

Departamento de Registro Farmacéutico

SIGNIFOR[®]

(pasireotida)

0,3 mg, 0,6 mg y 0,9 mg, solución inyectable (ampolla)

Prospecto internacional

Autor del IPL:	Sowjanya Chitturi
Autor de la CDS:	Rajitha Boru
Aprobación por GLC:	3 de diciembre de 2019
Fecha de entrada en vigor:	13 de enero de 2020
N.º de referencia (SLC):	2019-PSB/GLC-1087-s
Versión del documento:	Última

Signifor®

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Solución inyectable

La solución es transparente e incolora.

Sustancia activa

Ampolla

Cada ampolla de un mililitro (1 ml) contiene:

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

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

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

Excipientes

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

INDICACIONES

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

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).

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

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción renal

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

Pacientes con disfunción hepática

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

Pacientes pediátricos

Dada la ausencia de datos clínicos en menores de 18 años, no se recomienda el uso de Signifor en pacientes pediátricos con enfermedad de Cushing.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se tienen escasos datos sobre el uso de Signifor en pacientes mayores de 65 años, pero no hay indicios de que sea necesario ajustar la dosis en tales 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 severa (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 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 glucocorticoesteroides.

Por consiguiente, es necesario vigilar la posible aparición de signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo (tales como debilidad, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión, hiponatremia o hipoglucemia) y pedir a los pacientes que estén atentos a ellos. Si se confirma el hipocortisolismo, podría ser necesario administrar un tratamiento sustitutivo transitorio con glucocorticoides exógenos, reducir la dosis de Signifor o interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Metabolismo de la glucosa

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

La aparición de la hiperglucemia parece guardar relación con la menor secreción de insulina (especialmente en el período posterior a la administración) y de hormonas incretínicas (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. Se ha observado que al iniciar el tratamiento con antidiabéticos, la HbA_{1c} baja a <7% y la GPA baja a <130 mg/dl en el 43% y el 72% de los pacientes con enfermedad de Cushing, respectivamente. Los casos en que debió reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento con pasireotida debido a hiperglucemia fueron infrecuentes.

Antes de iniciar un tratamiento con pasireotida debe evaluarse el estado glucémico (glucosa plasmática en ayunas [GPA]/hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}]). La vigilancia de la GPA/HbA_{1c} durante el tratamiento debe hacerse según las directrices establecidas. El paciente deberá vigilar él mismo su glucemia o someterse a determinaciones de la GPA una vez por semana durante los dos o tres primeros meses de tratamiento y después con la periodicidad que resulte clínicamente apropiada, así como durante las 2-4 semanas posteriores a cualquier

aumento de la dosis. Después de interrumpir definitivamente el tratamiento, se deberá monitorizar la glucemia (p. ej., la GPA o la HbA_{1c}) según la práctica clínica.

Si aparece hiperglucemia en un paciente tratado con Signifor, se recomienda instaurar un tratamiento antidiabético o ajustar dicho tratamiento según las directrices establecidas para el tratamiento de la hiperglucemia. Si la hiperglucemia no logra controlarse pese a la aplicación de medidas farmacológicas adecuadas, se reducirá la dosis de pasireotida (Signifor) o se interrumpirá el tratamiento.

Desde la comercialización de Signifor, se han dado casos de cetoacidosis en pacientes con o sin antecedentes de diabetes tratados con este producto. Algunos de esos casos presentaban factores predisponentes de cetoacidosis, como enfermedad aguda, infección, trastornos pancreáticos (p. ej., neoplasias pancreáticas o cirugía pancreática) y abuso de bebidas alcohólicas. Se debe evaluar la presencia de cetoacidosis en los pacientes con signos y síntomas indicativos de acidosis metabólica severa, con independencia de los antecedentes de diabetes.

En los pacientes con control deficiente de la glucemia (es decir, HbA_{1c} > 8% a pesar del tratamiento antidiabético), se debe intensificar el tratamiento y la vigilancia de la diabetes antes de instaurar el tratamiento con pasireotida y durante el mismo.

Eventos cardiovasculares

Se han descrito casos de bradicardia con el uso de pasireotida (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes que presentan cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia, como por ejemplo: antecedentes de bradicardia clínicamente importante, 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. Podría ser necesario ajustar 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, administrada como Signifor s.c., prolonga el intervalo QT (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). En una evaluación adicional exhaustiva del intervalo QT mediante el método electrocardiográfico cuantitativo de los intervalos QT/TQ de cada latido se comprobó que la pasireotida no altera la repolarización cardíaca del mismo modo en que lo hacen los fármacos arritmógenos que prolongan el intervalo QT (véase «Electrofisiología cardíaca» en el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

En los estudios clínicos efectuados en pacientes con enfermedad de Cushing se observó un QTcF > 500 ms en dos de 201 pacientes. Esos episodios fueron esporádicos y de manifestación aislada sin consecuencias clínicas evidentes. En ninguno de los ensayos clínicos con pasireotida se observaron episodios de taquicardia helicoidal (*torsade de pointes*).

La pasireotida debe utilizarse con precaución en pacientes que tengan un riesgo significativo de presentar prolongación del intervalo QT, como son:

- los diagnosticados de síndrome de QT largo congénito;

- los que padezcan cardiopatías no controladas o importantes como, por ejemplo, el infarto reciente de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva, la angina inestable o la bradicardia clínicamente importante;
- los que tomen antiarrítmicos u otras sustancias conocidas por prolongar el intervalo QT (véase el apartado INTERACCIONES);
- aquellos con hipopotasemia o hipomagnesemia.

Antes de instaurar el tratamiento con Signifor se recomienda realizar un electrocardiograma inicial. Es aconsejable vigilar los efectos sobre el intervalo QTc al comienzo del tratamiento con Signifor y cuando esté indicado clínicamente. La hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Signifor y durante la terapia debe vigilarse los electrolitos de forma periódica.

