Este medicamento sólo se lo administrará un profesional sanitario entrenado para hacerlo.

Qué cantidad de Signifior® LAR se debe usar

Acromegalia

La dosis inicial recomendada de Signifior® LAR es de 40mg administrados a través de inyección intramuscular profunda cada 4 semanas (28días). Después de iniciar el tratamiento, su médico puede reevaluar su dosis. Esto puede suponer medir los niveles de la hormona del crecimiento u otras hormonas en su cuerpo. Su médico puede recetarle una dosis más alta o más baja, según su respuesta al tratamiento con Signifior® LAR. La dosis no debe superar los 60 mg. Si tiene o ha tenido problemas hepáticos en el pasado, puede que su médico desee iniciar su tratamiento con una dosis inicial más baja, de 20 mg de Signifior® LAR.

Enfermedad de Cushing

La dosis de inicio normal de Signifior® LAR en la enfermedad de Cushing es de 10 mg cada 4 semanas. Después de iniciar el tratamiento, su médico puede revisar la dosis. Esto puede suponer medir los niveles de cortisol en la sangre u orina. Dependiendo de los resultados y de cómo se encuentra, se puede reducir o aumentar la dosis de Signifior® LAR que se administra en cada inyección. La dosis no debe superar los 40 mg.

Su médico controlará regularmente cómo responde al tratamiento con Signifior® LAR, y decidirá cuál es la dosis mejor para usted.

Cómo se utiliza Signifior® LAR

Su médico o enfermero/a le inyectarán Signifior® LAR. Si tiene alguna pregunta, comuníquese con su médico.

Signifior® LAR está previsto para uso intramuscular. Esto significa que se inyecta a través de una aguja en los músculos de los glúteos.

Durante cuánto tiempo se debe usar Signifior® LAR

Este es un tratamiento a largo plazo, posiblemente con una duración de años. Su médico controlará regularmente su afección para verificar si el tratamiento está teniendo el efecto deseado. Su tratamiento con Signifior® LAR debe continuar mientras su médico le informe que es necesario.

Si interrumpe el tratamiento con Signifior® LAR

Si interrumpe el tratamiento con Signifior® LAR, sus síntomas podrían volver o aparecer. Por lo tanto, no interrumpa su tratamiento con Signifior® LAR a menos que se lo indique su médico.

Si tiene alguna otra pregunta respecto del uso de este producto, consulte con su médico.

Si usted aplica más Signifor® LAR de lo debido

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

4. Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, los pacientes tratados con Signifor® LAR pueden presentar efectos secundarios, aunque no todas las personas los padecen.

Algunos efectos secundarios podrían ser graves. Si experimenta alguno de estos efectos secundarios, informe a su médico de inmediato.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Altos niveles de azúcar en la sangre (puede experimentar sed excesiva, diuresis (eliminación de orina) frecuente, aumento del apetito con pérdida de peso, cansancio, náuseas, vómitos, dolor abdominal).
- Cálculos biliares o complicaciones asociadas. Puede sufrir fiebre, temblores, color amarillento de la piel/ojos, dolor en la espalda repentino o dolor en el lado derecho del abdomen.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Bajos niveles de cortisol (puede experimentar debilidad extrema, cansancio, pérdida de peso, náuseas, vómitos y baja presión arterial).
- Ritmo cardíaco lento.
- Intervalo QT prolongado ((una señal eléctrica alterada en su corazón que se puede observar en las pruebas).
- Problemas con el flujo de la bilis (colestasis). Puede presentar color amarillento de la piel, orina de color oscuro, heces claras, y picor.
- Inflamación de la vesícula biliar (colecistitis).

Otros posibles efectos secundarios de Signifor® LAR pueden incluir:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Diarrea
- Náuseas
- Dolor abdominal
- Fatiga

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Cansancio, fatiga, piel pálida (signos de bajo nivel de glóbulos rojos)

- Pérdida del apetito
- Dolor de cabeza
- Hinchazón
- Vómitos
- Mareos
- Dolor, molestias, prurito e hinchazón en el sitio de inyección
- Cambios en los resultados de sangre de la función del hígado
- Resultados anómalos en el análisis de sangre (signos de niveles altos de creatinina fosfoquinasa, hemoglobina glicosilada y la enzima llamada lipasa en la sangre)
- Caída del cabello

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Cambios en los resultados de los análisis de sangre de la función del páncreas (amilasa)
- Propiedades anormales de la coagulación sanguínea

Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

- Niveles elevados de cuerpos cetónicos (un grupo de sustancias producidas en el hígado) en la orina o la sangre (cetoacidosis diabética) como una complicación de un nivel elevado de azúcar en la sangre. Puede presentar aliento con olor afrutado, problemas para respirar y confusión.
- Depositiones grasas u oleosas
- Cambio de color de las heces

Si alguno de estos efectos adversos le afecta, informe a su médico.

Si aprecia cualquier otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

5. ¿Cómo conservar Signifor® LAR?

Conservar refrigerado de 2°C a 8°C. No congelar.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

6. Presentación

Envase con 1 frasco ampolla que contiene polvo para suspensión inyectable, 1 jeringa prellenada que contiene el diluyente, 1 aguja hipodérmica de seguridad y 1 adaptador.

En Argentina:

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.929

Titular: RECORDATI RARE DISEASES SARL, Francia.

Representante en Argentina:

BIOHOPE PHARMACEUTICAL S.A.

Erezcano N° 3.350/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Javier Martinelli Massa, Farmacéutico

Elaborador del polvo para suspensión inyectable:

Recordati AG - Basilea, Suiza. Industria Suiza. Acondicionado en: Abbott Biologicals BV – Olst, Países Bajos.

Elaborador del disolvente: Abbott Biologicals BV - Olst, Países Bajos.

Industria Holandesa.

Última versión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2025-00603375- BIOHOPE - Inf pacientes - Certificado N57.929

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.01.29 12:40:28 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.01.29 12:40:29 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

SIGNIFOR® LAR® PASIREOTIDA

Polvo para suspensión inyectable
Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de Signifor® LAR® 20 mg con polvo para suspensión inyectable contiene:

Pasireotida (como pamoato de pasireotida 27,420 mg)..... 20 mg

Excipientes:

Poli (DL-láctido-coglicólido) (50-60:40-50) 26,29 mg; Poli (DL-láctido-coglicólido) (50:50) 26,29 mg.

Cada jeringa de Disolvente contiene: carboximetilcelulosa sódica 14 mg, manitol 90 mg, Poloxámero 188 4 mg; agua para inyectables c.s.p. 2 ml.

Cada frasco ampolla de Signifor® LAR® 40 mg con polvo para suspensión inyectable contiene:

Pasireotida (como pamoato de pasireotida 54,840 mg) 40 mg

Excipientes:

Poli(DL-láctido-coglicólido) (50-60:40-50) 52,58 mg; Poli(DL-láctido-coglicólido) (50:50) 52,58 mg.

Cada jeringa de Disolvente contiene: carboximetilcelulosa sódica 14 mg, manitol 90 mg, Poloxámero 188 4 mg; agua para inyectables c.s.p. 2 ml.

Cada frasco ampolla de Signifor® LAR® 60 mg con polvo para suspensión inyectable contiene:

Pasireotida (como pamoato de pasireotida 82,260 mg) 60 mg

Excipientes:

Poli(DL-láctido-coglicólido) (50-60:40-50) 78,87 mg; Poli(DL-láctido-coglicólido) (50:50) 78,87 mg.

Cada jeringa de Disolvente contiene: carboximetilcelulosa sódica 14 mg, manitol 90 mg, Poloxámero 188 4 mg; agua para inyectables c.s.p. 2 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hormonas de la pituitaria e hipotalámicas y análogos, somatostatina y análogos.

Código ATC: H01CB05

INDICACIONES

Signifor® LAR® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con acromegalia en los que la cirugía no es una opción o no ha sido curativa y que no están adecuadamente controlados con el tratamiento de otro análogo de somatostatina.

Tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Cushing en los que la cirugía ha fracasado o no es una opción.

La dosis de 60 mg sólo se debe utilizar para el tratamiento de la acromegalia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Pasireotida es un ciclohexapéptido, análogo inyectable de 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 somatostatina, pasireotida ejerce su actividad farmacológica al fijarse a los receptores de somatostatina (SSTR). Se conocen cinco subtipos del receptor de somatostatina en el

ser humano, a saber: SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 y SSTR5. En condiciones fisiológicas normales, tales subtipos se expresan en tejidos distintos. Los análogos de somatostatina se unen a los receptores SSTR con diferente potencia (Tabla 1). Pasireotida se fija con gran afinidad a cuatro de los cinco receptores SSTR.

Tabla 1 - Afinidad de unión de somatostatina (SRIF-14), pasireotida, octreotida y lanreotida a los cinco subtipos de receptores humanos de somatostatina (SSTR1-5)

Compuesto	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Somatostatina (SRIF-14)	0,93±0,12	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	> 1000	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 se expresan como la media ± EEM de los valores de IC₅₀ expresados en nmol/l.

Farmacodinamia

Los receptores de somatostatina se expresan en los principales tejidos, especialmente en tumores neuroendócrinos que secretan hormonas en cantidades excesivas, como la hormona de crecimiento (somatotropina) en la acromegalia y ACTH en enfermedad de Cushing.

