

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIGNIFOR® LAR
POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
40 mg y 60 mg

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Signifor LAR es una forma de absorción lenta de pasireotida en polvo para suspensión inyectable que se suspende en un disolvente justo antes de la inyección intramuscular.

Forma(s) farmacéutica(s)

Polvo y disolvente para suspensión inyectable

Polvo: de color entre levemente amarillo y amarillento en un vial

Disolvente para suspensión inyectable: solución transparente entre incolora y algo amarillenta o algo marrón en una jeringa precargada

Sustancia(s) farmacéutica(s)

Cada vial contiene:

Signifor LAR 40 mg: 40 mg de pasireotida (como pamoato)

Signifor LAR 60 mg: 60 mg de pasireotida (como pamoato)

Principio activo

Pasireotida

Excipientes

Vial: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

INDICACIONES

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 con otro análogo de somatostatina.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Población destinataria general

La dosis inicial recomendada de Signifor LAR es de 40 mg y se administra

por inyección intramuscular profunda (i.m.) cada cuatro semanas (28 días).

La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 60 mg en los pacientes cuyas concentraciones de somatotropina (GH) y de factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-1) 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 relacionadas con el fármaco puede requerir la reducción temporal de la dosis de Signifor LAR. La dosis puede reducirse temporal o permanentemente por fracciones de 20 mg.

Si se olvida la administración de una dosis de Signifor LAR, la inyección olvidada se debe administrar lo más pronto posible. La próxima dosis se debe planificar para 4 semanas después de administrar la dosis, para retomar la pauta 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 (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 20 mg cada 4 semanas y la dosis máxima recomendada es de 40 mg cada 4 semanas (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Signifor LAR no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh), (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Pacientes pediátricos

No se recomienda el uso de Signifor LAR en pacientes pediátricos con acromegalia, pues no hay datos clínicos disponibles en menores de 18 años.

Pacientes geriátricos

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

Forma de administración

Signifor LAR sólo deben administrarlo 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 inyectan inyecciones intramusculares repetidas debe alternarse entre el músculo glúteo derecho y el izquierdo (véase el apartado INSTRUCCIONES DE USO).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Metabolismo de la glucosa

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

El desarrollo de la hiperglucemia parece guardar relación con la menor secreción de insulina y de las hormonas incretinas (como el péptido 1 glucagonoide [GLP-1] y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa [GIP]) (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). En los pacientes con acromegalia que desarrollaron hiperglucemia el trastorno pareció responder a la terapia antidiabética. Los casos en que debió reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento con pasireotida debido a hiperglucemia fueron infrecuentes en los estudios clínicos con este fármaco.

Antes de iniciar un tratamiento con pasireotida se ha de evaluar el estado glucémico del paciente (glucosa plasmática en ayunas [GPA]/hemoglobina Ale [HbA1c]). La supervisión 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 interrumpir el tratamiento se ha de efectuar un control glucémico (por ejemplo, la FPG o la HbA1c) según la práctica clínica.

Si un paciente tratado con Signifor LAR desarrolla una 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.

Los pacientes con control deficiente de la glucemia (definido por cifras de la HbA1c >8% mientras reciben tratamiento antidiabético) pueden ser más propensos a padecer hiperglucemia grave y las complicaciones conexas (tales como una cetoacidosis). En los pacientes con control deficiente de la glucemia se debe intensificar el tratamiento y la vigilancia de la diabetes antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR y durante el mismo.

Acontecimientos cardiovasculares

Se ha notificado la aparición de bradicardia con el uso de la 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 que sea necesario proceder a ajustes la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o las sustancias que regulan el equilibrio electrolítico.

En dos estudios con voluntarios sanos se ha visto que la pasireotida por vía subcutánea prolonga el intervalo QT del electrocardiograma (ECG). El análisis adicional de todos los datos relativos al intervalo QT de dichos estudios, indicativo de la restitución cuantitativa electrocardiográfica entre un latido y el siguiente, puso en evidencia que la pasireotida no altera la repolarización cardíaca a la manera en que lo hacen los fármacos que prolongan el intervalo QT, a los que se ha asociado con proarritmia (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Los ensayos de la fase III en pacientes con acromegalia no identificaron ninguna diferencia clínicamente significativa en acontecimientos de prolongación del intervalo QT entre Signifor LAR y los análogos de la 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 taquicardia ventricular en entorchado.

La pasireotida debe utilizarse con precaución en pacientes que corren 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 conocidas por conducir a una prolongación del intervalo QT;
- 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 QT 21 días después del inicio de la terapia y cada vez que esté clínicamente indicado. La hipopotasemia o la hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Signifor LAR y descartarse 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 unos cuantos casos de elevaciones simultáneas de la ALAT (alanina-aminotransferasa) de más del triple del LSN (límite superior del

intervalo normal de valores) y de la bilimibina de más del doble del LSN (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Se recomienda controlar la función hepática antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR, después de dos a tres semanas de tratamiento y, luego, mensualmente durante tres meses. Posteriormente, dicha función debe supervisarse cuando se considere clínicamente adecuado.

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 que sugieran 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 alzas de la bilimibina 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 las anomalías en las pruebas de la función hepática se deben presuntamente a la terapia con Signifor LAR.

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 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 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 esa razón, los pacientes con acromegalia podrían presentar insuficiencia de una o más de las 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 GH/IGF-1. Así pues, se debe vigilar la función de la hipófisis (tirotrópica [TSH]/tiroxina no unida a proteína [T4 libre], corticotropina [ACTH]) antes de comenzar el tratamiento con Signifor LAR y de forma periódica durante el mismo, cuando proceda clínicamente.

Hipocortisolismo

El tratamiento con Signifor LAR puede conducir a la inhibición de la secreción de ACTH (corticotropina). En estudios clínicos con pasireotida en

pacientes con acromegalia se han notificado casos infrecuentes de 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, 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 LAR.

Interacciones farmacológicas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

La evaluación toxicológica se basó en 491 pacientes con acromegalia que recibieron pasireotida (419 recibieron Signifor LAR y 72 recibieron Signifor s.c.) en estudios de las fases I, II y III. El perfil toxicológico de Signifor LAR es acorde con la clase de análogos de la somatostatina, excepto por el mayor grado y frecuencia de hiperglucemia que se observa con Signifor LAR.