Pruebas de la función hepática

En los sujetos sanos y los pacientes tratados con pasireotida se observan con frecuencia elevaciones leves y transitorias de las transaminasas. También se han observado unos pocos casos de elevaciones simultáneas de la ALT (alanina-transaminasa) de más del triple del límite superior de la normalidad ($3 \times \text{LSN}$) y de la bilirrubina de más del doble de dicho límite ($2 \times \text{LSN}$) (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Se recomienda analizar los parámetros de función hepática antes de instaurar el tratamiento con Signifor, a las una o dos semanas de su comienzo y después una vez al mes durante tres meses. Posteriormente, dichos parámetros deben analizarse cuando se considere clínicamente adecuado.

En los pacientes en los que aparezcan concentraciones elevadas de transaminasas se deberá realizar una segunda evaluación de la función hepática para confirmar este resultado. Si el resultado se confirma, será necesario efectuar un control frecuente de la función hepática del paciente hasta que las cifras descendan a los niveles previos al tratamiento. Deberá interrumpirse el tratamiento con pasireotida si aparece ictericia u otros signos indicativos de disfunción hepática clínicamente importante; o elevaciones sostenidas de las cifras de AST (aspartato-transaminasa) o de ALT (alanina-transaminasa) de por lo menos $5 \times \text{LSN}$; o elevaciones de las cifras de ALT o de AST superiores a $3 \times \text{LSN}$ acompañadas de alzas de la bilirrubina superiores a $2 \times \text{LSN}$. Una vez interrumpido el tratamiento con pasireotida se mantendrá la vigilancia hasta que se hayan resuelto las alteraciones analíticas. No debe reanudarse el tratamiento si se sospecha que las anomalías en las pruebas de la función hepática se deben a Signifor.

Vesícula biliar y eventos relacionados

La colelitiasis (cálculos biliares) es una reacción adversa conocida al uso prolongado de los análogos de la somatostatina y se ha notificado a menudo en los estudios clínicos con la pasireotida (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Desde la comercialización de Signifor, se han dado casos de colangitis en pacientes tratados con este producto, que casi siempre se notificó como una complicación de los cálculos biliares. Por lo tanto, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de instaurar el tratamiento con Signifor y cada

6 a 12 meses durante el mismo. En los pacientes que reciben Signifor, 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 complicación 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. En consecuencia, cuando proceda clínicamente, deberá analizarse la función hipofisaria (tirotropina [TSH]/tiroxina no unida a proteína [T₄ libre], somatotropina [GH]/factor de crecimiento insulinoide 1 [IGF-1]) antes de comenzar el tratamiento con Signifor y de forma periódica durante el mismo.

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 la ciclosporina para mantener su concentración terapéutica.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

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

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

Las reacciones adversas se produjeron con una frecuencia y severidad comparables en ambos grupos posológicos. Se describieron reacciones adversas de grado 1 y 2 según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos adversos (CTC, versión 3.0) en el 57,4% de los pacientes; de grado 3, en el 35,8% de los pacientes; y de grado 4, en el 2,5%. Por lo general, las reacciones adversas de grado 3 o 4 de los CTC se relacionaban con la hiperglucemia. Las reacciones adversas más frecuentes (de frecuencia $\geq 10\%$) fueron: diarrea, náuseas, dolor abdominal, colelitiasis, hiperglucemia, diabetes *mellitus*, cansancio y aumento de la hemoglobina glucosilada. 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 aleatorizado y en total, que los investigadores consideraron presuntamente relacionadas con el fármaco de estudio y se notificaron con una frecuencia general superior al 5%.

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

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

Tabla 1 Reacciones adversas presuntamente relacionadas con el fármaco, según los investigadores, cuya frecuencia general fue mayor del 5%, y otras reacciones adversas reseñables de frecuencia igual o menor del 5% ocurridas en el estudio de fase III efectuado en enfermos de Cushing

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferente	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)
Trastornos endocrinos				
Insuficiencia suprarrenal	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperglucemia	31 (37,8)	32 (40,0)	63 (38,9)	Muy frecuente
Diabetes <i>mellitus</i>	13 (15,9)	16 (20,0)	29 (17,9)	Muy frecuente
Diabetes <i>mellitus</i> de tipo 2	10 (12,2)	5 (6,3)	15 (9,3)	Frecuente
Apetito disminuido	6 (7,3)	7 (8,8)	13 (8,0)	Frecuente
Alteración de la tolerancia a la glucosa	2 (2,4)	2 (2,5)	4 (2,5)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	5 (6,1)	7 (8,8)	12 (7,4)	Frecuente
Mareo	3 (3,8)	3 (3,8)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos cardíacos				
Bradicardia sinusal	6 (7,3)	1 (1,3)	7 (4,3)	Frecuente
Prolongación del intervalo QT	3 (3,7)	3 (3,8)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos vasculares				

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferente	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)
Hipotensión	2 (2,4)	4 (5,0)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,6)	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	46 (56,1)	43 (53,8)	89 (54,9)	Muy frecuente
Náuseas	33 (40,2)	43 (53,8)	76 (46,9)	Muy frecuente
Dolor abdominal	14 (17,1)	19 (23,8)	33 (20,4)	Muy frecuente
Vómitos	2 (2,4)	8 (10,0)	10 (6,2)	Frecuente
Dolor en la zona superior del abdomen	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos hepato biliares				
Colelitiasis	25 (30,5)	23 (28,8)	48 (29,6)	Muy frecuente
Colecistitis ¹	4 (4,9)	1 (1,3)	5 (3,1)	Frecuente
Colestasis	2 (2,4)	2 (2,5)	4 (2,5)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Reacción en la zona de inyección	10 (12,2)	12 (15,0)	22 (13,6)	Muy frecuente
Fatiga (cansancio)	7 (8,5)	12 (15,0)	19 (11,7)	Muy frecuente
Estudios complementarios				
Aumento de la hemoglobina glucosilada	10 (12,2)	7 (8,8)	17 (10,5)	Muy frecuente
Aumento de las transaminasas ²	13 (15,8)	8 (10,0)	21 (13,0)	Muy frecuente
Aumento de la alanina-aminotransferasa	9 (11,0)	5 (6,3)	14 (8,6)	Frecuente
Aumento de la aspartato-aminotransferasa	5 (6,1)	3 (3,8)	8 (4,9)	Frecuente
Aumento de la gamm-glutamyl-transferasa	8 (9,8)	7 (8,8)	15 (9,3)	Frecuente
Aumento de la lipasa	7 (8,5)	5 (6,3)	12 (7,4)	Frecuente
Aumento de la glucemia	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente
Aumento de la amilasemia	4 (4,9)	0 (0,0)	4 (2,5)	Frecuente

	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)
Clase principal de órgano, aparato o sistema				
Término preferente				
Prolongación del tiempo de protrombina	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,2)	Frecuente

¹ «Colecistitis» incluye «colecistitis aguda».

