

Departamento de Registro Farmacéutico

**SIGNIFOR<sup>®</sup>**  
**(pasireotida)**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
16 ABR 2013	
N° Ref.:	PE 397310/17
N° Registro:	1-17875/13
Firma Proveedor:	

0,3 mg, 0,6 mg y 0,9 mg, solución inyectable

### Folleto de Información al Profesional

Autor del IPL:	Kumari Priyanka Singh
Autor del CDS:	Pio Zapella, Sibylle Jennings
Aprobación por GLC:	12 de agosto de 2010, modif. el 7 de junio de 2011 y el 24 de enero de 2012.
Fecha de distribución:	24 de febrero de 2012
Número de referencia:	ND
Versión del documento:	Última

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

REF: RF391510/12

REG. ISP N° F-19875/13

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

---

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

## SIGNIFOR

### DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

#### Forma farmacéutica

Solución inyectable.

#### Sustancia farmacéutica

Cada ampolla de un mililitro (1 ml) contiene:

SIGNIFOR 0,3mg: 0,3 mg de pasireotida (como diaspartato).

SIGNIFOR 0,6mg: 0,6 mg de pasireotida (como diaspartato).

SIGNIFOR 0,9 mg: 0,9 mg de pasireotida (como diaspartato).

Es posible que algunas dosis farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

#### Principio activo

Pasireotida

#### Excipientes

Manitol, ácido tartárico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

### INDICACIONES

Tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Cushing en los que la cirugía ha fracasado o no es una opción, está indicado el tratamiento médico.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

## **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

### **Posología**

#### **Población destinataria general**

##### **Adultos**

La dosis inicial recomendada de Signifor es de 0,9 mg administrados 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).

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.

Al cabo de dos meses de tratamiento con Signifor se debe evaluar el beneficio clínico del paciente. Los pacientes que experimenten un beneficio clínico (una reducción clínicamente significativa del cortisol libre en orina [CLO] o una mejora de los signos o síntomas de la enfermedad) deben seguir recibiendo Signifor mientras el tratamiento resulte beneficioso. En los pacientes que no experimenten un beneficio clínico con Signifor se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

En los pacientes con respuesta estable debe tenerse en cuenta la reducción individualizada de la dosis, a criterio del médico responsable.

#### **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). La dosis inicial recomendada en los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) es de 0,3 mg administrada dos veces al día (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). La dosis máxima recomendada en los pacientes con disfunción hepática moderada es de 0,6 mg administrada dos veces al día. Signifor no debe utilizarse en los pacientes con

Página 4 de 34

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

disfunción hepática grave (clase C de Child Pugh), véanse los apartados CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

#### **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 de edad avanzada**

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).

### **CONTRAINDICACIONES**

Disfunción hepática grave (clase C de Child Pugh).

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **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 (véase el apartado

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

REACCIONES ADVERSAS), generalmente en 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 glucocorticosteroides.

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**

Como con otros análogos de la somatostatina, 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 periodo posterior a la administración) y de las hormonas incretinas (como el péptido 1 glucagonoide [GLP-1] y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa [GIP]). En los pacientes con afecciones prediabéticas o con diabetes mellitus establecida se apreció un mayor grado de hiperglucemia. En la mayoría de los pacientes que padecieron hiperglucemia, la afección cedió con un tratamiento antidiabético adecuado. 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 semanalmente 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. 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



**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

hiperglucemia no logra controlarse, debe reducirse la dosis de pasireotida (Signifor) o suspenderse el tratamiento.

Los pacientes aquejados de enfermedad de Cushing con control inadecuado de la glucemia (definido por cifras de HbA1c >8% mientras reciben tratamiento antidiabético) pueden ser más propensos a padecer hiperglucemia grave y complicaciones conexas.

### **Acontecimientos 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.

En dos estudios con voluntarios sanos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA) se ha visto que la pasireotida prolonga el intervalo QT del electrocardiograma (ECG). Se desconoce el significado clínico de dicha prolongación.

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. Tampoco se observaron episodios de taquicardia ventricular en entorchado en dichos estudios ni en los estudios clínicos efectuados en otras poblaciones de pacientes.

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;
- con hipopotasemia o hipomagnesemia.