Estudio C2305

En el Estudio C2305, 358 pacientes —entre los cuales unos no habían recibido previamente tratamiento médico y contaban en su haber con una intervención quirúrgica, mientras que otros no eran candidatos clínicos a la cirugía (definidos como «pacientes sin tratamiento previo») fueron autorizados para recibir Signifor LAR (dosis inicial de 40 mg con posibilidad de ajuste al alza hasta 60 mg) o bien Sandostatin LAR (dosis inicial de 20 mg con posibilidad de ajuste al alza hasta 30 mg) con doble enmascaramiento. Las características demográficas iniciales estaban bien equilibradas entre los grupos terapéuticos. La media de la edad era de 45,4 años, con iguales proporciones de varones y mujeres. El 60,3% eran de raza blanca. La media de la duración de exposición al Signifor LAR en las fases principal y de ampliación fue de 75 semanas (N=178).

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los grupos que recibieron Signifor LAR y Sandostatin LAR en las fases principal y de ampliación fueron diarrea (el 33,1% y el 40,6%), colelitiasis (el 30,9% y el 36,7%), hiperglucemia (el 28,1% y el 7,2%) y diabetes mellitus (el 19,7% y el 3,9%). Las reacciones adversas de grados 3 o 4 de los Criterios Frecuentes de Toxicidad notificados en más del 2% de los pacientes en los grupos que recibieron Signifor LAR y Sandostatin LAR fueron: diabetes mellitus (el 4,5 y el 0%), diarrea (el 0,6 y el 2,8%) e hiperglucemia (el 2,2% y el 0,6%).

Las reacciones adversas notificadas en los pacientes que pasaron a formar

parte del otro grupo terapéutico (grupos cruzados) en el estudio de la fase III fueron similares a las notificadas en las fases principal y de ampliación.

Estudio C2402

En el Estudio C2402, 198 pacientes que no alcanzaron un control bioquímico (GH $\geq 2,5$ pg/1 e IGF-1 normalizado) con una terapia a base de análogos de la somatostatina (ASS) de primera generación (definidos como «pacientes inadecuadamente controlados») fueron aleatorizados para recibir 40 mg de Signifor LAR, 60 mg de Signifor LAR (ambos con doble enmascaramiento) o integrados en el grupo que recibió el fármaco activo de referencia (para continuar con su anterior tratamiento: Sandostatin LAR o lanreotida ATG sin enmascaramiento). Las características demográficas iniciales estaban bien equilibradas entre los tres grupos terapéuticos. La media de la edad era de 45 años, con aproximadamente iguales proporciones de varones y mujeres. La mayoría de los pacientes en todos los grupos eran de raza blanca. La duración media de exposición en la fase principal del Estudio C2402 fue de 24 semanas en todos los grupos terapéuticos.

Las reacciones adversas más frecuentes que se observaron con Signifor LAR 40 mg, 60 mg y con el fármaco activo de referencia en la fase principal de 24 semanas del Estudio C2402 fueron: hiperglucemia (el 33,3%, el 29,0% y el 6,1%), diabetes mellitus (el 19,0%, el 25,8% y el 4,5%) y diarrea (el 11,1%, el 19,4% y el 1,5%). Las reacciones adversas de grados 3 o 4 de los Criterios Frecuentes de Toxicidad notificados en más del 2% de los pacientes con Signifor LAR 40 mg, 60 mg y con el fármaco activo de referencia fueron: hiperglucemia (11,1%, el 8,1% y el 0%), diabetes mellitus (el 0%, el 3,2% y el 0%) y dolor abdominal (el 1,6%, el 0% y el 0%).

La Tabla 1 presenta reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron tratamiento durante al menos 26 meses en las fases principal y de ampliación del Estudio C2305 de la fase III y durante 24 semanas en la fase principal del Estudio C2402 de la fase III, que el investigador consideró presuntamente relacionadas con el fármaco del estudio y con una frecuencia superior al 5% en cualquiera de los grupos terapéuticos que recibieron Signifor de los dos estudios, así como otras reacciones adversas dignas de mención que ocurrieron en los dos estudios de la fase III con una frecuencia igual o menor del 5%. Se incluyeron los pacientes que habían abandonado el tratamiento con anterioridad.

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 están clasificadas por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia son las siguientes: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($> 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 1 Reacciones adversas en las fases principal y de ampliación del Estudio C2305 de la fase III en pacientes sin tratamiento previo y en el Estudio C2402 de la fase III en pacientes acromegálicos inadecuadamente controlados, con una frecuencia de al menos el 5% en cualquiera de los

grupos terapéuticos que recibían Signifor LAR de cualquiera de los estudios, así como otras reacciones adversas dignas de mención que ocurrieron en los dos estudios de la fase III con una frecuencia igual o menor del 5%

Reacciones adversas	C2305, fases principal y de ampliación (duración media de exposición 75 semanas) Pacientes sin tratamiento previo	C2402, fase principal (duración media de exposición 24 semanas) Pacientes inadecuadamente controlados		Categoría de frecuencia
	Signifor LAR 40 mg "n (%) /V=178	Signifor LAR 40 mg n (%) N=63	Signifor LAR 60 mg n (%) J\=62	

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Anemia	4 (2,2)	2 (3,2)	0 (0,0)	Frecuentes
--------	---------	---------	---------	------------

Trastornos endocrinos

Insuficiencia suprarrenal	2 (1,1)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuentes
---------------------------	---------	---------	---------	------------

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Hiperglucemia	50 (28,1)	21 (33,3)	18 (29,0)	Muy frecuentes
Diabetes mellitus	35 (19,7)	12 (19,0)	16 (25,8)	Muy frecuentes
D b mellitus	11 (6,2)	0 (0,0)	2 (3,2)	Frecuentes

Alteración de la tolerancia a la glucosa	3 (1,7)	1 (1,6)	3 (4,8)	Frecuentes
--	---------	---------	---------	------------

Trastornos del sistema nervioso

Mareo	12 (6,7)	4 (6,3)	1 (1,6)	Frecuentes
Cefalea	9 (5,1)	1 (1,6)	1 (1,6)	Frecuentes

Trastornos cardíacos

B d ardía	16 (9,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuentes
Tolongación del	4 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuentes

Trastornos gastrointestinales

Diarrea	59 (33,1)	7 (11,1)	12 (19,4)	Muy frecuentes
---------	-----------	----------	-----------	----------------