² «Transaminasas elevadas» incluye «alanina-aminotransferasa elevada», «aspartato-aminotransferasa elevada», «Gamma glutamiltransferasa elevada» y «enzima hepática aumentada».

Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)

La siguiente reacción adversa se ha notificado desde la comercialización de Signifor. Dado que esta reacción se comunicó de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

Tabla 2 Reacción adversa notificada desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Cetoacidosis diabética

Descripción de reacciones adversas específicas

Trastornos del metabolismo de la glucosa

Las elevaciones de la glucosa plasmática en ayunas fueron las anomalías de laboratorio de grado 3 de los CTC registradas con mayor frecuencia (en el 23,2% de los pacientes) en el estudio de fase III efectuado en pacientes con enfermedad de Cushing. Los aumentos medios de la HbA_{1c} fueron menos pronunciados en los pacientes que eran normoglucémicos que en los que eran prediabéticos o diabéticos al ingreso en el estudio (Tabla 3).

Tabla 3 Variación de la HbA_{1c} media al mes 6 según el estado glucémico al ingreso en el estudio

Estado glucémico al ingreso en el estudio (n = número total de pacientes)	600 µg d.v.d.		900 µg 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) aumentaron a menudo en el primer mes de tratamiento, pero en los meses posteriores descendieron o se estabilizaron. Durante los 28 días siguientes a la interrupción permanente del tratamiento con pasireotida se observaron

por lo general disminuciones de los valores de GPA y HbA_{1c}, aunque siguieron siendo mayores que los iniciales. No se dispone de datos de seguimiento a largo plazo. Las reacciones adversas de hiperglucemia y diabetes *mellitus* provocaron el retiro del estudio en 5 (3,1%) y 4 pacientes (2,5%), respectivamente.

En los pacientes tratados con Signifor se recomienda vigilar las cifras de glucemia (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos gastrointestinales

Al igual que sucede con otros análogos de la somatostatina, se han notificado trastornos gastrointestinales frecuentes en pacientes tratados con Signifor. Por lo general, se trataba de eventos leves (grado CTC bajo), que no requirieron intervención y mejoraron al proseguir el tratamiento.

Reacciones en la zona de inyección

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

Función tiroidea

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

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 guardaban relación con el fármaco. No obstante, los siete pacientes presentaban cifras de TSH cercanas o inferiores al límite inferior de la normalidad a su ingreso en el estudio, de modo que no se puede establecer una relación definitiva entre el evento adverso y el uso de Signifor.

Enzimas hepáticas

Se han notificado elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas con el uso de análogos de la somatostatina y dichas elevaciones también se observaron en sujetos sanos y en pacientes tratados con pasireotida en los estudios clínicos. Las elevaciones fueron por lo general asintomáticas y leves (grado CTC bajo), y revirtieron al proseguir el tratamiento. Se han observado unos cuantos casos de elevaciones simultáneas de más de 3 × LSN de la ALT y más de 2 × LSN de la bilirrubina. Todos los casos de elevaciones simultáneas se detectaron en los diez primeros días del tratamiento con Signifor. Una vez interrumpido este, los afectados se recuperaron sin secuelas clínicas y los valores de las pruebas de la función hepática regresaron a las cifras iniciales.

Antes del tratamiento con Signifor y durante el mismo se recomienda realizar análisis de las enzimas hepáticas según proceda desde el punto de vista clínico (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Enzimas pancreáticas

En pacientes tratados con pasireotida en los ensayos clínicos se han observado elevaciones asintomáticas de la lipasa y la amilasa, que por lo general fueron leves (grado CTC bajo) y revirtieron al proseguir el 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 proteínas y es muy estable desde el punto de vista metabólico. Todo indica que es un sustrato, y no un inductor, del transportador de salida gpP (glucoproteína P). Con las concentraciones que se logran con las dosis terapéuticas, no cabe esperar que la pasireotida sea:

- sustrato, inhibidor o inductor del CYP450 (citocromo P450);
- sustrato del transportador de salida BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama), ni de los transportadores de entrada OCT1 (transportador de cationes orgánicos 1) y OATP 1B1, OATP 1B3 u OATP 2B1 (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos);
- inhibidor de la UGT1A1 (uridina-difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1), ni de los transportadores de entrada OAT1, OAT3, OATP 1B1, OATP 1B3, OCT1 u OCT2, ni de los transportadores de salida gpP, BCRP, MRP2 (proteína de multiresistencia 2) o BSEP (bomba de expulsión de sales biliares).

Todos estos datos, obtenidos *in vitro*, permiten concluir que es poco probable que la pasireotida presente *in vivo* interacciones con tratamientos concomitantes en términos de transporte, metabolismo o unión a las proteínas.

En un estudio de interacciones farmacológicas en el que se coadministró verapamilo a voluntarios sanos se evaluó la influencia de un inhibidor de la gpP en la farmacocinética de la pasireotida subcutánea, y tanto el porcentaje como la magnitud de la disponibilidad de la pasireotida permanecieron invariables.

Debe tenerse precaución al administrar Signifor con antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Interacciones previstas que afectan otros medicamentos

Ciertos datos publicados indican que los análogos de la somatostatina podrían, a través de la inhibición de la secreción de la hormona de crecimiento (somatotropina), disminuir indirectamente la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las enzimas del CYP450. Con los datos disponibles no puede descartarse que la pasireotida vaya a tener ese efecto indirecto. Debe tenerse precaución al coadministrar la pasireotida con fármacos que

tengan un margen terapéutico pequeño y sean metabolizados principalmente por la isoenzima CYP3A4 (por ejemplo, la quinidina y la terfenadina).