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

Se aconseja la supervisión de cualquier anomalía en el intervalo QTc y se recomienda la realización de un ECG antes de iniciar el tratamiento con Signifor y cuando esté indicado clínicamente. La hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Signifor y vigilarse de forma periódica durante la terapia.

### **Pruebas de la función hepática**

Se han observado elevaciones transitorias leves de las cifras de aminotransferasas en sujetos sanos y pacientes tratados con pasireotida. También se han observado unos pocos casos de elevaciones simultáneas de la ALT (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 y después de 1 o 2 semanas y de 2 ó 3 meses de tratamiento con Signifor. 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 desciendan 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 AST (aspartato-aminotransferasa) o de ALT (alanina-aminotransferasa) de por lo menos un quintuplo del LSN, o si ocurren elevaciones de las cifras de ALT ó de AST 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.

### **Vesícula biliar y acontecimientos biliares**

La colelitiasis 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 ó 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.



**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

### **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-I]) antes de comenzar el tratamiento con Signifor y de forma periódica durante el mismo, cuando proceda clínicamente.

### **Interacciones farmacológicas**

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.

### **REACCIONES ADVERSAS**

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

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 padecían 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 gravedad comparables en ambos grupos posológicos. Se describieron reacciones adversas de grado 1 y 2 en el 57,4% de los pacientes; reacciones adversas de grado 3 en el 35,8% de los pacientes y reacciones adversas de grado 4 en el 2,5% de los pacientes. Por lo general, las reacciones adversas de grado 3 o 4 se

Página 9 de 34

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
 Folleto de Información al Profesional

relacionaban con la hiperglucemia. Las reacciones adversas más frecuentes (de frecuencia  $\geq 10\%$ ) fueron: diarrea, náuseas, abdominalgia, colelitiasis, 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%.

Las reacciones adversas se enumeran 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. Las categorías de frecuencia son las siguientes: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

**Tabla 1** Reacciones adversas comunicadas con una frecuencia general mayor al 5% en el estudio de fase III efectuado en pacientes con enfermedad de Cushing

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferido	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N=82 n (%)	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N=80 n (%)	Total N=162 n (%)	Categoría de frecuencia (total)
<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>				
Hiperglucemia	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 de 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 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



**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
 Folleto de Información al Profesional

<b>Clase principal de órgano, aparato o sistema</b>	<b>Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N=82 n (%)</b>	<b>Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N=80 n (%)</b>	<b>Total N=162 n (%)</b>	<b>Categoría de frecuencia (total)</b>
<b>Término preferido</b>				
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
<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>				
Reacciones 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>Pruebas complementarias</b>				
Glucógeno elevado	10 (12,2)	7 (8,8)	17 (10,5)	Muy frecuente
γ-glutamyltransferasa elevada	8 (9,8)	7 (8,8)	15 (9,3)	Frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	9 (11,0)	5 (6,3)	14 (8,6)	Frecuente
Lipasa elevada	7 (8,5)	5 (6,3)	12 (7,4)	Frecuente
Glucemia elevada	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente

Otras reacciones adversas importantes que se registraron con una frecuencia inferior al 5% fueron:

**Trastornos cardíacos**

Frecuente Bradicardia sinusal (4,3% en total); prolongación del QT (3,7% en total).



**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
 Folleto de Información al Profesional

**Trastornos vasculares**

Frecuente Hipotensión (3,7% en total).

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Infrecuente Anemia (0,6% en total)

**Pruebas complementarias**

Frecuente Amilasa sanguínea elevada (2,5% en total) y tiempo de protrombina prolongado (1,2% en total).

**Descripción de reacciones adversas específicas**

**Trastornos del metabolismo de la glucosa**

Las elevaciones de la glucosa fueron las anomalías de laboratorio de grado 3 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)	600 ug d.v.d.		900 ug d.v.d.	
	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



**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

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, 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 acontecimientos más frecuentes fueron: dolor local, eritema, hematoma, hemorragia y prurito. Las reacciones se resolvieron espontáneamente sin necesidad de intervención alguna.

### **Función de la tiroides**

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 acontecimiento 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

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis

Folleto de Información al Profesional

asintomáticas, leves y reversibles con el tratamiento continuo. Se han observado unos pocos casos de elevaciones simultáneas de la ALT 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 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.