Los estudios in vitro han mostrado que las células del tumor corticotrópico de los pacientes con enfermedad de Cushing muestran una alta expresión de SSTR5, mientras que los otros subtipos de receptores o bien no se expresaban o se expresaban a niveles más bajos. Pasireotida se une y activa cuatro de los cinco SSTR, especialmente SSTR5, en adenomas productores de ACTH corticotrópicos, produciendo una inhibición de la secreción de ACTH.

Pasireotida, debido a su amplitud de unión a los receptores de somatostatina, tiene el potencial para estimular los receptores de los subtipos SSTR2 y SSTR5, de gran importancia para la inhibición de la secreción de GH y IGF-1 y, por lo tanto, ser efectivo en el tratamiento de los pacientes con acromegalia.

Metabolismo de la glucosa

En un estudio aleatorizado y con doble ciego de mecanismo de acción, llevado a cabo en voluntarios sanos, el desarrollo de hiperglucemia con pasireotida administrada como pasireotida por vía subcutánea en dosis de 600 y 900 µg dos veces al día se relacionó con disminuciones significativas de la secreción de insulina, así como de hormonas incretinas (por ejemplo, el péptido similar al glucagón tipo 1 [GLP-1] y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa [GIP]). Pasireotida no afectó la sensibilidad a la insulina.

Propiedades farmacocinéticas

Pasireotida para uso intramuscular está formulada como microsferas para una liberación a largo plazo. Después de una única inyección, la concentración de pasireotida plasmática muestra una liberación inicial rápida el día de la inyección, seguido por una caída desde el día 2 al día 7, y entonces un aumento lento hasta una concentración máxima alrededor del día 21, y una fase de disminución lenta durante las próximas semanas, conjunta a la fase de degradación terminal de la matriz del polímero de la forma farmacéutica.

Absorción

La biodisponibilidad relativa de pasireotida administrada por vía intramuscular (como Signifor® LAR®) sobre pasireotida administrada por vía subcutánea (como Signifor®) es completa. No se han realizado estudios para evaluar la biodisponibilidad absoluta de pasireotida en humanos.

Distribución

En los voluntarios sanos, pasireotida administrada por vía intramuscular (como Signifor® LAR®) se distribuye ampliamente con un gran volumen de distribución aparente ($V_z/F > 100L$).

La distribución entre la sangre y el plasma es independiente de la concentración y revela que pasireotida se localiza principalmente en el plasma (el 91%). La unión a proteínas plasmáticas es moderada (el 88%) e independiente de la concentración.

En base a los datos *in vitro* pasireotida parece ser un sustrato del transportador de flujo P-gp (glicoproteína P). En base a los datos *in vitro* pasireotida no es un sustrato de transportador de flujo BCRP (proteína de resistencia al cáncer de mama) ni de los transportadores de influjo OCT1 (transportador 1 del catión orgánico), OATP (polipéptido transportador de anión orgánico) 1B1, 1B3 o 2B1. A los niveles de dosis terapéutica la pasireotida tampoco es un inhibidor de UGT1A1, OATP1B1 o 1B3, OAT1 o OAT3, OCT1 o OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 y BSEP.

Metabolismo

Pasireotida es muy estable metabólicamente y los datos *in vitro* muestran que pasireotida no es un sustrato, inhibidor o inductor de CYP450. En los voluntarios sanos, pasireotida se encuentra predominantemente inalterada en el plasma, la orina y las heces.

Eliminación

Pasireotida se elimina mayormente por depuración hepática (eliminación biliar) y en mucho menor grado por vía renal. En un estudio de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME) en el ser humano realizado con pasireotida administrada por vía subcutánea (como Signifor), 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 aparente (CL/F) de pasireotida administrada por vía intramuscular (como Signifor® LAR®) a voluntarios sanos se sitúa en promedio entre 4,5 y 8,5 l/h. En base al análisis de la población farmacocinética (PK), la CL/F estimada fue de aproximadamente 4,8 a 6,5 litros/h para los pacientes con enfermedad de Cushing típica, y aproximadamente 5,6 a 8,2 litros/h para pacientes con acromegalia típica.

Linealidad y dependencia del tiempo

El estado estacionario farmacocinético de pasireotida administrada por vía intramuscular (como Signifor® LAR®) se alcanza al cabo de tres meses. Tras múltiples dosis intramusculares cada 4 semanas (28 días), Signifor® LAR® presenta exposiciones farmacocinéticas aproximadamente proporcionales a la dosis en el intervalo de 10 a 60 mg cada 4 semanas en pacientes con acromegalia.

Poblaciones especiales:

Pacientes de 65 años de edad o más

La edad no es una co-variable significativa en el análisis farmacocinético poblacional de los pacientes.

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes con disfunción renal

La depuración renal contribuye mínimamente a la eliminación de pasireotida en el ser humano. En un estudio clínico donde se aplicó una única dosis de pasireotida de 900 µg, por vía subcutánea (como Signifor®), a sujetos con disfunción renal, un grado de insuficiencia renal leve, moderada o severa o enfermedad renal en estadio final (ESRD) no tuvieron un impacto significativo en la exposición plasmática total de pasireotida. La exposición plasmática de pasireotida no ligada (AUC_{inf,u}) aumentó en sujetos con insuficiencia renal (leve: 33%, moderada: 25%, grave: 99%, ESRD: 143%) comparado con individuos control.

Pacientes con disfunción hepática

No se han realizado ensayos clínicos con insuficiencia hepática con pasireotida por vía intramuscular. En un estudio clínico con administración de una única dosis de pasireotida por vía subcutánea en pacientes con disfunción hepática, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en individuos con una disfunción hepática moderada y grave (clases B y C de Child-Pugh). Se observó que en los grupos con disfunción hepática

moderada o grave el ABC aumentó un 60% y un 79%, la C_{máx} aumentó un 67% y un 69% y la CL/F disminuyó un 37% y un 44%, respectivamente, en comparación con el grupo de referencia.

Datos demográficos

Los análisis PK poblacionales de pasireotida administrada por vía intramuscular (como Signifor® LAR®) sugieren que la raza no ejerce una influencia sobre los parámetros PK. Las exposiciones PK tenían una ligera correlación con el peso corporal en el estudio con pacientes sin tratamiento médico previo, pero no en el estudio con pacientes no controlados adecuadamente con tratamiento previo. Las pacientes con acromegalia tenían una exposición superior de 32% y 51% comparado a pacientes masculinos en estudios con pacientes sin tratamiento médico previo y pacientes no controlados adecuadamente, respectivamente; estas diferencias en la exposición no fueron clínicamente relevantes en base a los datos de eficacia y seguridad.

Estudios clínicos

La eficacia de pasireotida por vía intramuscular se ha demostrado en dos ensayos multicéntricos de fase III en pacientes con acromegalia y en un ensayo fase III, multicéntrico en pacientes con enfermedad de Cushing.

Estudio C2402 en acromegalia, pacientes inadecuadamente controlados

El Estudio C2402 fue un ensayo con tres grupos, grupos paralelos, aleatorizado y multicéntrico de fase III, con doble ciego de Signifor® LAR® (40 mg) y Signifor® LAR® (60 mg) frente a Sandostatin® LAR® (30 mg) o lanreotida ATG (120 mg) en pacientes acromegálicos inadecuadamente controlados. Se aleatorizó a un total de 198 pacientes para que recibiesen 40 mg de Signifor® LAR® (n=65), 60 mg de Signifor® LAR® (n=65) o fármaco activo de referencia (n=68). 192 pacientes recibieron tratamiento. Un total de 181 pacientes completaron la fase principal del estudio (24 semanas).

En el Estudio C2402 se definió a los pacientes inadecuadamente controlados como aquellos con una concentración media de GH con un perfil de 5 puntos durante un período de dos horas >2,5 µg/l y un IGF-1, ajustado al sexo biológico y a la edad, >1,3 x límite superior de lo normal (LSN). Los pacientes tenían que recibir tratamiento con las dosis máximas indicadas de Sandostatin® LAR® (30 mg) o lanreotida ATG (120 mg) durante al menos 6 meses antes de la aleatorización. Tres cuartos de los pacientes habían recibido tratamiento previo con Sandostatin® LAR® y un cuarto con lanreotida ATG. Casi la mitad de los pacientes habían recibido tratamiento médico anterior por su acromegalia, además de análogos de somatostatina. Dos tercios de todos los pacientes habían sido sometidos a cirugía anterior. La media inicial de la GH fue de 17,6 µg/l, 12,1 µg/l y 9,5 µg/l en los grupos tratados con las dosis de 40 mg, 60 mg y con el fármaco activo de referencia. Los valores medios de IGF-1 al inicio fueron 2,6, 2,8 y 2,9 x LSN, respectivamente.

La variable principal de la eficacia fue la comparación de la proporción de pacientes que alcanzan el control bioquímico (definido como concentraciones medias de GH <2,5 µg/l y normalización del IGF-1 ajustado por sexo biológico y edad) la semana 24 con Signifor® LAR® (40 o 60 mg) frente al tratamiento continuo con fármaco activo de referencia (30 mg de Sandostatin® LAR® o 120 mg de lanreotida ATG), por separado. El estudio alcanzó su variable principal de la eficacia con las dos dosis de Signifor® LAR®. La proporción de pacientes que alcanzaron el control bioquímico fue del 15,4% (valor de p = 0,0006) y del 20,0% (valor de p = <0,0001) con las dosis de 40 y 60 mg de Signifor® LAR® respectivamente, a las 24 semanas en comparación con cero en el grupo tratado con fármaco activo de referencia (Tabla 2).