Dbit:Unan	Dolor abdominal	23 (12,9)	4 (6,3)	3 (4,8)	Muy frecuentes
		17 (9,6)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuentes
	Náuseas	15 (8,4)	1 (1,6)	2 (3,2)	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares					
	Colelitiasis	55 (30,9)	6 (9,5)	7 (11,3)	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
	Alopecia	28 (15,7)	1 (1,6)	4 (6,5)	Muy frecuentes
Trastornos generales y en el sitio de la administración					
	Reacción en el sitio de la inyección	14 (7,9)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuentes
Pruebas complementarias					
	Aumento de la creatina-fosfocinasa sanguínea	17 (9,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuentes
	Aumento de la glucosa sanguínea	15 (8,4)	3 (4,8)	4 (6,5)	Frecuentes
	Aumento de la alanina-aminotransferasa	10 (5,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuentes
	Aumento de la glucohemoglobina	10 (5,6)	0 (0,0)	2 (3,2)	Frecuentes
	Aumento de la amilasa sanguínea	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuentes

* Para mejorar la eficacia se permitió un aumento de la dosis hasta 60 mg de Signifor LAR si no se alcanzaba una GH media $\geq 2,5$ pg/I o un IGF-1 »LSN (relacionados con la edad y el sexo biológico) al cabo de tres y seis meses de tratamiento.

** La bradicardia sinusal incluye los términos preferentes «bradicardia» y «bradicardia sinusal».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del metabolismo de la glucosa

Una concentración elevada de la glucosa en ayunas fue la anomalía de laboratorio de grados 3 o 4 de los Criterios Frecuentes de Toxicidad que se notificó con mayor frecuencia en el Estudio C2305 de la fase III.

En las fases principal y de ampliación de dicho estudio, se notificaron concentraciones elevadas de glucosa de grados 3 o 4 de los Criterios Frecuentes de Toxicidad en el 9,7% y el 0,6% y de grado 4 en el 0,6% y el 0% de los pacientes tratados, respectivamente, con Signifor LAR y Sandostatin LAR. En el Estudio C2305, el aumento absoluto de la media en la GPA y la HbA1c fue similar en todos los pacientes tratados con Signifor LAR, con independencia de sus valores iniciales.

Las concentraciones medias de GPA y HbA1c alcanzaron su máximo a lo largo de los tres primeros meses de tratamiento con Signifor LAR. En las fases principal y de ampliación del Estudio C2305, las reacciones adversas típicas de diabetes mellitus e hiperglicemia dieron lugar a que 3 pacientes (el 1,7%) frente a 2 pacientes (el 1,1%) abandonasen el estudio, y a que 2 pacientes (el 1,1%) frente a 0 pacientes abandonasen el estudio en los grupos que recibieron, respectivamente, Signifor LAR y Sandostatin LAR. Las elevaciones de la glucosa plasmática en ayunas y de la HbA1c que se observaron con el tratamiento a base de Signifor LAR fueron reversibles tras la interrupción de dicho tratamiento, como lo demuestra la rápida disminución de las concentraciones de GPA y HbA1c en los pacientes que cambiaron de tratamiento (cruce de grupos) y sustituyeron el Signifor LAR por el Sandostatin LAR en la fase de ampliación del Estudio C2305. La GPA y la HbA1c se estabilizaron en concentraciones comparables a las que se habían observado en los pacientes tratados con Sandostatin LAR durante la fase principal del estudio.

En el Estudio C2402 se notificaron concentraciones elevadas de glucosa en ayunas de grado 3 de los Criterios Frecuentes de Toxicidad en el 14,3% y el 17,7% de los pacientes de los grupos que tomaban, respectivamente, 40 y 60 mg de Signifor LAR, y en ninguno de los pacientes del grupo que recibió el fármaco activo de referencia. Las reacciones adversas relacionadas con hiperglucemia provocaron el abandono del estudio de 6 pacientes (el 4,6%) en el grupo que recibió Signifor LAR (2 pacientes [el 1,5%] con la dosis de 40 mg y 4 pacientes [el 3,1%] con la dosis de 60 mg).

Se recomienda la supervisión de la glucemia en los pacientes tratados con Signifor LAR
(véase el apartado **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 inadecuadamente controlados en comparación con los pacientes que no habían recibido tratamiento previo.

Reacciones en el sitio de la inyección

En los estudios de la fase III, los acontecimientos adversos relacionados con reacciones en el sitio de la inyección (a saber, dolor o malestar en el sitio de la inyección) fueron todos de grados 1 o 2 en intensidad y comparables entre los pacientes que recibieron Signifor LAR y Sandostatin LAR. La mayor incidencia de tales acontecimientos se observó durante los 3 primeros meses de tratamiento. Los acontecimientos adversos relacionados con reacciones en el sitio de la inyección fueron menos frecuentes en los pacientes inadecuadamente controlados en comparación con los pacientes que no habían recibido 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. Ninguno de los pacientes presentó un valor QTcF >500 ms. 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.

Enzimas hepáticas

Se han notificado elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas con el uso de análogos de la somatostatina y dichas elevaciones también se observaron en sujetos sanos y en pacientes que recibieron la pasireotida en los estudios clínicos. Las elevaciones fueron casi siempre asintomáticas, de grado leve, y reversibles con el tratamiento continuado. Con la formulación por vía subcutánea se han observado unos cuantos 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 con acromegalia 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 del tratamiento

con Signifor LAR y durante el transcurso del mismo, según proceda clínicamente (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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. 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

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

- un sustrato, un inhibidor o un inductor del CYP450 (citocromo P450);
- un sustrato del transportador de salida BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama), ni del transportador de entrada OCT1 (transportador de cationes orgánicos 1), ni de los miembros 1B1, 1B3 o 2B1 de la familia de transportadores de entrada OATP (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos);
- un inhibidor de la UGT1A1 (uridina-difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1), de los transportadores de entrada OATP u OATP3, OATP 1B1 o 1B3 y OCT1 u OCT2, ni de los transportadores de salida P-gp, BCRP, MRP2 (proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos) o BSEP (bomba de expulsión de sales biliares).

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

La influencia de un inhibidor de la P-gp sobre la farmacocinética de la pasireotida administrada como Signifor en inyección s.c. se ha estudiado en un ensayo de interacción farmacológica con la coadministración de verapamilo en voluntarios sanos. No se observó ningún cambio en el porcentaje o la importancia de la disponibilidad de la pasireotida.

Hay que ser precavidos a la hora de administrar Signifor LAR con antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Interacciones previstas que pueden provocar efectos sobre otros fármacos

Los escasos datos publicados al respecto indican que los análogos de la somatostatina pueden ejercer efectos indirectos sobre la disminución de la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las enzimas del CYP450, y ello a través de la inhibición 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. Hay que ser precavidos cuando se administre pasireotida junto 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 la 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 simultánea con bromocriptina puede aumentar la disponibilidad de dicho fármaco. Los datos disponibles no permiten excluir la posibilidad de que la pasireotida ejerza tal efecto.

MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios con pasireotida administrada por vía subcutánea en animales han revelado efectos tóxicos en la reproducción (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce el riesgo potencial existente para el ser humano. Signifor LAR debe usarse durante el embarazo únicamente si el beneficio esperado justifica el riesgo para el feto.

Parto (período de dilatación y período expulsivo)

No se dispone de datos en el ser humano. Los estudios en ratas con pasireotida administrada por vía subcutánea no indican efectos sobre el parto (ni en el período de dilatación ni en el expulsivo) (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Lactancia

No se sabe si la pasireotida pasa a la leche materna del ser humano. Los datos obtenidos en ratas con pasireotida administrada por vía subcutánea revelan que la pasireotida se elimina en la leche (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Las madres que dan el pecho a sus bebés no deben utilizar Signifor LAR, pues no es posible descartar que existan riesgos para el lactante.

Fecundidad

Se desconoce si la pasireotida afecta a la fecundidad del ser humano. Los estudios en ratas con pasireotida administrada por vía subcutánea indican efectos sobre las funciones reproductoras de las hembras (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

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.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

La pasireotida es un ciclohexapéptido novedoso, 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 el ser humano, a saber: hssti, hSSt2, hSSt3, hsst y hsst5. 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 2). La pasireotida se fija con gran afinidad a cuatro de los cinco receptores hsst.

Tabla 2 **Afinidad de unión de la somatostatina (SRIF-14), la pasireotida, la octreotida y la lanreotida a los cinco subtipos de receptores humanos de la somatostatina (hsst1-5)**

Compuesto	hsSt1	hsSt2	hsSt3	hsst<	hssts
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
n	80			n40	17+5

Los datos se expresan como la media + EEM" e los valores de mol/I. ICs9expresad23e

Farmacodinamia

Los receptores de la somatostatina se expresan en muchos tejidos, especialmente en los tumores neuroendocrinos que secretan hormonas en cantidades excesivas, como la hormona de crecimiento (somatotropina) en la acromegalia. La pasireotida, debido a su amplitud de unión a los receptores de la somatostatina, tiene el potencial para estimular los receptores de los subtipos sstr2 y ssJs, de gran importantes para la inhibición de la secreción de GH y IGF-1 y, por lo tanto, para ser más eficaz en el tratamiento de los pacientes acromegálicos que otros análogos de la somatostatina. En células primarias hipofisarias secretoras de GH de ratón *in vitro*, la pasireotida fue 3 veces más potente que la octreotida a la hora de reducir la secreción de GH inducida por la somatocristina (GHRH).

Los estudios *in vivo* mostraron un potente efecto inhibidor de la pasireotida sobre la GH y el IGF-1. Además, el efecto inhibidor de la octreotida sobre el IGF-1 *in vivo* fue transitorio, mientras que el efecto inhibidor de la pasireotida sobre el IGF-1 exhibió menos taquifilaxis.

Metabolismo de la glucosa

En un estudio aleatorizado y con doble enmascaramiento de mecanismo de acción, llevado a cabo en voluntarios sanos, el desarrollo de hiperglucemia con la pasireotida administrada como Signifor por vía subcutánea en dosis de 600 y 900 pg dos veces al día se relacionó con disminuciones significativas de la secreción de insulina, así como de hormonas incretinas (a saber, el péptido 1 glucagonoide [GLP-1] y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa [GIP]). La pasireotida no afectó la sensibilidad a la insulina. En otro estudio aleatorizado que se realizó en voluntarios sanos, los efectos de la pasireotida sobre la glucosa sanguínea se investigaron mediante comparación entre la administración de 600 pg dos veces al día Signifor s.c. por sí solo y con la coadministración de un fármaco antihiperglucémico (metformina, nateglinida, vildagliptina o liraglutida; no se estudió la insulina) durante un período de siete días. La terapia basada en incretinas (agonistas del GLP-1 e inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-IV [DDP-IV]) fue muy eficaz a la hora de tratar la hiperglucemia asociada con la pasireotida en voluntarios sanos.

Electrofisiología cardíaca

El efecto de la pasireotida (administrada como Signifor por vía subcutánea) sobre el intervalo QT se evaluó en dos rigurosos estudios comparativos con grupos cruzados. En el primero de dichos estudios, en el que se investigó la dosis de 1.950 pg administrada d.v.d., la variación media máxima del QTcF (restada del placebo) con respecto al inicio (ófiQTcF) fue de 17,5 ms (IC del 90%: 15,53; 19,38). En el segundo estudio, en el que se investigó las dosis de 600 y 1.950 qg administradas d.v.d., la variación media máxima del QTcF (restada del placebo) con respecto al inicio (óAQcF) fue de 13,19 ms (IC del 90%: 11,38; 15,01) y 16,12 ms (IC del 90%: 14,30; 17,95 ms),

respectivamente. En ambos estudios la variación media máxima (restada del placebo) desde el inicio tuvo lugar 2 horas después de la dosis. Ambas dosis de Signifor redujeron la frecuencia cardíaca; la diferencia máxima con respecto al placebo se observó al cabo de 1 hora con la dosis de 600 pg de pasireotida administrada d.v.d. (-10,39 latidos por minuto) y a las 0,5 horas con la dosis de 1.950 pg de pasireotida administrada d.v.d. (-14,91 latidos por minuto). No se observaron episodios de taquicardia ventricular en entorchado.

Las concentraciones máximas previstas con la dosis máxima de Signifor LAR, 60 mg, en pacientes con acromegalia y una función hepática normal, y con 40 mg en pacientes con acromegalia e insuficiencia hepática moderada, de 25,8 ng/ml y 28,8 ng/ml, respectivamente, son similares a la concentración máxima observada (24,3 mg/ml) con 600 qg de Signifor s.c. dos veces al día y menores que la concentración máxima observada (80,6 ng/ml) con la dosis 1950 pg dos veces al día.

El aumento del intervalo QT con la administración de pasireotida no está mediado por un efecto sobre el canal de potasio hERG. La restitución cardíaca, que es la capacidad del corazón para recuperarse de cada latido precedente, se midió en los electrocardiogramas continuos de 24 horas para determinar el efecto de la pasireotida sobre la vulnerabilidad arrítmica. La pasireotida mejoró significativamente todos los parámetros de la restitución cardíaca en presencia de una prolongación del intervalo QT, lo cual indica que la prolongación del QT mediada por la pasireotida podría no estar asociada con un aumento del riesgo proarrítmico. Además, el análisis morfológico cuantitativo de la onda T no mostró cambios indicativos de heterogeneidad espacial alterada de la repolarización cardíaca durante el tratamiento con la pasireotida.

Farmacocinética

Absorción

La biodisponibilidad relativa de la pasireotida administrada como Signifor LAR sobre la pasireotida administrada como Signifor s.c. es completa. Según los datos de biodisponibilidad absoluta 100% con la pasireotida s.c. procedentes de estudios preclínicos en ratas y monos, se prevé que la biodisponibilidad absoluta de la pasireotida administrada como Signifor LAR sea completa en el ser humano.

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

Distribución

En los voluntarios sanos, la pasireotida administrada como Signifor LAR se distribuye ampliamente con un gran volumen de distribución aparente ($V_{HF} > 100$ 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 (el 91%). La unión a proteínas plasmáticas es moderada (el 88%)

e independiente de la concentración.

La pasireotida tiene una reducida capacidad de penetración pasiva y probablemente sea un sustrato de la P-gp, aunque cabe esperar que la P-gp ejerza un efecto exiguo sobre la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación de la pasireotida (ADME). En concentraciones de dosis terapéuticas no se espera que la pasireotida sea 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 tampoco 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) en el ser humano realizado con pasireotida administrada como Signifor s.c. en una dosis única de 600 pg, el 55,9 ± 6,63% de la dosis radiactiva se recuperó durante los primeros 10 días después de la administración: el 48,3 ± 8,16% en las heces y el 7,63 ± 2,03% en la orina.

La depuración aparente (CL/F) de la pasireotida administrada como Signifor LAR a voluntarios sanos se sitúa en promedio entre 4,5 y 8,5 l/h.

Estado estacionario farmacocinético

El estado estacionario farmacocinético de la pasireotida administrada 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 40 a 60 mg cada 4 semanas en pacientes con acromegalia.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

La edad no es una covariable significativa en el análisis farmacocinético poblacional de los pacientes con acromegalia.

Los escasos datos disponibles en pacientes con acromegalia de más de 65 años de edad no sugieren 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. La función renal (depuración de la creatinina y velocidad de filtración glomerular estimada) no es una covariable en el análisis farmacocinético poblacional. Por ello, no cabe esperar que la función renal afecte de forma significativa las concentraciones circulantes de pasireotida.

Pacientes con disfunción hepática

En un estudio clínico con una dosis única subcutánea de pasireotida administrada como Signifor s.c. en pacientes con disfunción hepática, aquellos con una disfunción hepática moderada y grave (clases B y C de Child-Pugh) exhibieron exposiciones significativamente mayores que los sujetos con una función hepática normal. Se observó que en los grupos con disfunción hepática moderada o grave el AUC aumentó un 60% y un 79%, la C_{yax} 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 farmacocinéticos poblacionales de la pasireotida administrada como Signifor LAR sugieren que la raza, el sexo biológico y el peso corporal no ejercen una influencia relevante sobre los parámetros farmacocinéticos. No es necesario proceder a ajustes de la dosis basados en los datos demográficos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Pacientes sin tratamiento previo, Estudio C2305

Se realizó un estudio aleatorizado, con enmascaramiento, multicéntrico, de fase III, para evaluar la seguridad y la eficacia de Signifor LAR frente a Sandostatin LAR en pacientes acromegálicos sin tratamiento previo. Se aleatorizó y trató a un total de 358 pacientes. Se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 1:1 y se los integró en uno de dos grupos terapéuticos, de acuerdo con los dos estratos siguientes: 1) pacientes con una o más cirugías hipofisarias en su haber, pero sin ningún tratamiento médico previo o 2) pacientes *de novo* que presentaban un adenoma hipofisario detectable mediante resonancia magnética (RM), los cuales rechazaban la cirugía hipofisaria o en los que el tratamiento quirúrgico estaba contraindicado.

Los dos grupos terapéuticos estaban bien equilibrados en cuanto a las características demográficas y patológicas iniciales. El 59,7 y el 56% de

los pacientes en los grupos terapéuticos que recibieron, respectivamente, Signifor LAR y Sandostatin LAR no habían sido sometidos a ninguna cirugía hipofisaria anterior (su enfermedad era *de novo*). La media de la edad de los pacientes fue de aproximadamente 45 años. Las mujeres constituían el 52% de los pacientes en ambos grupos terapéuticos; el 59,7% de los pacientes en el grupo del Signifor LAR y el 61,0% de los pacientes en el grupo del Sandostatin LAR eran de raza blanca.

La dosis inicial fue de 40 mg en el grupo de Signifor LAR y de 20 mg en el de Sandostatin LAR. Por cuestiones de eficacia se permitieron aumentos de la dosis a discreción de los investigadores al cabo de tres y seis meses de tratamiento si los valores bioquímicos mostraban una GH media de $\geq 2,5$ pg/l o un IGF-1 $>$ LSN (relacionados con la edad y el sexo biológico). La dosis máxima permitida fue de 60 mg en el grupo de Signifor LAR y de 30 mg en el de Sandostatin LAR.

Fase principal

La variable principal de la eficacia fue la proporción de pacientes con una reducción de la concentración media de GH hasta $<2,5$ pg/l y la normalización del IGF-1 hasta valores situados dentro del intervalo normal de valores (ambas relacionadas con la edad y el sexo biológico) el duodécimo mes. Esta variable principal de la eficacia se alcanzó con éxito y el porcentaje de pacientes que lograron un control bioquímico fue del 31,3% y del 19,2%, respectivamente, con Signifor LAR y Sandostatin LAR, lo cual es un resultado estadísticamente significativo a favor de Signifor LAR (valor de $p = 0,007$) (Tabla 3).

Tabla 3 **Resultados clave el duodécimo mes (Estudio C2305)**

	Signifor LAR n (%) / \ / --178	Sandostatin LAR n (%) / V --180	Valor de p
GH $<2,5$ pg/I e IGF-1 normalizado	31,3 %	19,2%	p=0,007
GH $<2,5$ pg/I e LSN IGF-1	35,8 %	20,9%	-
IGF-1 normalizado	38,6 %	23,6%	p=0,002
GH $<2,5$ pg/I	48,3 %	51,6%	p=0,536

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

LSN = límite superior del intervalo normal de valores

La proporción de pacientes que alcanzaron pronto el control bioquímico en el estudio (a saber, el tercer mes) fue mayor en el grupo que recibió Signifor LAR que en el de Sandostatin LAR (el 30,1% y el 21,4%,

respectivamente) y se mantuvo en todas las evaluaciones posteriores durante la fase principal.

Entre los pacientes con al menos un aumento de la dosis, el 12,4% de los del grupo terapéutico de Signifor LAR y el 8,9% de los del grupo de Sandostatin LAR alcanzaron el control bioquímico.

Llegado el 12º mes, la reducción en el volumen tumoral fue comparable entre los grupos terapéuticos y en los pacientes con y sin cirugía hipofisaria anterior. La proporción de pacientes con una reducción del volumen tumoral por encima del 20% el duodécimo mes fue del 80,8% con Signifor LAR y del 77,4% con Sandostatin LAR.

La calidad de la vida relacionada con la salud determinada mediante el cuestionario AcroQoL se evaluó al inicio y el 12º mes. Llegado dicho mes, se observaron mejoras estadísticamente significativas en las puntuaciones de la función física y la función psicológica, así como en las puntuaciones globales del cuestionario AcroQoL, y ello tanto en el grupo de Signifor LAR como en el de Sandostatin LAR. La media de las mejoras desde el inicio fue mayor con Signifor LAR que con Sandostatin LAR, pero la diferencia en los cambios desde el inicio hasta el duodécimo mes entre los grupos terapéuticos no fueron estadísticamente significativas. Además, el «signo del anillo» (dificultad o imposibilidad de ponérselo, debido al aumento del tamaño del dedo) y cinco síntomas de la acromegalia (a saber, cefalea, cansancio, transpiración, parestesias y osteoartralgia) se puntuaron en una escala de 0 (ningún síntoma) a 4 (síntomatología intensa), cada mes en ambos tiempos. El mes 12º se observaron reducciones en las puntuaciones del «signo del anillo» y de la intensidad de los cinco síntomas en ambos grupos terapéuticos en comparación con el inicio, sin que hubiese diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Fase de ampliación

Al final de la fase principal, los pacientes que habían alcanzado el control bioquímico u obtenido un beneficio del tratamiento según la evaluación del investigador, podrían continuar recibiendo tratamiento en la fase de ampliación con la medicación del estudio a la que inicialmente habían sido asignados de forma aleatoria.

Durante la fase de ampliación, 74 pacientes continuaron recibiendo Signifor LAR y 46 pacientes continuaron con el tratamiento a base de Sandostatin LAR. Llegado el mes 25, el 48,6% de los pacientes (36/74) del grupo terapéutico de Signifor LAR y 45,7% (21/46) del grupo terapéutico de Sandostatin LAR alcanzaron el control bioquímico. En ese mismo tiempo, el 70,3% y el 80,4% de los pacientes del grupo terapéutico de Signifor LAR y del grupo terapéutico de Sandostatin LAR, respectivamente, presentaron valores medios de la GH $<2,5$ pg/1 y el 51,4% y el 47,8% de los pacientes alcanzaron, respectivamente, una normalización del IGF-1. El porcentaje de pacientes que alcanzaron el control bioquímico, incluidos aquellos con valores del IGF-1 $<LIN$ fue del 60,8% (45/74) en el grupo terapéutico de Signifor LAR y del 52,2% (24/46) en el grupo terapéutico de Sandostatin LAR.

Durante la fase de ampliación, el volumen tumoral siguió decreciendo y las mejoras en los signos y síntomas de la acromegalia siguieron siendo comparables entre ambos grupos terapéuticos. Las puntuaciones del cuestionario AcroQoL siguieron siendo numéricamente superiores en el grupo de Signifor LAR que en el de Sandostatin LAR a lo largo de la fase de ampliación.

Pacientes inadecuadamente controlados

Estudio C2402

El Estudio C2402 fue un ensayo con tres grupos, grupos paralelos, aleatorizado y multicéntrico de fase III, con doble enmascaramiento 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 $>2,5$ pg/1 y un IGF-1, ajustado al sexo biológico y a la edad, $>1,3$ x límite superior del intervalo normal de valores (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. Las características demográficas y patológicas iniciales estaban equilibradas entre los grupos terapéuticos, con una media de edad de unos 45 años, una proporción aproximadamente igual de varones y mujeres y una mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de aproximadamente 4 años. 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 la somatostatina. Dos tercios de todos los pacientes habían sido sometidos a cirugía anterior. La media inicial de la GH fue de 17,6 pg/1, 12,1 pg/1 y 9,5 pg/1 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 alcanzasen el control bioquímico (definido como concentraciones medias de GH $<2,5$ pg/1 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 $p = 0,006$) 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 4).

Tabla 4		Resultados clave la semana 24 (Estudio C2402)	
		Signifor LAR 40 mg LAR 60 x=as referencia n (%), valor de p	Signifor Fármaco activo = g /V'65 /V=68
GH <2,5 pg/I e IGF-1 normalizada p=0,0006 „		13 (20,0%),	n (%), valor de p n (°/») 10 (15,4%), 0 (0%) jg<0,0001

Normalización del IGF-1	16 (24,6%), p<0,0001	17 (26,2%), jg<0,00010 (0%)
-------------------------	----------------------	--------------------------------

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

La proporción de pacientes con una reducción o ausencia de cambios en el 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. 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%).

puntuaciones. Sin embargo, la diferencia en los cambios desde el inicio hasta la semana 24 entre los grupos terapéuticos no fue estadísticamente significativa.

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.

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 LUN fue del 25,9% en el grupo terapéutico de Signifor LAR y del 0% en el grupo terapéutico de Sandostatin LAR.

Doce meses después del cruce de grupos, los porcentajes de respuesta en lo que respecta a la reducción de la GH ($GH < 2,5 \text{ pg/l}$) fueron del 44,4% y del 23,7% en los pacientes tratados, respectivamente, con Signifor LAR y Sandostatin LAR; los porcentajes de respuesta en lo que respecta al IGF-1 fueron, respectivamente, del 27,2 y del 5,3%. Las concentraciones medias de GH disminuyeron pronunciadamente en los pacientes que cambiaron de grupo para tomar Signifor LAR, mientras que las concentraciones medias de GH aumentaron a lo largo del tiempo en los pacientes que cambiaron de grupo para tomar Sandostatin LAR. Las concentraciones medias de IGF-1 disminuyeron a lo largo del tiempo en los pacientes que cambiaron de grupo para tomar Signifor LAR, mientras que las concentraciones medias de IGF-1 permanecieron elevadas en los pacientes que cambiaron de grupo para tomar 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 tomar Signifor LAR (−24,7%) que en los pacientes que cambiaron para tomar Sandostatin LAR (− 17,9%).