### INTERACCIONES

No se han efectuado estudios clínicos para evaluar la capacidad de interacción farmacológica.

La pasireotida se une moderadamente a proteínas y es muy estable metabólicamente. Aparentemente 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, inhibidor ni un inductor de las enzimas principales del CYP450;
- 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 miembros 1B1 o 1B3 de la familia de transportadores de entrada OATP ni de los transportadores de salida MRP2 (proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos) o BSEP (bomba de expulsión de sales biliares).

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

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

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 coadministren 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.

### **MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD**

#### **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).

#### **Embarazo**

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han revelado efectos tóxicos en la reproducción (véase el apartado DATOS SOBRE

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce el riesgo para el ser humano. Signifor debe prescribirse a las gestantes únicamente en caso de fuerza mayor.

### **Lactancia**

No se sabe si la pasireotida pasa a la leche materna. Los datos obtenidos en ratas 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**

Se desconoce si la pasireotida afecta a la fecundidad humana. Los estudios en ratas revelan efectos en el aparato reproductor femenino (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

### **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.

### **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

Código ATC: H01CB05

Clasificación ATC: Hormona

#### **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, a





**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
 Folleto de Información al Profesional

saber:  $hsst_1$ ,  $hsst_2$ ,  $hsst_3$ ,  $hsst_4$  y  $hsst_5$ . En condiciones fisiológicas normales, tales subtipos se expresan en tejidos distintos. Los análogos de la somatostatina se unen a los receptores  $hsst$  con diferente potencia (Tabla 3). La pasireotida se fija con gran afinidad a cuatro de los cinco receptores  $hsst$ .

**Tabla 3** Afinidad de unión de la somatostatina (SRIF-14), pasireotida, octreotida y lanreotida a los cinco subtipos de receptores humanos de la somatostatina ( $hsst_{1-5}$ )

Compuesto	$hsst_1$	$hsst_2$	$hsst_3$	$hsst_4$	$hsst_5$
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  $IC_{50}$  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  $hsst_5$ , 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  $hsst$  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  $hsst$ , especialmente hacia el receptor  $hsst_5$  (véase la Tabla 3), constituye el punto de partida para que la pasireotida sea un tratamiento eficaz para los pacientes con enfermedad de Cushing.

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis

Folleto de Información al Profesional

**Electrofisiología cardíaca**

El efecto de Signifor sobre el intervalo QT se evaluó en dos estudios específicos del QT, de diseño cruzado, con grupos de comparación y sin enmascaramiento. En ambos estudios la pasireotida afectó al intervalo QTc; la variación media máxima (restada del placebo) con respecto al inicio se observó dos horas después de la administración de la dosis de pasireotida. En uno de los estudios en los que se investigó la dosis de 1950 µg administrada d.v.d., la variación media máxima (restada del placebo) con respecto al inicio fue de 17,5 ms (IC del 90%: 15,53; 19,38). En el otro estudio en el que se investigaron las dosis de 600 µg y 1950 µg d.v.d., la variación media máxima (restada del placebo) del QTc con respecto al inicio 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. Ambas dosis de pasireotida 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 d.v.d. (-10,39 latidos por minuto) y a las 0,5 horas con la dosis de 1950 µg de pasireotida administrada d.v.d. (-14,91 latidos por minuto). No se registraron episodios de taquicardia helicoidal (ni transitorios ni continuos).

**Farmacocinética**

En los voluntarios sanos, la pasireotida presenta una farmacocinética aproximadamente lineal en el amplio intervalo de dosis de 0,0025 a 1,5 mg. 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.

**Absorción**

En los voluntarios sanos, la pasireotida se absorbe de forma rápida y alcanza su concentración plasmática máxima en 0,25-0,5 horas ( $T_{max}$ ). La  $C_{max}$  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.

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

### **Distribución**

En los voluntarios sanos, la pasireotida se distribuye ampliamente con un gran volumen de distribución aparente ( $V_d/F > 100$  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. 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).

### **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 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), 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 6,7 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

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

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 0,6mg) en los voluntarios sanos

### **Poblaciones especiales**

#### **Pacientes de edad avanzada**

El análisis de farmacocinética poblacional de los pacientes con enfermedad de Cushing reveló que la edad es una covariable: a medida que ésta 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**

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción renal. No obstante, la depuración renal contribuye mínimamente a la eliminación de la pasireotida en el ser humano. No cabe esperar que la función renal afecte de forma significativa las concentraciones circulantes de pasireotida.