En los perros, la pasireotida reduce la absorción intestinal de la ciclosporina y disminuye así la concentración sanguínea de esta. Se desconoce si dicha interacción se da en el ser humano. Por consiguiente, al coadministrar pasireotida y ciclosporina podría ser necesario ajustar la dosis de ciclosporina (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Los escasos datos obtenidos con otros análogos de la somatostatina indican que su administración con bromocriptina puede aumentar la disponibilidad de esta. Con los datos disponibles no puede descartarse que la pasireotida vaya a tener ese efecto.

MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y medidas anticonceptivas

Los estudios en animales indican que la pasireotida perjudica al feto en desarrollo. Se recomienda que las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pasireotida y también se les debe advertir que el tratamiento con pasireotida puede conducir a una mejora de la fertilidad (véase el subapartado «Fecundidad» en el apartado MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD).

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han evidenciado efectos tóxicos en la función reproductora (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Signifor únicamente debe usarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo para el feto.

Parto

No se dispone de datos en el ser humano. En los estudios efectuados en ratas no se han detectado efectos sobre el parto (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Lactancia

No se sabe si la pasireotida pasa a la leche materna. Los datos obtenidos en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea revelan que la pasireotida se elimina en la leche (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Como no se puede descartar que existan riesgos para el lactante, Signifor no debe usarse en las madres que amamantan.

Fecundidad

Los estudios realizados en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea han revelado efectos sobre los parámetros de la función reproductora en las hembras (véase el apartado DATOS

SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce la relevancia clínica de estos efectos en el ser humano.

Los beneficios terapéuticos de reducir o normalizar las concentraciones séricas de cortisol en las pacientes con enfermedad de Cushing tratadas con pasireotida pueden conducir a una mejora de la fertilidad.

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 sintomático adecuado, según el estado clínico del paciente, hasta la resolución de los síntomas.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

La pasireotida es un novedoso análogo ciclohexapeptídico 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 unirse a los receptores de la somatostatina (SSTR). Se conocen cinco subtipos del receptor de la somatostatina en el ser humano (SSTR₁, SSTR₂, SSTR₃, SSTR₄ y SSTR₅), que en condiciones fisiológicas normales se expresan en tejidos distintos. Los análogos de la somatostatina se fijan a los receptores SSTR con diferente potencia (Tabla 4). La pasireotida tiene gran afinidad por cuatro de los cinco receptores SSTR.

Tabla 4 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 (SSTR₁₋₅)

Compuesto	SSTR₁	SSTR₂	SSTR₃	SSTR₄	SSTR₅
Somatostatina (SRIF-14)	0,93 ± 0,12	0,15 ± 0,02	0,56 ± 0,17	1,5 ± 0,4	0,29 ± 0,04
Pasireotida	9,3 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,5 ± 0,3	>100	0,16 ± 0,01
Octreotida	280 ± 80	0,38 ± 0,08	7,1 ± 1,4	>1000	6,3 ± 1,0
Lanreotida	180 ± 20	0,54 ± 0,08	14 ± 9	230 ± 40	17 ± 5

Los resultados indican la media ± EEM de los valores de CI₅₀ expresados en nmol/l (nM).

Farmacodinámica

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. Debido a su afinidad por diversos receptores de la

somatostatina, la pasireotida es capaz de tratar enfermedades caracterizadas por la expresión de dichos receptores en los tejidos destinatarios.

Los estudios *in vitro* indican que las células tumorales corticótropas de los pacientes afectados por la enfermedad de Cushing expresan mucho el receptor SSTR₅ y no expresan los demás subtipos de receptor o los expresan en cantidades menores. La pasireotida se une a los receptores SSTR de las células corticótropas de los adenomas productores de corticotropina y activa dichos receptores, lo cual inhibe la secreción de corticotropina. La gran afinidad de la pasireotida por cuatro de los cinco subtipos del SSTR, sobre todo por el SSTR₅ (Tabla 4), explica su eficacia en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Cushing.

Metabolismo de la glucosa

En un estudio farmacodinámico aleatorizado, con doble enmascaramiento, llevado a cabo en voluntarios sanos tratados con 600 y 900 µg de pasireotida (Signifor) dos veces al día por vía subcutánea, la aparición de hiperglucemia se relacionó con disminuciones importantes de la secreción de insulina y de incretinas (como 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 se trató a voluntarios sanos durante 7 días con 600 µg de Signifor subcutáneo dos veces al día con o sin un hipoglucemiante (metformina, nateglinida, vildagliptina o liraglutida, pero no insulina) para evaluar los efectos glucémicos de la pasireotida. La terapia basada en moduladores de las incretinas (agonistas del GLP-1 e inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV [DPP-IV]) fue muy eficaz a la hora de tratar la hiperglucemia asociada a la pasireotida en los voluntarios sanos.

Electrofisiología cardíaca

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

El aumento del intervalo QT con la administración de pasireotida no está mediado por un efecto sobre el canal del potasio hERG. En electrocardiogramas continuos de 24 horas se evaluó la restitución cardíaca (es decir, la capacidad del corazón para recuperarse de cada latido

precedente) para determinar el efecto de la pasireotida sobre la vulnerabilidad arrítmica. La pasireotida mejoró significativamente todos los parámetros de restitución cardíaca en presencia de una prolongación del intervalo QT, lo cual indica que la prolongación del QT mediada por la pasireotida podría no conllevar un aumento del riesgo proarrítmico. Además, en el análisis morfológico cuantitativo de la onda T no se observaron cambios indicativos de una alteración de la heterogeneidad espacial de la repolarización cardíaca durante el tratamiento con pasireotida.

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

Absorción

En los voluntarios sanos, la pasireotida s.c. se absorbe de forma rápida y alcanza su concentración plasmática máxima en 0,25-0,5 horas ($T_{m\acute{a}x}$). La $C_{m\acute{a}x}$ 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 un efecto, ya que Signifor se administra por vía parenteral.