En ambos cambios terapéuticos se observaron mejoras, con respecto al inicio del cruce, en las puntuaciones de la intensidad de los síntomas acromegálicos.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los estudios preclínicos de toxicidad con pasireotida por vía subcutánea incluyeron estudios de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis múltiples, poder genotóxico y cancerígeno y toxicidad para la función reproductora y el desarrollo. Además, se realizaron estudios de tolerabilidad y de toxicidad tras dosis múltiples con pasireotida LAR por vía intramuscular (i.m.). La mayoría de las alteraciones observadas en los estudios de toxicidad tras dosis múltiples fueron reversibles y atribuibles a la farmacología de la pasireotida. Los efectos en los estudios preclínicos se observaron con exposiciones consideradas similares o superiores a la exposición máxima en el ser humano.

En estudios de seguridad farmacológica (con pasireotida por vía subcutánea), la pasireotida no provocó efectos adversos en las funciones respiratoria o cardiovascular. Con la pasireotida por vía subcutánea se observaron disminuciones de la actividad conductual y general en ratones con la dosis de 12 mg/kg, equivalente aproximadamente a 32 veces la dosis terapéutica máxima recomendada en el ser humano (DTMRH) o a 27 veces la dosis máxima diaria estimada con la pasireotida LAR, basada en la superficie corporal.

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). La pasireotida 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 (DTMRH) con la pasireotida por vía subcutánea o 224 veces mayor que la dosis máxima diaria estimada con la pasireotida LAR, basada en la superficie corporal (mg/m²).

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

En los estudios de desarrollo embrionario fetal en ratas y conejos, la pasireotida por vía subcutánea 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_{0-24 h}) 144 y 40 veces mayores que la DTMRH, respectivamente, con la pasireotida por vía subcutánea o 106 y 29,6 veces mayor que la DTMRH con la pasireotida LAR. En las ratas que recibieron la dosis de 10 mg/kg/día se observó una mayor frecuencia de resorciones tempranas o totales y de extremidades 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 consiguientes variaciones óseas. Con la dosis de 1 mg/kg/día (que es 4,8 veces mayor que la DTMRH con la pasireotida LAR) se observó un peso fetal reducido y el consiguiente retraso en la osificación. La pasireotida no afectó el parto (ni el período de dilatación ni el expulsivo) en las ratas que recibieron hasta 10 mg/kg/día de dicha sustancia (una dosis que es 45 veces mayor que la DTMRH con la pasireotida LAR, basada en la superficie corporal, mg/m²). 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 (GH) con la dosis de 2 mg/kg/día (una dosis que es 10 veces superior a la DTMRH con la pasireotida por vía subcutánea o 9 veces mayor que la dosis máxima diaria estimada con Signifor LAR, basada en la superficie corporal, mg/m²). 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 fecundidad de las ratas machos en dosis de hasta 10 mg/kg/día (una dosis que es 52 veces mayor que la DTMRH con la pasireotida por vía subcutánea o 45 veces mayor que la dosis máxima diaria estimada con Signifor LAR, basada en la superficie corporal, mg/m²). En las ratas hembras, como cabe esperar de la farmacología de la pasireotida, hubo una disminución de la fecundidad con dosis diarias de 0,1 mg/kg/día (cantidad resultante de multiplicar por 0,6 la DTMRH, con la pasireotida por vía subcutánea, o 0,5 veces la dosis máxima diaria estimada con pasireotida LAR, basada en la superficie corporal, en mg/m²), a juzgar por el menor número de cuerpos lúteos y sitios de implantación. Se observaron ciclos anormales o ausencia de ciclos con la dosis de 1 mg/kg/día (5 veces mayor que la DTMRH con la pasireotida por vía subcutánea o 4,5 veces mayor que la dosis máxima diaria estimada con la pasireotida LAR, basada en la superficie corporal, mg/m²).

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.

CONSERVACIÓN

Véase el envase.

Consérvese a una temperatura entre 2 y 8 °C. No debe congelarse.

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

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

INSTRUCCIONES DE USO

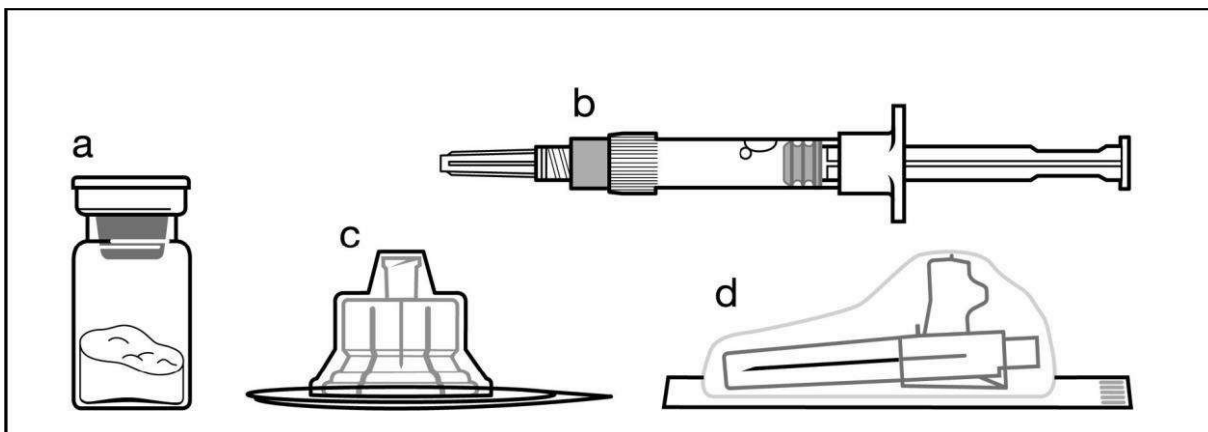
Instrucciones para preparar e inyectar Signifor LAR por vía intramuscular **SÓLO PARA INYECCIÓN INTRAMUSCULAR PROFUNDA**

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 del frigorífico y déjelo reposar a la temperatura ambiente durante un mínimo de 30 minutos antes de la reconstitución, pero sin exceder 24 horas.
- Después de haber añadido la solución diluyente, agite moderadamente el vial con movimientos horizontales 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 producto farmacéutico

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 deben administrarlo profesionales sanitarios con experiencia.

Paso 1

Saque del refrigerador el kit de inyección de Signifor LAR.

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

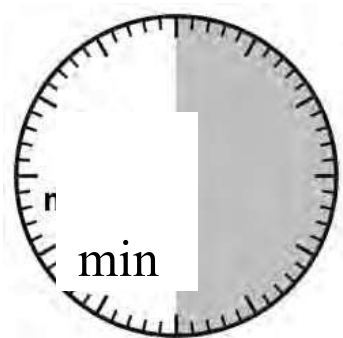
ATENCIÓN: Es fundamental que antes de iniciar el proceso de reconstitución espere que el kit de inyección haya alcanzado la temperatura ambiente. Deje reposar el kit a temperatura ambiente durante un mínimo de 30 minutos antes de la reconstitución, pero sin exceder 24 horas.

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

Nota: El kit de inyección puede refrigerarse de nuevo si es

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 «clic» audible.

necesario. Paso 2



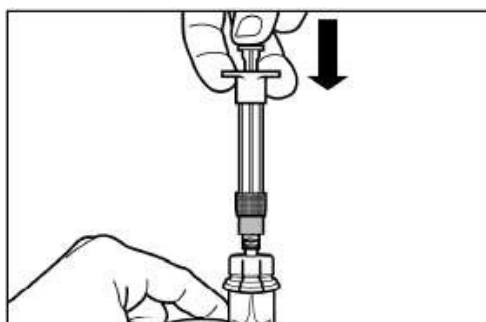
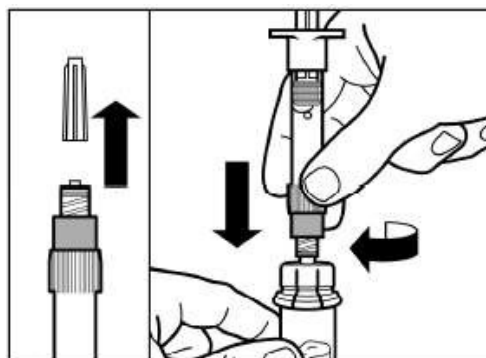
Retire el envase del adaptador del vial tirando hacia arriba con un movimiento vertical.



Paso 3

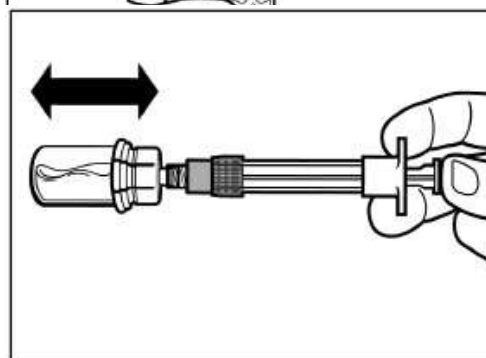
Quite el capuchón de la jeringa precargada con solución diluyente y enrosque la jeringa en el adaptador del vial.

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



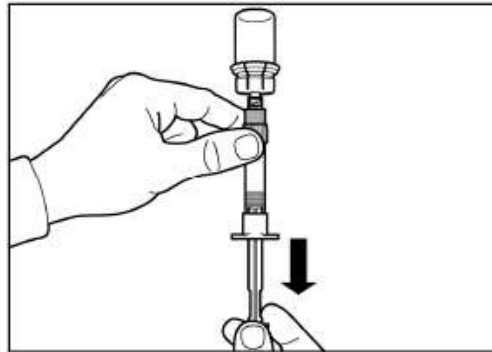
Paso 4

ATENCIÓN: Mantenga el émbolo apretado y agite moderadamente el vial con movimientos horizontales 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.

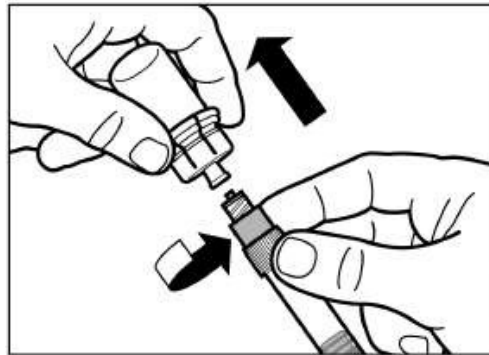


Paso 5

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

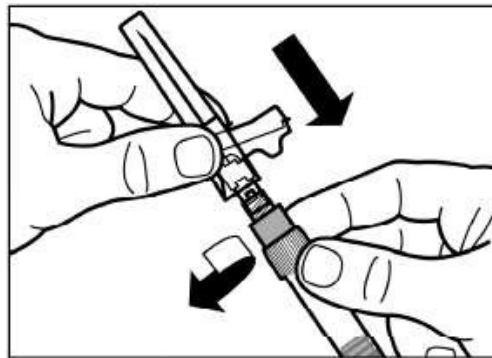


Desenrosque la jeringa del adaptador del vial.



Paso 6

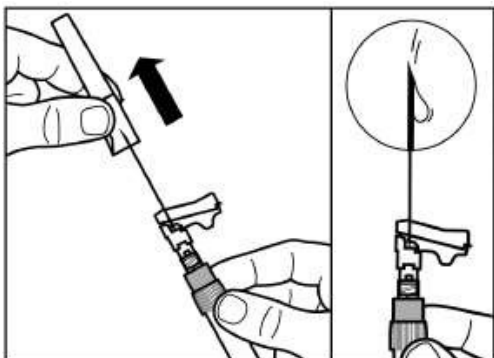
Enrosque la aguja de seguridad en la jeringa.



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 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, reajuste la posición)

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

Paso 8

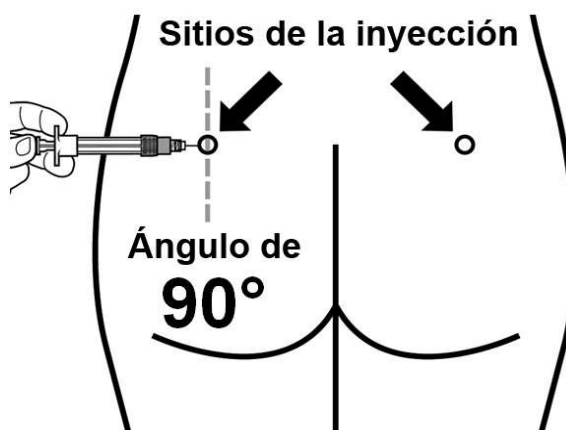
Active la bisagra de seguridad sobre la aguja de una de las dos maneras siguientes:

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

Un «clic» audible confirma que la bisagra de seguridad se ha activado

correctamente.

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



Página 38 de 39