#### **Pacientes con disfunción hepática**

En un estudio clínico en sujetos con disfunción hepática (clases A, B y C de Child-Pugh) la exposición de los sujetos con disfunción hepática moderada o grave (clases B y C de Child-Pugh) fue significativamente mayor que la de los sujetos con función hepática normal. Tras la corrección debido al efecto de la covariable (edad, IMC y albúmina), se observó que el  $AUC_{ss}$  había aumentado un 60% y un 79%, que la  $C_{max}$  había aumentado en un 67% y un 69% y que la



**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

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 Signifor 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 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<sub>0-24</sub> 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 (d.v.d.). 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 d.v.d. 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. d.v.d. La dosis máxima administrada a los pacientes fue de 1,2 mg s.c. d.v.d. La dosis se podía reducir mediante disminuciones de 0,3 mg d.v.d. 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

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis

Folleto de Información al Profesional

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 CushingQoL. 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 d.v.d. y 781 nmol/24 h en el grupo de 0,9 mg d.v.d.); 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 d.v.d. y de 0,9 mg de pasireotida d.v.d., respectivamente. El objetivo principal de eficacia del estudio se logró en el grupo de 0,9 mg d.v.d., 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 d.v.d. y de 0,9 mg d.v.d., respectivamente.

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
 Folleto de Información al Profesional

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

Categoría de CLOm inicial	Pasireotida 0,6 mg d.v.d	Pasireotida 0,9 mg d.v.d
	n/N (%) IC del 95%	n/N (%) 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) n (%)	Pasireotida 0,9 mg. d.v.d. (N=80) n (%)
Controlada	13 (15,9%)	23 (28,8%)
Parcialmente controlada	15 (18,3%)	10 (12,5%)

Folleto de Información al Profesional  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

No controlada

54 (66%)

47 (59%)

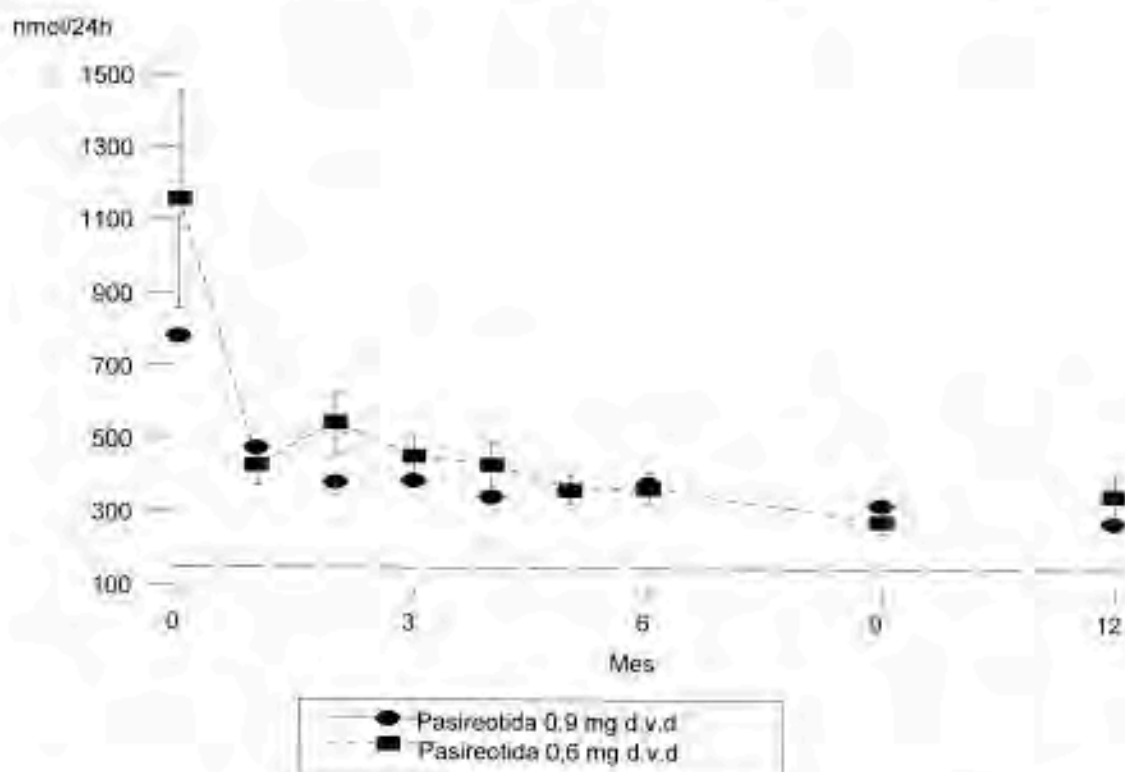
En ambos grupos posológicos, Signifor produjo una reducción rápida y consistente del CLO medio al cabo de 1 mes de tratamiento, que se mantuvo a lo largo del tiempo (Figura 1). Al parecer, las disminuciones y los aumentos de la dosis ejercieron un efecto mínimo en la respuesta del CLO, si bien algunos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