Distribución

En los voluntarios sanos, la pasireotida se distribuye ampliamente y da lugar a un gran volumen de distribución aparente ($V_z/F > 100$ litros). 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 poca capacidad de penetración pasiva y es un sustrato probable de la gpP, aunque no se prevé que el efecto de la gpP sobre la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación de la pasireotida (ADME) vaya a ser importante. En las concentraciones que se logran con las dosis terapéuticas no se espera que la pasireotida sea sustrato de la BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama) ni del OCT1 (transportador de cationes orgánicos 1) ni de los OATP (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos) 1B1, 1B3 o 2B1.

Biotransformación y metabolismo

La pasireotida es muy estable metabólicamente en los microsomas hepáticos y renales humanos. En los voluntarios sanos, la forma predominante de la pasireotida en el plasma, la orina y las heces es el compuesto inalterado.

Eliminación

La pasireotida s.c. se elimina principalmente por depuración hepática (eliminación biliar) y en mucho menor grado por vía renal. En un estudio clínico de ADME de pasireotida administrada en dosis única de 600 µg s.c., se recuperó el 55,9% ± 6,63% de la dosis radiactiva durante los 10 días siguientes a la administración: el 48,3% ± 8,16% en las heces y el 7,63% ± 2,03% en la orina.

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

Farmacocinética en el estado de equilibrio

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 a voluntarios sanos y en la gama de dosis de 0,3 a 1,2 mg administradas dos veces al día a pacientes con enfermedad de Cushing. Tomando como base los cocientes de acumulación de AUC, se ha calculado una vida media efectiva ($t_{1/2,ef}$) de alrededor de 12 horas (promedio entre 10 y 13 horas con dosis de 0,05, 0,2 y 0,6 mg una vez al día) en los voluntarios sanos (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

El análisis de farmacocinética poblacional de los pacientes con enfermedad de Cushing reveló que la edad es una covariable: a medida que la edad aumenta, disminuye la depuración corporal total y se eleva la exposición farmacocinética. En el intervalo de edades estudiado de 18 a 73 años, se prevé que el área bajo la curva de concentración y tiempo en el estado de equilibrio 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 datos disponibles de pacientes con enfermedad de Cushing mayores de 65 años son escasos, pero no indican que haya diferencias clínicamente importantes de seguridad y eficacia con respecto a los pacientes más jóvenes.

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes con disfunción renal

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

En un estudio clínico en el que se administró una dosis única de 900 µg de pasireotida en forma de Signifor subcutáneo a sujetos con disfunción renal, se observó que la disfunción renal leve, moderada o severa y la insuficiencia renal terminal no afectaban significativamente la farmacocinética de la pasireotida.

Pacientes con disfunción hepática

En un estudio clínico en el que se administró una dosis única de 600 µg de pasireotida en forma de Signifor subcutáneo a sujetos con disfunción hepática (clases A, B y C de Child-Pugh) se observó que en los pacientes con disfunción hepática moderada o severa (clases B y C de Child-Pugh) se alcanzaban exposiciones significativamente mayores que en los que tenían una función hepática normal. Tras la corrección debido al efecto de la covariable (edad, IMC y albúmina), se observó que el $AUC_{(0-\infty)}$ había aumentado un 60% y un 79%, que la $C_{m\acute{a}x}$ había aumentado en un 67% y un 69% y que la CL/F había disminuido un 37% y un 44%, respectivamente, en los grupos con disfunción hepática moderada o severa en comparación con el grupo de referencia.

Características demográficas

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

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

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

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

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción de pacientes de cada grupo que consiguieron una normalización de las cifras de CLUM de 24 horas ($CLU \leq LSN$) al cabo de 6 meses de tratamiento y que no fueron objeto de un aumento de la dosis (con respecto a la dosis asignada aleatoriamente) durante ese período. Los criterios secundarios de eficacia fueron, entre otros, las variaciones con respecto al inicio de los siguientes parámetros: CLU 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 (CVRS) 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 concordaron con la epidemiología de la enfermedad. La media de edad de los pacientes era de unos 40 años, y predominaban las mujeres (77,8%). La mayoría de los pacientes tenía 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 CLUM de 24 horas al inicio (1,156 nmol/24 h en el grupo de 0,6 mg dos veces al día y 782 nmol/24 h en el grupo de 0,9 mg dos veces al día; intervalo normal: 30 a 145 nmol/24 h).

Resultados

Al sexto mes, se observó una normalización de las cifras de CLUM en el 14,6% (IC del 95%: 7,0; 22,3) y el 26,3% (IC del 95%: 16,6; 35,9) de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de 0,6 mg de pasireotida dos veces al día y de 0,9 mg de pasireotida dos veces al día, respectivamente. El estudio cumplió su principal objetivo de eficacia en el grupo que recibió la dosis de 0,9 mg dos veces al día, pues el límite inferior del IC del 95% es mayor que el límite preespecificado del 15%. En el grupo posológico de 0,9 mg, la respuesta tendía a ser mayor en los pacientes que tenían las menores cifras de CLUM al inicio (Tabla 5). La mayoría de los que respondieron (55,6%) al sexto mes siguieron respondiendo al duodécimo mes. El porcentaje de los que respondieron al duodécimo mes fue comparable al del sexto mes; dicho porcentaje fue del 13,4% y el 25,0% en los grupos de 0,6 mg dos veces al día y de 0,9 mg dos veces al día, respectivamente.

Tabla 5 Porcentajes de respuesta al sexto mes por grupo posológico aleatorizado y según el CLU medio inicial (análisis principal de la eficacia)

Categoría de CLUM inicial	Pasireotida 0,6 mg d.v.d.	Pasireotida 0,9 mg d.v.d.
	<i>n/N (%)</i>	<i>n/N (%)</i>
	IC del 95%	IC del 95%
>LSN a $\leq 2 \times$ LSN	1/12 (8,3) (0,0; 24,0)	7/14 (50,0) (23,8; 76,2)
>2 \times LSN a $\leq 5 \times$ LSN	7/26 (26,9) (9,9; 44,0)	10/40 (25,0) (11,6; 38,4)
>5 \times LSN a $\leq 10 \times$ LSN	3/28 (10,7) (0,0; 22,2)	1/13 (7,7) (0,0; 22,2)
>10 \times 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 CLU al inicio (mínimo exigido para el cálculo del CLUM).