Tabla 2 - Resultados clave la semana 24 (Estudio C2402)

	Signifor® LAR® 40 mg N=65 n (%), valor de p	Signifor® LAR® 60 mg N=65 n (%), valor de p	Fármaco activo de referencia; N=68 n (%)
GH <2,5 µg e IGF-1 normalizada *	10 (15,4%), p=0,0006	13 (20,0%), p<0,0001	0(0%)
Normalización del 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%)

* Variable principal (a los pacientes con IGF-1 <límite inferior del intervalo normal de valores [LIN] no se los consideró como «pacientes respondedores»).

En los pacientes tratados con Signifor® LAR® en que se observaron reducciones en las concentraciones de GH e

IGF-1, estos cambios tuvieron lugar con rapidez y se mantuvieron hasta la semana 24.

La proporción de pacientes con una reducción del volumen tumoral hipofisario en la semana 24 fue del 81,0% y del 70,3% con dosis de 40 y 60 mg, respectivamente, de Signifor® LAR® y del 50,0% con el fármaco activo de referencia. El cambio medio (en rango) en el volumen del tumor fue una reducción del -10,4% (-74.5% a 19.4%) y -6.3% (-66.7% a 14.5%) desde el inicio para Signifor® LAR® 40 mg y 60 mg respectivamente. Además, fue mayor la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción del volumen tumoral de al menos el 25% entre los que recibieron Signifor® LAR® (el 18,5% y el 10,8% con las dosis de 40 mg y 60 mg, respectivamente) que entre los pacientes del grupo del fármaco activo de referencia (el 1,5%).

La calidad de la vida relacionada con la salud, medida mediante el cuestionario AcroQoL, indicó mejoras estadísticamente significativas desde el valor basal hasta la semana 24 en la escala física, psicológica y global para el grupo de 60 mg y en la subescala física para el grupo de 40 mg. Los cambios para el grupo de Sandostatin® LAR® o lanreotida ATG no fueron estadísticamente significativos. La mejoría observada hasta la semana 24 entre los grupos de tratamiento tampoco fue estadísticamente significativa.

Ensayo C2305 en acromegalia, pacientes que no habían recibido tratamiento médico previo

Se llevó a cabo un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, ciego, para evaluar la seguridad y eficacia de pasireotida por vía intramuscular (como Signifor® LAR®) frente a Sandostatin® LAR® en pacientes no tratados previamente con acromegalia activa. Un total de 358 pacientes se aleatorizaron y recibieron tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a uno de los dos grupos de tratamiento en cada uno de los siguientes dos estratos: 1) pacientes que habían sido sometidos a una o más cirugías hipofisarias pero que no habían sido tratados médicamente o 2) pacientes de novo que presentaban un adenoma hipofisario visible con RM que habían rechazado la cirugía hipofisaria o para los cuales estaba contraindicada la cirugía hipofisaria.

Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en términos de características demográficas y de enfermedad basales. Un 59,7% y un 56% de los pacientes en los grupos de tratamiento con Signifor® LAR® y de Sandostatin® LAR®, respectivamente, eran pacientes sin cirugía hipofisaria previa (*de novo*).

La dosis inicial fue de 40 mg para Signifor® LAR® y de 20 mg para Sandostatin® LAR®. Se permitió el aumento de dosis por eficacia según el criterio de los investigadores después de tres y seis meses de tratamiento si los parámetros bioquímicos mostraban una media de GH $\geq 2,5$ $\mu\text{g/l}$ y/o IGF-1 $> \text{LSN}$ (en función de la edad y el sexo). La dosis máxima permitida fue de 60 mg para Signifor® LAR® y 30 mg para Sandostatin® LAR®.

La variable de eficacia principal fue el porcentaje de pacientes con una reducción del nivel medio de GH a $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ y la normalización de IGF-1 a los límites normales (en función de la edad y el sexo) en el mes 12 de tratamiento. Se alcanzó el objetivo de eficacia principal; el porcentaje de pacientes que alcanzaron el control bioquímico fue del 31,3% y 19,2% para Signifor® LAR® y para Sandostatin® LAR®, respectivamente, demostrando un resultado superior de forma estadísticamente significativa en favor de Signifor® LAR® (valor $p = 0,007$) (Tabla 3).

Tabla 3: Resultados clave en el mes 12 – estudio de fase III en pacientes con acromegalia.

	Signifor® LAR® n (%) N=176	Sandostatin® LAR® n (%) N=182	valor p-
GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ e IGF-1 normalizado*	31,3%	19,2%	P=0.007
GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ e IGF-1 $\leq \text{LSN}$	35,8%	20,9%	-
IGF-1 normalizado	38,6%	23,6%	P=0,002
GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$	48,3%	51,6%	P=0,536

*Variable principal (pacientes con IGF-1 $<$ límite inferior de la normalidad (LIN) no se consideraron «respondedores»).

LSN=límite superior de la normalidad

El control bioquímico se alcanzó pronto en el estudio (es decir, en el mes 3) por una proporción superior de pacientes en el brazo de Signifor® LAR® que en el brazo de octreotida por vía intramuscular (30,1% y 21,4%) y se mantuvo en todas las evaluaciones siguientes durante la fase principal.

En el mes 12 la reducción del volumen del tumor fue comparable entre los grupos de tratamiento y en los pacientes

con y sin cirugía hipofisiaria previa. La proporción de pacientes con una reducción del volumen del tumor superior al 20% en el mes 12 fue del 80,8% para Signifor® LAR® y 77,4% para Sandostatin® LAR®.

La calidad de vida relacionada con la salud medida por AcroQol indicó mejorías estadísticamente significativas en la escala física, psicológica y global en ambos grupos de tratamiento en el mes 12. La media de las mejorías desde el valor basal fue superior para Signifor® LAR® que para Sandostatin® LAR®, sin significación estadística.

Fase de extensión

Al final de la fase principal los pacientes que alcanzaron el control bioquímico o que se beneficiaron del tratamiento según la valoración del investigador podían continuar tratados en la fase de extensión con el tratamiento del estudio al cual fueron aleatorizados inicialmente.

Durante la fase de expansión, 74 pacientes continuaron recibiendo Signifor® LAR® y 46 pacientes continuaron con el tratamiento con octreotida por vía intramuscular. En el mes 25, alcanzaron un control bioquímico un 48,6% de pacientes (36/74) en el grupo de Signifor® LAR® y un 45,7% (21/46) en el grupo de Sandostatin® LAR®. El porcentaje de pacientes que tenían valores medios de GH <2,5 µg/l y normalización de IGF-1 en el mismo punto de tiempo fue también comparable entre los dos brazos de tratamiento.

Durante la fase de extensión, el volumen del tumor continuó disminuyendo.

Fase de cruce

Al final de la fase principal, a los pacientes que no respondieron adecuadamente a su terapia inicial se les permitió que cambiaran de grupo para recibir el otro tratamiento.

Ochenta y un pacientes cambiaron de grupo y pasaron de recibir Sandostatin® LAR® a recibir Signifor® LAR® mientras que 38 pacientes cambiaron de grupo de manera inversa.

Doce meses después del cruce, el porcentaje de pacientes que habían alcanzado el control bioquímico fue del 17,3% (14/81) con Signifor® LAR® y del 0% (0/38) con Sandostatin® LAR®, El porcentaje de pacientes que alcanzaron el control bioquímico, incluidos aquellos con valores del IGF-1 <LIN fue del 25,9% en el grupo terapéutico de Signifor® LAR® y del 0% en el grupo terapéutico de Sandostatin® LAR®.

En ambos grupos terapéuticos se observó una disminución adicional del volumen tumoral 12 meses después del cruce, pero fue mayor en los pacientes que cambiaron para recibir Signifor® LAR® (-24,7%) que en los pacientes que cambiaron para recibir Sandostatin® LAR® (-17,9%).

Ensayo G2304 en enfermedad de Cushing

Se evaluó la eficacia y seguridad de pasireotida intramuscular en un ensayo fase III, multicéntrico, durante un periodo de tratamiento de 12 meses en pacientes con enfermedad de Cushing con enfermedad recurrente o persistente o pacientes de novo para los que la cirugía no estaba indicada o que rechazaron la cirugía. El criterio de elegibilidad incluyó un valor medio de cortisol libre urinario (CLUM) entre 1,5 y 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en la aleatorización. El ensayo incluyó 150 pacientes. La edad media fue de 35,8 años, y la mayoría de pacientes eran mujeres (78,8%). La mayoría de pacientes (82,0%) habían pasado por una cirugía pituitaria previa, y la media de CLUM basal fue de 470 nmol/24h (LSN: 166,5 nmol/24h).