**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
 Folleto de Información al Profesional

**Figura 1** Media ( $\pm$ 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.

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
 Folleto de Información al Profesional

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 d.v.d., 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.



**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

Las puntuaciones globales medias y medianas del cuestionario CushingQoL al inicio eran similares en ambos grupos posológicos. En la consulta del tercer mes, los pacientes de ambos grupos posológicos consignaron 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

Entre los estudios preclínicos de toxicidad figuran 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, sólo se observaron efectos cuando la exposición era considerablemente superior a la exposición humana máxima, lo cual reviste poco interés para el uso clínico.

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 dosis terapéutica máxima recomendada en el ser humano (DTRH) basada en la superficie (mg/m<sup>2</sup>).

Los estudios de carcinogénesis 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 teratogénica 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

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis

Folleto de Información al Profesional

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<sup>2</sup>). 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 a la fertilidad de las ratas machos 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 fertilidad con las dosis diarias de 0,1 mg/kg/día (0,6 veces mayor que la DTRH basada en la superficie, 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.

### INCOMPATIBILIDADES

No se han obtenido datos de compatibilidad con otros productos. La solución inyectable de pasireotida debe usarse sin diluir y no debe mezclarse con otros medicamentos.

### CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Signifor no debe utilizarse tras la fecha de caducidad indicada en el envase (véase «EXP»).

Signifor debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

### INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

La solución inyectable se suministra dentro de una ampolla de vidrio hidrolítico incoloro de la clase I (de la Ph. Eur., USP) que dispone de una sola ranura de corte.

Para garantizar la administración adecuada del medicamento, el médico u otro profesional sanitario debe enseñar al paciente a utilizar la ampolla de Signifor.

Signifor debe administrarse con jeringuillas y agujas hipodérmicas descartables.

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

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

### Información importante sobre seguridad

**Advertencia: Mantenga las ampollas fuera del alcance de los niños. Material necesario para ponerse la inyección subcutánea**

1. Una ampolla de Signifor
2. Toallitas impregnadas en alcohol o material similar
3. Una jeringuilla estéril
4. Una aguja estéril
5. Un recipiente para objetos punzantes u otro recipiente para desechos rígido y con tapa

### 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 la inyección subcutánea. Para evitar el dolor y la irritación de la piel, no se deben poner dos inyecciones seguidas en el mismo sitio. 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 a fondo las manos con agua y jabón.
- Use siempre agujas y jeringuillas desechables nuevas cada vez que vaya a ponerse una inyección.
- Las jeringuillas y las agujas deben utilizarse solo una vez. Las agujas y las jeringuillas no deben compartirse **nunca** con otra persona.
- Extraiga la ampolla de la caja.
- Examine la ampolla con detenimiento, **NO LA USE** si está rota, si el líquido parece turbio o si contiene partículas. En todos estos casos, devuelva el producto con su envase a la farmacia.