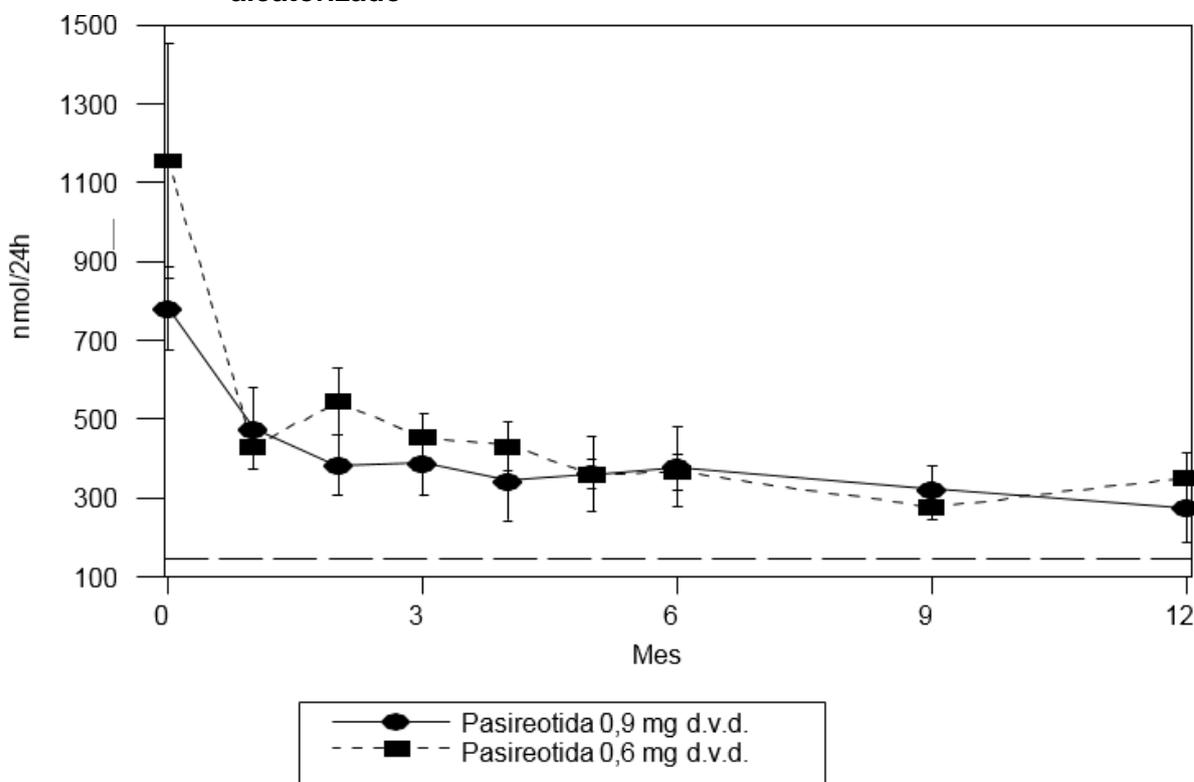
Se llevó a cabo un análisis complementario de la eficacia en el que se clasificó adicionalmente a los pacientes en tres categorías de respuesta, con independencia del aumento de la dosis al tercer mes: pacientes con respuesta controlada ($CLU \leq 1,0 \times$ LSN), pacientes con respuesta parcialmente controlada ($CLU > 1,0 \times$ LSN, pero con una reducción de $CLU \geq 50\%$ en comparación con la cifra inicial) o pacientes con respuesta 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 6). Los pacientes con respuesta no controlada a los meses 1 y 2 tendían (90%) a permanecer en dicha categoría a los meses 6 y 12.

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

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

Figura 1 Evolución del cortisol libre urinario medio (CLU) (\pm EE; nmol/24 h) en función del tiempo hasta el mes 12 según el 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 CLU de 24 horas y para obtener los resultados medios correspondientes a los tiempos restantes se hicieron al menos dos valoraciones del CLU de 24 horas. La línea de referencia es el límite superior de la normalidad de CLU, que es de 145 nmol/24 h. +/- Se indican los errores estándar.

También se constataron descensos sólidos en la variación porcentual total de la media y la mediana de la concentración de CLU en los meses 6 y 12 con respecto a los valores iniciales (Tabla 7). 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 7 Variación porcentual de la media y la mediana de la concentración de CLU por grupo posológico aleatorizado a los meses 6 y 12 en comparación con las cifras iniciales

		Variación porcentual en el grupo de pasireotida 0,6 mg, d.v.d. (n)	Variación porcentual en el grupo de pasireotida 0,9 mg, d.v.d. (n)
Media de la variación del CLU (en % con respecto al valor inicial)	Mes 6	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	Mes 12	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Mediana de la variación del CLU (en % con respecto al valor inicial)	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 CLU. Parecidas tendencias se observaron a los doce meses, tiempo en el que se apreció adicionalmente una disminución de los triglicéridos séricos. No se observaron variaciones clínicamente significativas de la densidad mineral ósea.

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

Las puntuaciones globales medias y medianas del cuestionario CushingQoL al inicio eran similares en ambos grupos posológicos. En la consulta del tercer mes, los pacientes de ambos grupos posológicos consiguieron puntuaciones mayores, lo cual revela una mejora de la CVRS 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 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 y 0,9 mg d.v.d., respectivamente.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los estudios preclínicos de toxicidad incluyen estudios de seguridad farmacológica, de toxicidad tras dosis repetidas, del poder genotóxico y cancerígeno y de toxicidad para la función reproductora y el desarrollo. La mayoría de las alteraciones observadas en los estudios de

toxicidad con dosis repetidas fueron reversibles y atribuibles a las características farmacológicas de la pasireotida. Los efectos observados en los estudios preclínicos aparecieron con exposiciones que se consideran análogas o superiores a la exposición humana máxima.