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a una dosis inicial de 10 mg o 30 mg de Signifor® LAR® cada 4 semanas. Después de cuatro meses de tratamiento, los pacientes con CLUM ≤1,5xLSN continuaron con la dosis ciega a la que fueron aleatorizados, y a los pacientes con CLUM >1,5xLSN se les aumentó la dosis de forma ciega de 10 mg a 30 mg, o de 30 mg a 40 mg, siempre que no hubiera problemas de tolerabilidad. Se permitieron ajustes de dosis adicionales (hasta un máximo de 40 mg) en los meses 7 y 9 de la fase principal. La variable de eficacia primaria fue la proporción de pacientes en cada brazo que alcanzaron unos niveles de CLU medios de 24 horas ≤LSN después de 7 meses de tratamiento, independientemente del aumento de dosis previo. Las variables secundarias incluyeron cambios respecto al valor basal en: CLU de 24 horas, ACTH plasmática, niveles plasmáticos de cortisol, y signos y síntomas clínicos de la enfermedad de Cushing. Todos los análisis se realizaron en base a los grupos de dosis aleatorizados.

Resultados

El ensayo alcanzó el objetivo de eficacia primaria para ambos grupos de dosis (nivel inferior del 95% del IC para la tasa de respuesta de cada brazo de tratamiento >15%). En el mes 7, se alcanzó una respuesta de CLUM en un 41,9% y 40,8% de pacientes aleatorizados a las dosis iniciales de 10 mg y 30 mg respectivamente. La proporción de pacientes que o bien consiguieron un CLUM ≤LSN o una reducción de CLUM desde el valor basal de al menos 50% fue de 50,0% en el grupo de dosis de 10 mg y 56,6% en el grupo de dosis de 30 mg (Tabla 4). En ambos grupos, Signifor supuso una disminución en el CLU medio después de 1 mes de tratamiento, y éste se mantuvo en el tiempo. Las disminuciones también se demostraron por el porcentaje global de cambio en la media

y la mediana de los niveles de CLUm en el mes 7 y 12 respecto al valor inicial. Las reducciones en los niveles de cortisol y ACTH plasmáticos también se observaron en el mes 7 y 12 para cada grupo de dosis.

Tabla 4 Resultados clave – ensayo de fase III en pacientes con enfermedad de Cushing (formulación intramuscular)

	Pasireotida 10 mg N=74	Pasireotida 30 mg N=76
Porcentaje de pacientes con:		
CLUm \leq LSN en el Mes 7 (IC 95%) *	41,9% (30,5, 53,9)	40,8% (29,7, 52,7)
CLUm \leq LSN y sin aumento de dosis previo en el Mes 7 (IC 95%)	28,4% (18,5, 40,1)	31,6% (21,4, 43,3)
CLUm \leq LSN o \geq 50% disminución respecto al valor basal en el mes 7 (IC 95%)	50,0 (38,1, 61,9)	56,6 (44,7, 67,9)
Mediana (min, max) % cambio en el CLUm desde el valor basal en el mes 7	-47,9 (-94,2, 651,1)	-48,5 (-99,7, 181,7)
Mediana (min, max) % cambio en el CLUm desde el valor basal en el mes 12	-52,5 (-96,9, 332,8)	-51,9 (-98,7, 422,3)

*Variable principal utilizando la última observación realizada (LOCF, por sus siglas en inglés)

CLUm: media de cortisol libre urinario; LSN: límite superior de la normalidad; IC: intervalo de confianza

Se observaron disminuciones en la presión arterial sistólica y diastólica y en el peso corporal en ambos grupos de dosis en el mes 7. Las reducciones globales en estos parámetros tendieron a ser superiores en pacientes que fueron respondedores en CLUm. Se observaron tendencias similares en el mes 12.

En el mes 7, la mayoría de pacientes demostraron o bien una mejoría o bien signos estables de la enfermedad de Cushing, tales como hirsutismo, estrías, hematomas y fuerza muscular. El enrojecimiento facial mejoró en un 43,5% de los pacientes (47/108), y más de un tercio de pacientes demostraron una mejoría en la bolsa de grasa supraclavicular (34,3%) y en la bolsa de grasa dorsal (34,6%). Se observaron resultados similares en el mes 12. Se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud mediante una medición de los resultados notificados por el paciente específico para la enfermedad (Cushing QoL) y una medida de la calidad de vida genérica (SF-12v2 Encuesta General de Salud). Se observaron mejorías en ambos grupos de dosis para CushingQoL y en el Resumen del Componente Mental (RCM) del SF-12v2, pero no para el Resumen del Componente Físico (RCF) del SF-12v2.

Datos de toxicidad preclínica

Los datos de seguridad de los estudios no clínicos de estudios realizados con pasireotida administrada por vía subcutánea no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Además, se realizaron estudios de tolerabilidad y de toxicidad a dosis repetidas con pasireotida por vía intramuscular. La mayoría de los hallazgos observados en los estudios de toxicidad repetida fueron reversibles y atribuibles a la farmacología de pasireotida. Los efectos en los estudios no clínicos se observaron sólo a exposiciones consideradas suficientemente en exceso de la exposición humana máxima indicando poca relevancia en el uso clínico.

La pasireotida administrada por vía subcutánea no afectó la fertilidad en ratas macho pero, tal como se esperaba de la farmacología de pasireotida, las hembras presentaron ciclos anormales o aciclicidad y disminución de los números de cuerpos lúteos y lugares de implantación. Se observó embriotoxicidad en ratas y conejos a dosis que causaron toxicidad materna pero no se observó potencial teratogénico. En el estudio pre y post natal en ratas,

pasireotida no tuvo efectos sobre el parto y la expulsión, pero causó un ligero retraso en el desarrollo de pabellón auricular y reducción del peso corporal de la cría.
Los datos disponibles en animales han mostrado excreción de pasireotida en la leche.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Acromegalia

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de acromegalia es de 40 mg de pasireotida cada cuatro semanas.

La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 60 mg en los pacientes cuyas concentraciones de hormona de crecimiento (GH) y/o de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) que no están perfectamente controladas al cabo de 3 meses de tratamiento con Signifor® LAR® con la dosis de 40 mg.

El tratamiento de reacciones adversas presuntamente o sobre respuesta al tratamiento (IGF-1 debajo del límite inferior de lo normal) relacionadas con el fármaco puede requerir la reducción temporal de la dosis de Signifor® LAR®, La dosis puede reducirse temporal o bien permanentemente.

Enfermedad de Cushing

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de la enfermedad de Cushing es 10 mg de pasireotida cada 4 semanas mediante inyección intramuscular profunda.

Se debe evaluar el beneficio clínico para el paciente después del primer mes del tratamiento y periódicamente después. Se puede ajustar la dosis cada 2 a 4 meses de acuerdo a la respuesta y la tolerabilidad. La dosis máxima de Signifor® LAR® para la enfermedad de Cushing es 40 mg cada 4 semanas. Si no se observa beneficio clínico, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

Se puede necesitar reducir la dosis, interrumpir o suspender el tratamiento con Signifor® LAR® r para manejar las reacciones adversas sospechosas o bien una sobre respuesta al tratamiento (niveles de cortisol < límite inferior de la normalidad).

Cambio de la formulación subcutánea a la intramuscular en la Enfermedad de Cushing

No se dispone de datos clínicos sobre el cambio de la formulación subcutánea de pasireotida a la intramuscular. Si se necesita este cambio, la dosis inicial recomendada para el tratamiento de la enfermedad de Cushing es de 10 mg de pasireotida mediante inyección intramuscular profunda cada 4 semanas. Se debe controlar la respuesta y la tolerabilidad del paciente y se pueden necesitar ajustes posteriores de dosis.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de Signifor® LAR®, la inyección debe ser administrada lo antes posible y la siguiente dosis debe planificarse 4 semanas después de eso para reanudar el intervalo normal de una dosis cada 4 semanas.

Poblaciones especiales:

Pacientes con disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Pacientes con disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh).

Acromegalia: La dosis inicial recomendada en los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) es de 20 mg cada 4 semanas y la dosis máxima recomendada es de 40 mg cada 4 semanas (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Enfermedad de Cushing: la dosis inicial recomendada para pacientes con enfermedad de Cushing con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) es 10 mg cada 4 semanas, y la dosis máxima recomendada para estos pacientes es 20 mg cada 4 semanas (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Signifor® LAR® no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh), (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes pediátricos

No se recomienda el uso de Signifor® LAR® en niños y adolescentes, pues no hay datos clínicos disponibles en menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (≥65 años)

Los datos sobre el uso de Signifor® LAR® en pacientes mayores de 65 años son limitados, pero no existen indicios de que sea necesario ajustar la dosis en tales pacientes (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Forma de administración

Signifor® LAR® sólo debe ser administrado por profesionales sanitarios con experiencia, por inyección intramuscular profunda. La suspensión de Signifor® LAR® sólo debe prepararse inmediatamente antes de la administración. El sitio donde se aplican inyecciones intramusculares repetidas debe alternarse entre el músculo glúteo derecho y el izquierdo (ver INSTRUCCIONES DE USO).

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección INSTRUCCIONES DE USO.

CONTRAINDICACIONES

Signifor® LAR® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes (incluidos en FORMULA).

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Metabolismo de la glucosa

Se han observado de forma frecuente alteraciones de la glucemia en voluntarios sanos y pacientes tratados con pasireotida. En los ensayos clínicos con pasireotida se ha observado hiperglucemia y, con menor frecuencia, hipoglucemia (ver REACCIONES ADVERSAS).