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

**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 cerciórese de que la dosis sea la que le prescribió el médico.

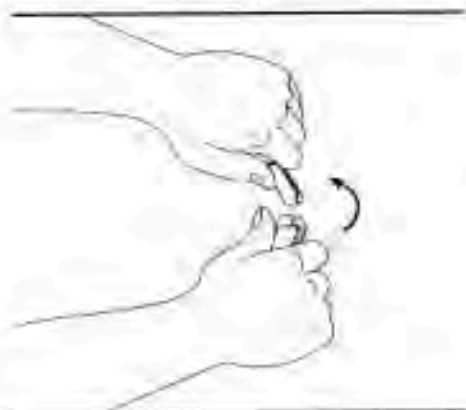
**NO USE el medicamento si está caduco o si la dosis es incorrecta. En cualquiera de estos casos, devuelva el producto con su envase a la farmacia.**

**Cómo inyectarse Signifor**



Antes de emprender la Etapa 1, limpie el lugar de inyección elegido con una gasa con alcohol.

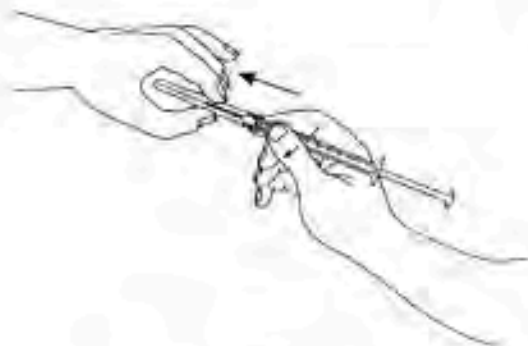
**Etapa 1:** La solución inyectable de Signifor está acondicionada en una ampolla de apertura fácil. Golpetee la ampolla con el dedo para cerciorarse de que no haya líquido en la parte superior al abrir la ampolla.



**Etapa 2:** Abra la ampolla quebrando su parte superior por la línea marcada en el cuello de la misma. Una vez abierta, colóquela boca arriba sobre una superficie plana y limpia.

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional



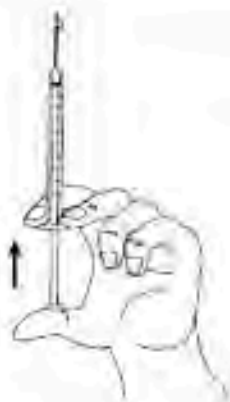
**Etapa 3:** Conecte la aguja a la jeringuilla estéril. Quite el capuchón de la aguja.



**Etapa 4:** Introduzca la aguja en la ampolla y tire del émbolo hasta trasvasar todo el contenido de la ampolla a la jeringuilla.

Folleto de Información al Profesional  
SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL

Novartis  
Folleto de Información al Profesional



**Etapa 5:** Sostenga la jeringuilla entre dos dedos de la mano con el pulgar apoyado en la base del émbolo. Golpetee la jeringuilla con los dedos para eliminar las burbujas. Cerciórese de que no haya burbujas de aire en la jeringuilla 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.



**Etapa 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 ve sangre en el interior de la jeringuilla, quite la aguja e insértela en otro sitio.



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



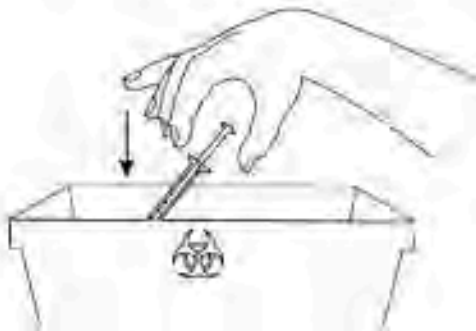
**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

**Etapa 8:** Sulte lentamente el pliegue de piel y extraiga con delicadeza la aguja del lugar. Recubra la aguja con el capuchón respectivo.



**Etapa 9:** Deseche de inmediato la jeringuilla y la aguja utilizadas en un recipiente para objetos punzantes o en otro recipiente para desechos rígido y con tapa. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las exigencias locales.



**Fabricante:**

Véase la caja plegable.

**Prospecto internacional**

Información publicada en: febrero de 2012.

® = marca registrada

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**Folleto de Información al Profesional**  
**SIGNIFOR SOLUCIÓN INYECTABLE 0,6 mg/mL**

Novartis  
Folleto de Información al Profesional

---

Importado por Novartis Chile S.A.

Fabricado por Novartis Pharma Stein AG, BasileaStein, Suiza

Distribuido por Droguería Perilogistics S.A.