En los estudios de seguridad farmacológica, la pasireotida careció de efectos adversos en las funciones respiratoria o cardiovascular. A la dosis de 12 mg/kg, que teniendo en cuenta la superficie corporal equivale a unas 32 veces la dosis humana máxima recomendada (DCMR), se observaron disminuciones de la actividad conductual y general en los ratones.

La pasireotida no tuvo efectos genotóxicos en una serie de ensayos *in vitro* (prueba de mutación de Ames en *Salmonella* y *E. coli* y prueba de mutación en linfocitos humanos de sangre periférica). Tampoco tuvo efectos genotóxicos en un ensayo *in vivo* de núcleos de médula ósea de ratas en el que se emplearon dosis de hasta 50 mg/kg, que teniendo en cuenta la superficie corporal (mg/m²) equivale a casi 250 veces la DCMR.

Los estudios de carcinogénesis en ratas y ratones transgénicos no revelaron ningún indicio de carcinogénesis.

En los estudios de desarrollo embrionario realizados en ratas y conejos, la pasireotida careció de efectos teratogénicos cuando se administró en dosis tóxicas para la madre (10 y 5 mg/kg/d, respectivamente), que dieron lugar a exposiciones (AUC_(0-24 h)) unas 145 y 40 veces mayores que la alcanzada con la DCMR, respectivamente. En las ratas tratadas con 10 mg/kg/d se observó mayor frecuencia de resorciones tempranas o totales y de extremidades con rotación patológica. En las conejas tratadas con 5 mg/kg/d se observó un aumento de los abortos, pesos fetales reducidos y las consiguientes variaciones óseas. Las alteraciones observadas con 1 mg/kg/d (que es 6,5 veces mayor que la DCMR) consistieron en pesos fetales reducidos, con el consiguiente retraso en la osificación. La pasireotida no afectó el parto en las ratas tratadas con dosis de hasta 10 mg/kg/d (que equivale a 52 veces la DCMR teniendo en cuenta la superficie corporal, en mg/m²). Los datos de toxicología animal disponibles indican que la pasireotida pasa a la leche. En un estudio pre- y posnatal realizado con ratas, con la dosis de 2 mg/kg/d (que equivale a 10 veces la DCMR teniendo en cuenta la superficie corporal, en mg/m²) se apreció un retraso del crecimiento fisiológico que se atribuyó a la inhibición de la somatotropina. Tras el destete, las ganancias de peso corporal en las crías de rata expuestas a la pasireotida fueron semejantes a las de los animales de referencia, lo que indica reversibilidad. La pasireotida no afectó la fecundidad de las ratas macho en dosis de hasta 10 mg/kg/d (que equivale a 52 veces la DCMR teniendo en cuenta la superficie corporal, en mg/m²). En las ratas hembra, como cabe esperar de las características farmacológicas de la pasireotida, con dosis diarias de 0,1 mg/kg/d (equivalente a 0,6 veces la DCMR teniendo en cuenta la superficie corporal, en mg/m²) hubo una disminución de la fecundidad que se manifestó en forma de disminución de cuerpos lúteos y sitios de implantación. Con la dosis de 1 mg/kg/d (que equivale a 5 veces que la DCMR teniendo en cuenta la superficie corporal, en mg/m²) se observaron ciclos anormales o ausencia de ciclos.

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

Ver envase secundario.

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

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

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Ampolla:

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

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

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

Las ampollas deben abrirse justo antes de la administración y luego debe desecharse la porción no utilizada.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Ampolla:

Este medicamento viene envasado en una ampolla, es decir, en un pequeño recipiente de vidrio. Signifor debe administrarse con jeringas y agujas hipodérmicas estériles y desechables.

El médico o la enfermera le enseñará a utilizar las ampollas de Signifor. Aun así, antes de utilizar la ampolla, lea esta información atentamente. Si no sabe bien cómo ponerse la inyección o tiene alguna duda, pídale al médico o a la enfermera que lo ayude.

La inyección puede prepararse usando dos agujas distintas, una para extraer la solución y la otra para inyectarla, o bien una sola aguja hipodérmica fina y corta para ambos procesos. Según la práctica clínica local, el médico o la enfermera le dirá cuál de los dos métodos debe usar. Por favor, siga sus instrucciones.

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 que necesitará para administrarse la inyección subcutánea:

1. Una ampolla de Signifor
2. Toallitas impregnadas en alcohol o un material similar
3. Una jeringa estéril

4. Una aguja estéril roma, gruesa y larga para extraer la solución (el médico o la enfermera le dirán si es necesaria)
5. Una aguja estéril fina y corta
6. Un recipiente especial para objetos punzocortantes o algún otro recipiente para residuos rígido y con tapa

Lugar de inyección

El lugar de inyección es el lugar del cuerpo en el que va a aplicarse la inyección. Signifor es un medicamento para administración subcutánea. Esto significa que se inyecta con una aguja corta en el tejido adiposo que hay justo debajo de la piel. Los muslos y el abdomen son zonas adecuadas para aplicar inyecciones subcutáneas. Para no causar dolor e irritación de la piel, aplique cada inyección en un lugar distinto al de la anterior. Además, evite inyectar en zonas doloridas o con la piel irritada.

Preparativos

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

- Lávese bien las manos con agua y jabón.
- Cada vez que vaya a aplicarse una inyección, utilice agujas y jeringas desechables nuevas. Las jeringas y las agujas deben utilizarse solo una vez. No comparta **nunca** las agujas y las jeringas con otra persona.
- Extraiga la ampolla de la caja.
- Examine la ampolla con detenimiento. **NO LA USE** si está rota o si el líquido parece turbio o contiene partículas. En todos estos casos, devuelva la caja del producto con todo su contenido a la farmacia.

Las ampollas deben abrirse justo antes de la administración, y debe desecharse todo el resto de producto que no se haya utilizado.