En pacientes que desarrollaron hiperglucemia, esta situación parece guardar relación con el tratamiento antidiabético. En los ensayos clínicos con pasireotida fueron infrecuentes las reducciones de dosis o las interrupciones del tratamiento con pasireotida debidas a hiperglucemia.

La aparición de hiperglucemia parece estar relacionada a la menor secreción de insulina y de las hormonas incretinas (como el péptido similar al glucagón tipo 1 [GLP-1] y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa [GIP]).

Antes de iniciar un tratamiento con pasireotida se ha de evaluar el estado glucémico del paciente (glucosa plasmática en ayunas [GPA]/hemoglobina A1c [HbA1c]). El control periódico de la GPA/HbA1c durante el tratamiento debe hacerse según las directrices establecidas. El paciente procederá a controlarse la glucemia y hará evaluaciones semanales de la GPA durante los tres primeros meses y, después, de manera periódica según sea clínicamente apropiado, así como a lo largo de las primeras cuatro o seis semanas después de cualquier aumento de la dosis. Después de finalizar el tratamiento se ha de efectuar un control de GPA 4 semanas después del final del tratamiento y de HbA1c 3 meses después.

Si un paciente tratado con Signifor® LAR® desarrolla 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 Signifor® LAR® o suspenderse el tratamiento (ver también INTERACCIONES).

Han habido casos posteriores a la comercialización de cetoacidosis con Signifor® LAR® en pacientes con y sin antecedentes de diabetes. Los pacientes que presentan signos y síntomas consistentes con acidosis metabólica severa deben ser evaluados por cetoacidosis, independientemente del antecedente de diabetes.

En los pacientes con control deficiente de la glucemia (definido por valores de HbA1c > 8% mientras recibe terapia antidiabética) se debe intensificar el manejo y la vigilancia de la diabetes antes de instaurar el tratamiento con Signifor® LAR® y durante el mismo.

Acontecimientos cardiovasculares relacionados

Se ha notificado la aparición de bradicardia con el uso de pasireotida (ver REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes con cardiopatías y/o factores de riesgo de bradicardia (como antecedentes de bradicardia clínicamente significativa o infarto agudo de miocardio, bloqueo cardíaco de alto grado, 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 que sea necesario proceder a ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o las sustancias que regulan el equilibrio electrolítico (ver también INTERACCIONES).

En dos estudios con voluntarios sanos se ha visto que pasireotida por vía subcutánea prolonga el intervalo QT del electrocardiograma (ECG). Se desconoce la significación clínica de esta prolongación. Los ensayos clínicos de fase III en pacientes con acromegalia no identificaron ninguna diferencia clínicamente significativa en acontecimientos de prolongación del intervalo QT entre pasireotida por vía intramuscular y los análogos de somatostatina que se estudiaron como fármacos activos de referencia. Todos los acontecimientos relacionados con el intervalo QT fueron transitorios y se resolvieron sin ninguna intervención terapéutica.

En ninguno de los ensayos clínicos con pasireotida se observaron episodios de *Torsade de pointes*.

Pasireotida debe utilizarse con precaución y se debe evaluar el beneficio/riesgo en pacientes que tienen un riesgo significativo de desarrollar una prolongación del intervalo QT, como son:

- los diagnosticados de síndrome del QT largo congénito;
- los que padecen una enfermedad cardíaca incontrolada o significativa, incluido el infarto reciente de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva, la angina inestable o la bradicardia clínicamente significativa;
- los que toman medicamentos antiarrítmicos u otras sustancias que puedan provocar una prolongación del intervalo QT (ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS)
- aquellos con hipopotasemia o hipomagnesemia.

Se recomienda realizar un electrocardiograma inicial antes de comenzar la terapia con Signifor® LAR®. Es aconsejable vigilar la aparición de un efecto sobre el intervalo QTc 21 días después del inicio de la terapia y cada vez que esté clínicamente indicado. La hipopotasemia y/o la hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Signifor® LAR® y monitorearse luego periódicamente durante la terapia.

Pruebas de la función hepática

En los pacientes tratados con pasireotida suelen observarse con frecuencia elevaciones leves y transitorias de las aminotransferasas. También se han observado casos raros de elevaciones simultáneas de la ALAT (alanina-aminotransferasa) de más del triple del LSN (límite superior de lo normal) y de la bilirrubina de más del doble del LSN (ver REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda controlar la función hepática antes de instaurar el tratamiento con pasireotida por vía intramuscular y después las primeras dos a tres semanas de tratamiento y, luego, mensualmente durante tres meses en tratamiento. Posteriormente, dicha función debe supervisarse cuando se esté clínicamente indicado.

Los pacientes que desarrollan concentraciones elevadas de transaminasas deben ser controlados con frecuencia hasta que los valores regresen a cifras anteriores al tratamiento. Es necesario interrumpir el tratamiento con Signifor® LAR®, si el paciente desarrolla una ictericia u otros signos indicativos de una disfunción hepática significativa, en caso de elevaciones sostenidas de las cifras de ASAT (aspartato-aminotransferasa) o de ALAT (alanina-aminotransferasa) de por lo menos cinco veces las cifras del LSN, o si ocurren elevaciones de las cifras de ALAT o de ASAT de más del triple del LSN acompañadas simultáneamente de aumentos de la bilirrubina de más del doble del LSN. Después de interrumpir el tratamiento con Signifor® LAR® se debe supervisar al paciente hasta que se hayan resuelto esos trastornos. El tratamiento no se reiniciará si se sospecha que las anomalías en las pruebas de la función hepática están relacionadas con Signifor® LAR®.

Cálculos biliares y acontecimientos relacionados

La coleditiásis (cálculos en la vesícula) es una reacción adversa conocida asociada al uso de los análogos de somatostatina y ha sido notificada de forma frecuente en los estudios clínicos de pasireotida (ver REACCIONES ADVERSAS). Ha habido casos posteriores a la comercialización en pacientes tratados con Signifor® LAR® de colangitis, que en la mayoría de los casos se informaron como una complicación de los cálculos biliares. Por lo tanto, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes del tratamiento con Signifor® LAR® y cada 6 o 12 meses durante el mismo. En los pacientes que reciben Signifor® LAR®, la presencia de cálculos biliares es casi siempre asintomática; los cálculos sintomáticos deben tratarse conforme a la práctica clínica.

Hormonas de la pituitaria

Como la actividad farmacológica de pasireotida es similar a la de somatostatina, no se puede descartar la posibilidad de que se produzca la inhibición de hormonas pituitarias aparte de la de GH y/o IGF-1 en pacientes con acromegalia y de ACTH/cortisol en pacientes con enfermedad de Cushing.

Así pues, se debe vigilar la función pituitaria (por ejemplo, TSH/T₄ libre) antes de comenzar el tratamiento con Signifor® LAR® y de forma periódica durante el mismo, cuando corresponda clínicamente.

Hipocortisolismo

El tratamiento con Signifor® LAR® puede conducir a la inhibición de la secreción de ACTH (corticotrofina), lo que puede dar lugar a hipocortisolismo.

Por consiguiente, es necesario someter a observación y asesorar a los pacientes acerca de los signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo (tales como debilidad, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión arterial, hiperpotasemia, hiponatremia o hipoglucemia). Si se confirma el hipocortisolismo, podría ser necesario administrar una terapia sustitutiva transitoria con glucocorticoides exógenos y/o reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Signifor® LAR®. La disminución rápida de los niveles de cortisol puede estar asociada con disminuciones en el recuento de glóbulos blancos.

Efecto sobre la fertilidad femenina

Los beneficios terapéuticos de una reducción en los niveles de la hormona del crecimiento (GH) y de la normalización del factor de crecimiento 1 tipo insulina (IGF-1) en mujeres con acromegalia y una reducción o normalización de los niveles de cortisol plasmático en mujeres con enfermedad de Cushing pueden de forma potencial restaurar la fertilidad. Se debe advertir a las pacientes en edad fértil que tomen las medidas anticonceptivas necesarias durante el tratamiento con Signifor® LAR® (ver FERTILIDAD, EMBARAZO y LACTANCIA).

Alteraciones de la coagulación

En los ensayos clínicos con pasireotida se excluyeron pacientes con aumentos significativos de los valores de tiempo de protrombina (PT) y tiempo de tromboplastina parcial (PTT) o pacientes que recibían anticoagulantes cumarínicos o derivados de la heparina, puesto que no se ha establecido la seguridad de la combinación con estos anticoagulantes. Si no se puede evitar el uso concomitante de anticoagulantes cumarínicos o derivados de la heparina con Signifor por vía intramuscular, se debe controlar regularmente a los pacientes para controlar las alteraciones en sus parámetros de coagulación (PT y PTT) y la dosis de anticoagulante se debe ajustar de forma consecuyente.

Insuficiencia renal

Debido al aumento en la exposición al fármaco no ligado, Signifor® LAR® se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal en fase terminal (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, es esencialmente “exento de sodio”.

Interacciones farmacológicas y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas esperadas que provocan efectos sobre pasireotida

Se evaluó la influencia del inhibidor de P-gp verapamilo sobre la farmacocinética de pasireotida subcutánea en un estudio de interacción fármaco-fármaco en voluntarios sanos. No se observaron cambios en la farmacocinética de pasireotida (tasa o alcance de la exposición).

Interacciones farmacocinéticas esperadas que provocan efectos sobre otros medicamentos

Pasireotida puede reducir la biodisponibilidad relativa de ciclosporina (ver “Interacciones”). La coadministración de Signifor® LAR® y ciclosporina puede exigir un ajuste de la dosis de ciclosporina para mantener la concentración terapéutica del fármaco.

Interacciones farmacodinámicas esperadas

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Pasireotida se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT, tales como antiarrítmicos de clase Ia (p.ej. quinidina, procainamida, disopiramida), antiarrítmicos de clase III (p.ej. amiodarona, dronedarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), algunos antibacterianos (eritromicina intravenosa, inyección de pentamidina, claritromicina, moxifloxacina), algunos antipsicóticos (p.ej. clorpromacina, tioridazina, flufenazina, pimozida, haloperidol, tiaprida, amisulprida, sertindol, metadona), algunos antihistamínicos (p.ej. terfenadina, astemizol, mizolastina), antimaláricos (p.ej. cloroquina, halofrantina, lumefantrina), algunos antifúngicos (ketoconazol, excepto en champú) (ver también ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Medicamentos bradicárdicos

Se recomienda la monitorización clínica del ritmo cardíaco, principalmente al inicio del tratamiento, en pacientes que reciben pasireotida de forma concomitante con medicamentos bradicárdicos, como beta bloquetantes (p.ej. metoprolol, carteolol, propanolol, sotalol), inhibidores de la acetilcolinesterasa (p.ej. rivastigmina, fisostigmina), algunos bloqueantes de los canales de calcio (e.g. verapamilo, diltiazem, bepridil), algunos antiarrítmicos (ver también ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Insulina y medicamentos antidiabéticos

Puede ser necesario un ajuste de dosis (aumento o disminución) de insulina y medicamentos antidiabéticos (p.ej. metformina, liraglutina, vildagliptina, nateglinida) cuando se administra de forma concomitante con pasireotida (ver también ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de pasireotida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con pasireotida administrada por vía subcutánea en animales han revelado efectos tóxicos en la reproducción (ver "Datos de toxicidad preclínica"). No se recomienda utilizar pasireotida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Lactancia

No se sabe si pasireotida pasa a la leche materna del ser humano. Los datos disponibles obtenidos en ratas con pasireotida administrada por vía subcutánea revelan que pasireotida se elimina en la leche (ver "Datos de toxicidad preclínica"). Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Signifor® LAR®,

Fertilidad

Los estudios en ratas con pasireotida administrada por vía subcutánea indican efectos sobre las funciones reproductoras de las hembras (ver "Datos de toxicidad preclínica"). Se desconoce la relevancia clínica de estos efectos en los seres humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Signifor® LAR® puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que tengan cuidado cuando conduzcan o utilicen máquinas si experimentan fatiga, vértigo o cefalea durante el tratamiento con Signifor® LAR®.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de pasireotida por vía intramuscular es acorde con la clase de análogos de somatostatina, excepto por el mayor grado y frecuencia de hiperglucemia observado con pasireotida por vía intramuscular. El perfil de seguridad de pasireotida intramuscular fue similar entre las indicaciones de acromegalia y enfermedad de Cushing.

Acromegalia

En acromegalia, se realizó la evaluación de seguridad en base a 491 pacientes que recibieron pasireotida (419 pacientes recibieron pasireotida por vía intramuscular y 72 recibieron pasireotida por vía subcutánea) en los ensayos de fase I, II y III. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 1/10$) a partir de los datos de seguridad agrupados de los ensayos de fase III C2305 y C2402 fueron (en orden decreciente): diarrea (más

frecuente en el ensayo C2305), colelitiasis, hiperglucemia (más frecuente en el ensayo C2402) y diabetes mellitus. Las reacciones adversas de Grados 3 y 4 del Common Toxicity Criteria (CTC) fueron en su mayoría relacionadas con la hiperglucemia.

Enfermedad de Cushing

En enfermedad de Cushing, se realizó la evaluación de seguridad de la formulación intramuscular en base a 150 pacientes que recibieron pasireotida en el estudio G2304 de fase III (mediana de duración de la exposición: 57 semanas). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir dosis iniciales de 10 mg o 30 mg de pasireotida, con una posibilidad de ajustar a la dosis máxima de 40 mg cada 28 días. La mayoría de reacciones adversas frecuentes (incidencia $\geq 1/10$) en el estudio G2304 de fase III fueron hiperglucemia, diarrea, colelitiasis y diabetes mellitus. La frecuencia y gravedad de las reacciones adversas tendió a ser mayor con la dosis inicial superior de 30 mg, pero esto no fue consistente para todas las reacciones adversas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas en la Tabla 5 incluyen acontecimientos notificados en los ensayos pivotales con la formulación intramuscular en pacientes con acromegalia y con enfermedad de Cushing. Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo a la clasificación por órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase y sistema, las reacciones adversas se agrupan por frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las categorías de frecuencia son las siguientes: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 5 - Reacciones adversas por términos preferidos para pasireotida por vía intramuscular

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia		
Trastornos endocrinos		Insuficiencia adrenal*		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia, diabetes mellitus	Diabetes mellitus tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, disminución del apetito		Cetoacidosis diabética
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, vértigo		
Trastornos cardiacos		Bradicardia sinusal*, prolongación del intervalo QT		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, dolor abdominal*	Distensión abdominal, vómitos		Esteatorrea Cambio de color de las heces
Trastornos hepato biliares	Colelitiasis	Colecistitis*, colestasis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, prurito		

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga*	Reacción en el lugar de inyección*		
Exploraciones complementarias		Aumento de la hemoglobina glicosilada, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamaglutamiltransferasa, aumento de la glucosa en sangre, aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre, aumento de lipasa	Aumento de la amilasa, tiempo de protrombina prolongado	
* Términos agrupados: Insuficiencia adrenal incluye insuficiencia adrenal y disminución de cortisol sanguíneo. Bradicardia sinusal incluye bradicardia y bradicardia sinusal. Dolor abdominal incluye dolor abdominal y dolor abdominal superior. Reacción en el lugar de inyección incluye dolor en el lugar de inyección, nódulo en el lugar de inyección, molestias en el lugar de inyección, hematoma en el lugar de inyección, prurito en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección, hipersensibilidad en el lugar de inyección e hinchazón en el lugar de inyección. Colecistitis incluye colecistitis aguda y colecistitis crónica. Fatiga incluye fatiga y astenia.				

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del metabolismo de la glucosa

Acromegalia

En pacientes con acromegalia, en los dos ensayos de fase III la alteración de laboratorio de Grado 3/4 notificada de forma más frecuente fue el nivel elevado de glucosa en ayunas. En el ensayo C2305, se notificaron niveles elevados de glucosa en ayunas de Grado 3 en un 9,7% y un 1,6% y de Grado 4 en un 0,6% y un 0% de pacientes con acromegalia tratados con pasireotida por vía intramuscular y octreotida por vía intramuscular, respectivamente. En el ensayo C2402, se notificaron niveles elevados de glucosa en ayunas de Grado 3 en un 14,3% y 17,7% de los pacientes con acromegalia tratados con pasireotida por vía intramuscular con 40 mg y 60 mg respectivamente, y en ningún paciente del grupo de control activo. Se notificaron dos casos de emergencias relacionadas con hiperglucemia (cetoacidosis diabética y coma hiperglucémico diabético) después de un aumento de dosis de pasireotida a 60 mg en pacientes sin tratamiento previo; un caso en un paciente con hiperglucemia no tratada y HbA1c > 8% antes del inicio de pasireotida y el otro en un paciente con hiperglucemia no tratada y con una glucosa plasmática en ayunas de 359 mg/dl, respectivamente. En ambos ensayos, los niveles medios de FPG y HbA1c alcanzaron su pico dentro de los primeros tres meses de tratamiento con pasireotida por vía intramuscular. En pacientes no tratados médicamente (ensayo C2305), el aumento absoluto medio de FPG y HbA1c fue similar en la mayoría de los puntos de tiempo para todos los pacientes tratados con pasireotida por vía intramuscular independientemente de los valores basales.

El grado y la frecuencia de la hiperglucemia observada en los dos ensayos pivotaes en pacientes con acromegalia fueron superiores con Signifor® LAR® intramuscular que con control activo (octreotida intramuscular o lanreotida por inyección subcutánea profunda). En un análisis agrupado de los dos ensayos pivotaes, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia fue de 58,6% (todos los grados) y 9,9% (Grados 3 y 4 CTC) para Signifor® LAR® intramuscular frente a 18,0% (todos los grados) y 1,1% (Grados 3 y 4 CTC) para el control activo. En el ensayo pivotal con pacientes no controlados adecuadamente con otro análogo de somatostatina, la proporción de pacientes no tratados previamente con agentes antidiabéticos que requirieron inicio de tratamiento antidiabético durante el estudio fue de 17,5% y 16,1% en los brazos de Signifor® LAR® 40 mg y 60 mg comparado con 1,5% en el brazo de control activo. En el ensayo pivotal con pacientes que no

recibieron tratamiento médico previo, la proporción de pacientes que requirieron inicio de tratamiento antidiabético durante el estudio fue de 36% en el brazo de Signifor® LAR® comparado con 4,4% en el brazo de control activo.

Enfermedad de Cushing

En pacientes con enfermedad de Cushing, la anomalía de laboratorio de Grado 3 CTC notificada más frecuentemente fue la elevación del nivel de GPA (14,7% de los pacientes) en el ensayo G2304 de fase III; no se notificaron casos de Grado 4. Los incrementos medios de HbA1c fueron menos pronunciados en pacientes con glucemia normal al entrar en el ensayo comparado con pacientes prediabéticos o diabéticos. Los niveles medios de GPA aumentaron normalmente en el primer mes de tratamiento, con disminuciones y estabilización observadas en los siguientes meses. Los incrementos de GPA y HbA1c fueron dependientes de la dosis, y generalmente los valores disminuyeron tras la suspensión de pasireotida intramuscular, pero se mantuvieron por encima de los valores basales. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con la hiperglicemia fue del 75,3% (todos los grados) y 22,7% (Grado 3 CTC). Las reacciones adversas de hiperglicemia y diabetes mellitus supusieron la suspensión del estudio en 3 pacientes (2,0%) y 4 pacientes (2,7%), respectivamente.

Las elevaciones de glucosa plasmática en ayunas y de HbA1c observadas con el tratamiento con pasireotida por vía intramuscular son reversibles después de la interrupción del tratamiento.

Se recomienda el control de los niveles de glucosa en sangre en pacientes tratados con Signifor® LAR® (ver sección ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Trastornos gastrointestinales

Con el uso de Signifor® LAR® se notificaron con frecuencia trastornos gastrointestinales, Estos acontecimientos fueron generalmente leves, no requirieron ninguna intervención y mejoraron con el tratamiento continuado. Los trastornos gastrointestinales fueron menos frecuentes en los pacientes acromegálicos inadecuadamente controlados en comparación con los pacientes que no habían recibido tratamiento previo.

Reacciones en el sitio de la inyección

En los estudios de fase III, las reacciones adversas relacionadas con reacciones en el sitio de la inyección (a saber, dolor o malestar en el sitio de la inyección) fueron todos de gravedad de Grado 1 o 2. La mayor incidencia de tales acontecimientos se observó durante los 3 primeros meses de tratamiento. En los ensayos en acromegalia, los acontecimientos fueron comparables entre pacientes tratados con Signifor® LAR® y Sandostatin® LAR® y fueron menos frecuentes en pacientes no controlados adecuadamente con tratamiento previo que en pacientes sin tratamiento previo.

Prolongación del intervalo QT

En el Estudio C2305, la proporción de pacientes que presentaron por primera vez intervalos QT/QTc dignos de mención fue comparable entre los grupos que recibieron Signifor® LAR® y Sandostatin® LAR® hasta el cruce que intercambió los tratamientos, con pocos valores atípicos destacables. Se notificó un QTcF >480 ms en 3 pacientes frente a 2 notificados en los grupos que recibieron, respectivamente, Signifor® LAR® y Sandostatin® LAR®, así como un QTcF prolongado >60 ms con respecto al inicio en 2 pacientes frente a 1 en los grupos respectivos. En el Estudio C2402, el único valor atípico digno de mención fue un QTcF >480 ms en un paciente del grupo que recibió 40 mg de Signifor® LAR®. En el ensayo G2304 en enfermedad de Cushing, se notificó un valor de QTcF >480 ms en 2 pacientes. No se observó ningún valor de QTcF >500 ms en ninguno de los ensayos pivotaes.

Enzimas hepáticas

Se han notificado elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas con el uso de análogos de somatostatina y dichas elevaciones también se observaron en sujetos sanos y en pacientes que recibieron pasireotida en los estudios clínicos. Las elevaciones fueron casi siempre asintomáticas, de grado leve, y reversibles con el tratamiento continuado. Con la formulación por vía subcutánea se han observado unos pocos casos de elevaciones simultáneas de la ALAT de más del triple del LSN y de la bilirrubina de más del doble del LSN; sin embargo, esto no se observó en los pacientes que recibieron Signifor® LAR®. Todos los casos de elevaciones simultáneas ocurrieron en los diez primeros días tras el inicio del tratamiento. Tras la interrupción del tratamiento los individuos se recuperaron sin secuelas clínicas y las pruebas de la función hepática volvieron a dar los mismos resultados que al inicio.

Se recomienda la vigilancia de las enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento con Signifor® LAR® y según proceda clínicamente (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Enzimas pancreáticas

Se han observado elevaciones asintomáticas de lipasa y amilasa en pacientes que recibieron pasireotida en los

ensayos clínicos. Las elevaciones fueron mayoritariamente leves y reversibles durante el curso del tratamiento. Dada la asociación que existe entre la colelitiasis y la pancreatitis aguda, la pancreatitis es una reacción adversa potencial asociada con el uso de análogos de somatostatina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a:

farmacovigilancia@biohope.com.ar

o a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

<http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

Información para profesionales médicos

El producto Signifor® LAR® cuenta con Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Biohope.

INCOMPATIBILIDADES

Signifor® LAR®, polvo para suspensión inyectable, debe usarse como envase de dosis única, sin diluirlo con otros productos. Por ello, no se han obtenido datos de compatibilidad con otros productos.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

***Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777***

INSTRUCCIONES DE USO (destinadas al profesional sanitario)

Instrucciones para preparar e inyectar Signifor® LAR® por vía intramuscular

SÓLO PARA INYECCIÓN INTRAMUSCULAR PROFUNDA

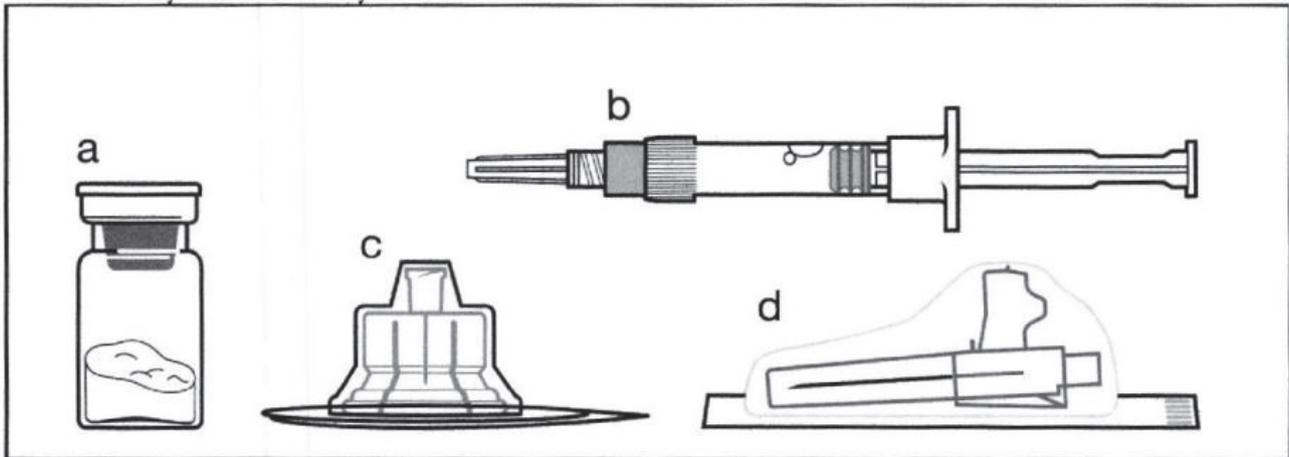
ATENCIÓN:

La reconstitución de Signifor® LAR® incluye dos pasos críticos.

Es fundamental que ambos pasos se respeten para que el fármaco pueda liberarse de forma adecuada.

- **El kit de inyección debe alcanzar la temperatura ambiente.** Saque el kit de inyección de la heladera y déjelo reposar a temperatura ambiente durante un mínimo de 30 minutos antes de la reconstitución, pero sin exceder las 24 horas.
- Después de haber añadido la solución diluyente, **agite moderadamente el vial** durante un mínimo de 30 segundos **hasta que se forme una suspensión uniforme.**

El kit de inyección incluye:



- a - Un vial que contiene el polvo de Signifor® LAR®
- b - Una jeringa precargada que contiene la solución diluyente para la reconstitución
- c - Un adaptador del vial para la reconstitución del medicamento
- d - Una aguja de seguridad (20G x 1,5")

Siga las siguientes instrucciones con especial cuidado para garantizar una reconstitución adecuada de Signifor® LAR® antes de la inyección intramuscular profunda.

La suspensión de Signifor® LAR® sólo debe prepararse inmediatamente antes de la administración.

Signifor® LAR® sólo debe ser administrado por profesionales sanitarios con experiencia.

Para preparar Signifor® LAR® para la inyección intramuscular profunda, se deben seguir las siguientes instrucciones:

Paso 1

Saque de la heladera el kit de inyección de Signifor® LAR®.

ATENCIÓN: Es fundamental que antes de iniciar el proceso de reconstitución espere a que el kit de inyección haya alcanzado la temperatura ambiente. Deje reposar el kit a temperatura ambiente durante un mínimo de 30 minutos antes de la reconstitución, pero sin exceder las 24 horas.

Nota: Si no se utiliza el kit de inyección en 24 hs, puede refrigerarse de nuevo si es necesario.



Paso 2

Quite la tapa de plástico del vial y limpie el tapón de goma del vial con una torunda empapada de alcohol.



Quite la película protectora del adaptador del vial, pero NO saque éste de su envase.

Mientras mantiene el envase del adaptador del vial entre sus dedos índice y pulgar, sitúelo sobre el vial y empújelo hacia abajo hasta que se encaje en su lugar con un «click» audible.

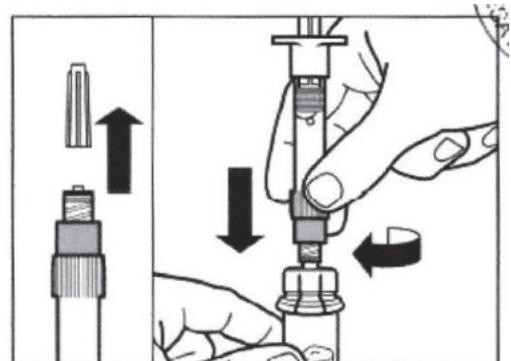


Retire el envase del adaptador del vial tirando hacia arriba con un movimiento vertical.

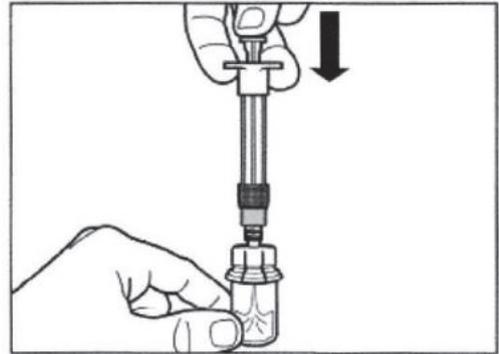


Paso 3

Quite el capuchón de la jeringa precargada con solución diluyente y enrosque la jeringa en el adaptador del vial.

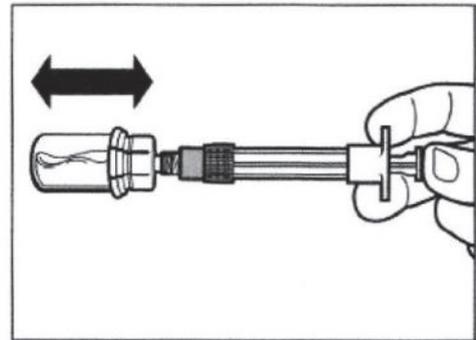


Apriete lentamente el émbolo hasta el fondo para trasvasar toda la solución diluyente dentro del vial.



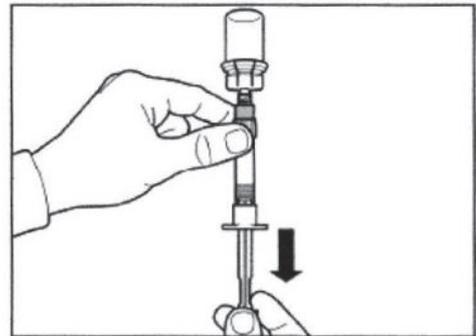
Paso 4

ATENCIÓN: Mantenga el émbolo apretado y agite moderadamente el vial durante un mínimo de 30 segundos, hasta que el polvo esté totalmente en suspensión. Agítelo de nuevo moderadamente otros 30 segundos si el polvo no está totalmente en suspensión.

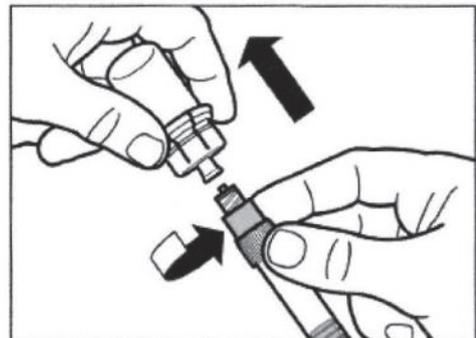


Paso 5

Invierta la jeringa y el vial de boca abajo, tire lentamente del émbolo y trasvase todo el contenido del vial dentro de la jeringa.

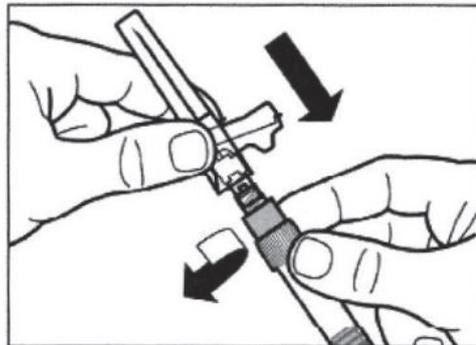


Desenrosque la jeringa del adaptador del vial.



Paso 6

Enrosque la aguja de seguridad en la jeringa.

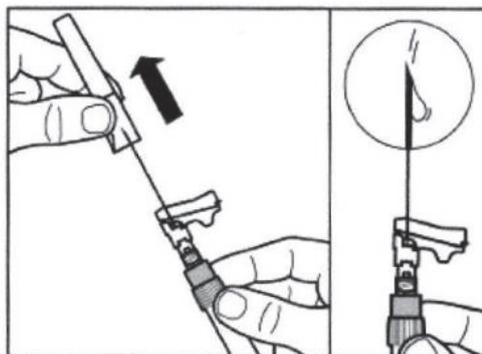


Quite el capuchón protector de la aguja.

Con el fin de evitar cualquier sedimentación, puede agitar suavemente la jeringa para mantener una suspensión uniforme.

Dé golpecitos suaves en la jeringa para eliminar cualquier burbuja de aire que sea visible y expúlsela de la jeringa.

Signifor® LAR® reconstituido está ya listo para su administración inmediata.



Paso 7

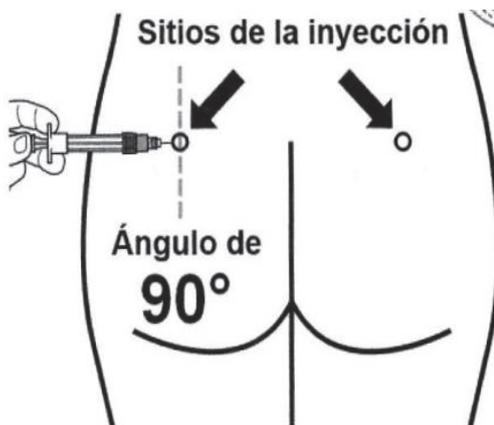
Signifor® LAR® debe inyectarse únicamente por inyección intramuscular profunda; NUNCA por vía intravenosa.

Prepare el sitio de la inyección con una torunda empapada de alcohol.

Clave la aguja por completo en el glúteo derecho o izquierdo formando un ángulo de 90° con la piel.

Tire lentamente del émbolo para asegurarse de que no ha penetrado en un vaso sanguíneo (si esto ha sucedido, cambie la posición)

Apriete lentamente el émbolo hasta vaciar la jeringa. Retire la aguja del sitio de la inyección y active el mecanismo de seguridad (como se muestra en el Paso 8).



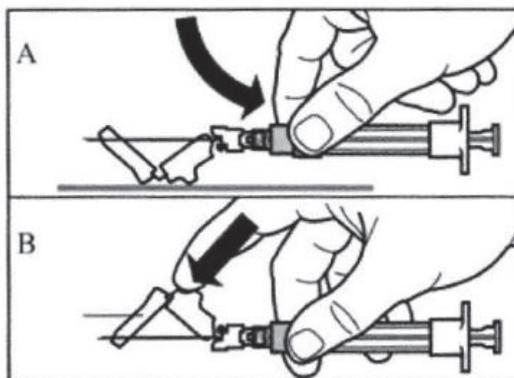
Paso 8

Active el mecanismo de seguridad sobre la aguja de una de las dos maneras siguientes:

- presionando la bisagra sobre una superficie rígida (Figura A),
- apretando la bisagra con la yema del dedo índice (Figura B).

Un «click» audible confirma que el mecanismo de seguridad se ha activado correctamente.

Después, deseche inmediatamente la jeringa en un recipiente para objetos punzantes.



La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

PRESENTACIÓN

Envase con 1 frasco ampolla que contiene polvo para suspensión inyectable, 1 jeringa prellenada que contiene el diluyente, 1 aguja hipodérmica de seguridad y 1 adaptador.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar refrigerado de 2°C a 8°C. No congelar.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.929

®Marca Registrada

Elaborador del polvo para suspensión inyectable: Recordati AG - Basilea, Suiza

Acondicionado en: Abbott Biologicals BV - Olst, Países Bajos.

Elaborador del disolvente: Abbott Biologicals BV - Olst, Países Bajos.

Industria Holandesa.

Titular: RECORDATI RARE DISEASES SARL, Francia.

Representante en Argentina:

BIOHOPE PHARMACEUTICAL S.A.

Erezcano N° 3.350/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Javier Martinelli Massa, Farmacéutico

www.biohope.com.ar

Última versión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2025-00603375- BIOHOPE - Prospectos - Certificado N57.929.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.01.29 12:40:05 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.01.29 12:40:06 -03:00