Verifique la fecha de caducidad y la dosis:

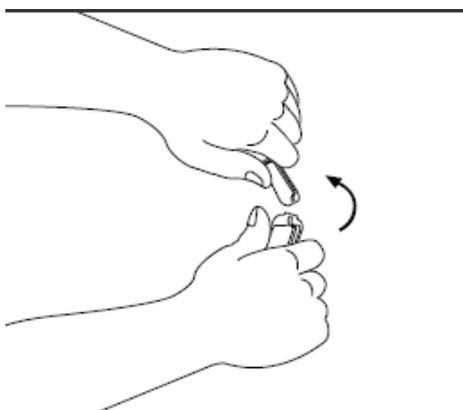
Compruebe la fecha de caducidad («EXP») que figura en la etiqueta de la ampolla y cerciúrese de que la dosis sea la que le prescribió el médico.

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

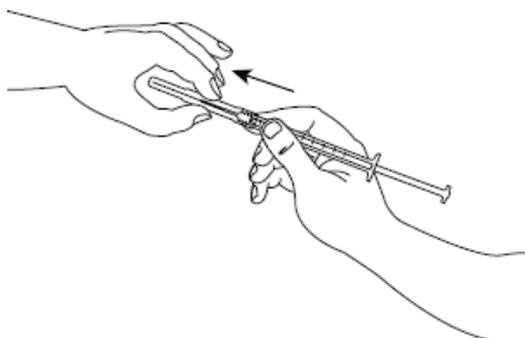
Cómo inyectarse Signifor



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

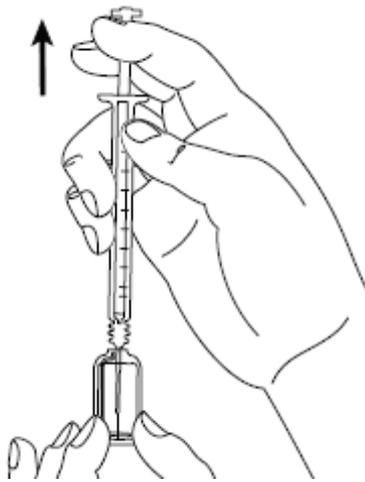


Paso 2: Procedimiento recomendado: sostenga la ampolla boca arriba con el punto de color mirando en dirección opuesta a su rostro. Sostenga con una mano la base de la ampolla. Con ambos pulgares juntos, uno por arriba y otro por debajo del cuello de la ampolla, rompa y desprenda la parte superior de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

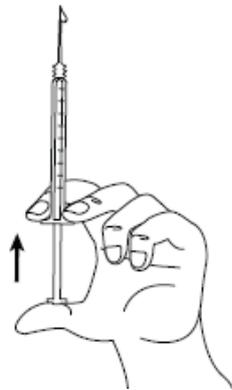


Paso 3: Conecte la aguja a la jeringa estéril. Si le han indicado que use dos agujas, en este paso emplee la aguja larga, gruesa y de punta roma.

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



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



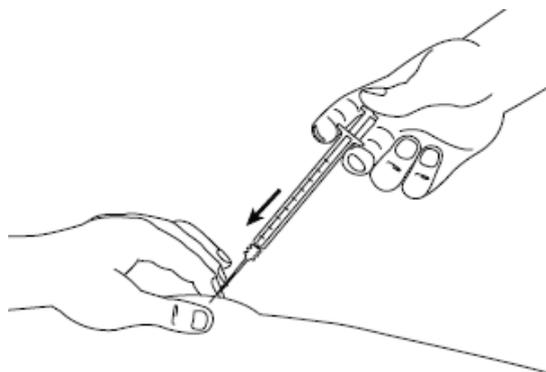
Paso 5: Sostenga la jeringa entre dos dedos de la mano con el pulgar apoyado en la base del émbolo. Golpetee la jeringa con los dedos para eliminar las burbujas. Cerciórese de que no haya burbujas de aire en la jeringa presionando el émbolo hasta que aparezca la primera gota en la punta de la aguja.

Cuide de que la aguja no entre en contacto con ningún objeto. Ya está listo para inyectar el medicamento.

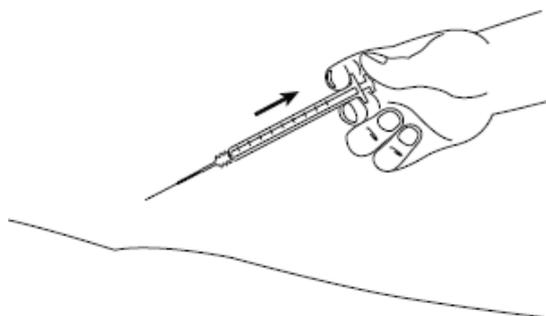


Paso 6: Pellizque suavemente la piel en el lugar de inyección e introduzca la aguja con una inclinación de unos 45 grados (como se muestra en la figura).

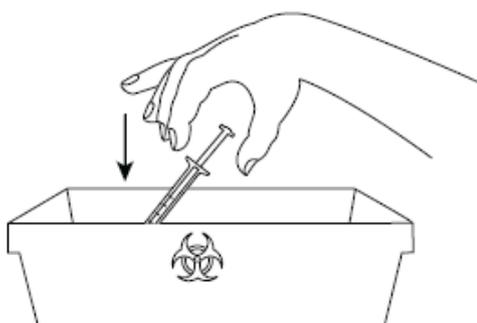
Tire ligeramente del émbolo para verificar que no ha perforado un vaso sanguíneo. Si observa sangre en la jeringa, primero extraiga la aguja de la piel, luego reemplace la aguja corta por una nueva e inserte la aguja nueva en otro lugar de inyección.



Paso 7: Sin dejar de pellizcar la piel, presione el émbolo lentamente y a fondo hasta inyectar toda la solución. Sin soltar el émbolo, mantenga la jeringa en esa posición unos 5 segundos.



Paso 8: Suelte lentamente el pliegue de piel y extraiga con cuidado la aguja. Cubra esta de nuevo con su capuchón.



Paso 9: Deseche de inmediato la jeringa y la aguja usadas en un recipiente para objetos punzocortantes u otro recipiente rígido y con tapa para la eliminación de residuos. Todo el producto no utilizado y el material de desecho deberán eliminarse de conformidad con las normas locales.

Fabricante:

Ver envase secundario

Prospecto internacional

Información publicada en: enero de 2020

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza