



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4067

BUENOS AIRES, 15 ABR. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003232-16-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SIGNIFOR / PASIREOTIDA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, PASIREOTIDA (COMO BASE LIBRE) 0,3 mg - 0,6 mg - 0,9 mg, aprobada por Certificado N° 57.267.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

VP
OC
7



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

4067

Que a fojas 174 y 175 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada SIGNIFOR / PASIREOTIDA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, PASIREOTIDA (COMO BASE LIBRE) 0,3 mg - 0,6 mg - 0,9 mg, aprobada por Certificado N° 57.267 y Disposición N° 6217/13, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 40 a 96, para los prospectos y de fojas 98 a 130, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6217/13 los prospectos autorizados por las fojas 40 a 58 y la información para el paciente autorizada por las fojas 98 a 108, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

VP 02 7



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4067

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.267 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003232-16-4

DISPOSICIÓN N°

4067

Jfs

VP

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **4067** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 57.267 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SIGNIFOR / PASIREOTIDA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, PASIREOTIDA (COMO BASE LIBRE) 0,3 mg - 0,6 mg - 0,9 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6217/13.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-019827-12-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición Nº 8129/15.	Prospectos de fs. 40 a 96, corresponde desglosar de fs. 40 a 58. Información para el paciente de fs. 98 a 130, corresponde desglosar de fs. 98 a 108.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

VP [Signature]

✓



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 57.267 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del
mes de.....

15 ABR. 2016

Expediente N° 1-0047-0000-003232-16-4

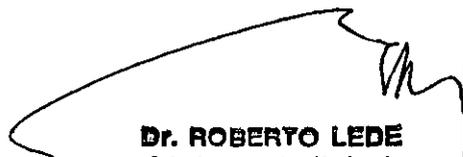
DISPOSICIÓN N°

4067

Jfs

UP

CS


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

SIGNIFOR®

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

PASIREOTIDA

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA SUIZA

FORMULA

Cada ampolla de solución inyectable contiene:

- Pasireotida (como base libre).....0.3 mg
- Excipientes
- Manitol, Ácido Tartárico, Hidróxido de Sodio c.s.p pH 4.2 y Agua para inyectables c.s.p 1 mL
- Pasireotida (como base libre).....0.6 mg
- Excipientes
- Manitol, Ácido Tartárico, Hidróxido de Sodio c.s.p pH 4.2 y Agua para inyectables c.s.p 1 mL
- Pasireotida (como base libre).....0.9 mg
- Excipientes
- Manitol, Ácido Tartárico, Hidróxido de Sodio c.s.p pH 4.2 y Agua para inyectables c.s.p 1 mL

ACCION TERAPEUTICA

Somastostatina y análogos.

Cód. ATC: H01CB05

INDICACIONES

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Modo de acción (MA)

Pasireotida es un ciclohexapéptido nuevo, un análogo inyectable de la somatostatina. Al igual que las hormonas peptídicas naturales somatostatina 14 y somatostatina 28 (también conocidas como factores de inhibición de la liberación de somatotrofina o SRIF) y otros análogos de la somatostatina, pasireotida ejerce su actividad farmacológica al unirse a los receptores de la somatostatina (SSTR). Se conocen cinco subtipos del receptor de la somatostatina en los seres humanos: SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 y SSTR5. Estos receptores se expresan en los diferentes tejidos en condiciones fisiológicas normales. Los análogos de la somatostatina se unen a los receptores SSTR con diferente potencia (Tabla 1). La pasireotida se fija con gran afinidad a cuatro de los cinco receptores SSTR.



Tabla 1 Afinidad de unión de la somatostatina (SRIF-14), Pasireotida, Octreotida y Lanreótido a los cinco subtipos de receptores humanos de la somatostatina (SSTR₁₋₅)

Compuesto	SSTR ₁	SSTR ₂	SSTR ₃	SSTR ₄	SSTR ₅
Somatostatina (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasireotida	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	> 100	0,16±0,01
Octreotida	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	> 1000	6,3±1,0
Lanreótido	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Los resultados se expresan como la media + EEM de los valores de IC₅₀ expresados en nmol/l.

Propiedades farmacodinámicas

Los receptores de la somatostatina se expresan en muchos tejidos, especialmente en los tumores neuroendócrinos en los que se secretan hormonas en cantidades excesivas, incluyendo la corticotrofina (ACTH) en la enfermedad de Cushing. Dado su amplio perfil de unión a los receptores de la somatostatina, pasireotida tiene el potencial para tratar enfermedades caracterizadas por la expresión de dichos receptores en los tejidos blanco.

Los estudios *in vitro* muestran que las células tumorales corticotropas de los pacientes con enfermedad de Cushing presentan alta expresión de SSRT, mientras que otros subtipos del receptor o bien no se expresan o se expresan en cantidades más bajas. Pasireotida se une y activa a los receptores SSRT de las células corticotropas en los adenomas productores de ACTH resultando en la inhibición de la secreción de esta hormona. La alta afinidad de pasireotida por cuatro de los cinco receptores SSRT, especialmente por el receptor SSRT₅, constituye la base para que la pasireotida sea un tratamiento eficaz para los pacientes con enfermedad de Cushing.

Metabolismo de la Glucosa

En un estudio aleatorizado, doble ciego en voluntarios sanos, el desarrollo de hiperglucemia con pasireotida, administrada como Signifor® s.c., a dosis de 600 y 900 microgramos dos veces al día fue relacionado a disminuciones significativas de la secreción de insulina así como también de las hormonas incretinas (por ejemplo, péptido similar al glucagón-1 [GLP-1] y polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa [GIP]). Pasireotida no afectó la sensibilidad de la insulina [49]. En otro estudio aleatorizado en voluntarios sanos, los efectos de pasireotida en la glucemia fueron investigados comparando la administración de Signifor® s.c., de 600 microgramos dos veces al día sola y en co-administración con un medicamento anti-hiperglucémico (metformina, nateglinida, vildagliptina o liraglutida, respectivamente. La insulina no fue estudiada) por un periodo de 7 días. La terapia basada en incretinas (agonistas GLP-1 e inhibidores DDP-IV) fue la más eficaz para el tratamiento de hiperglucemia asociada a pasireotida en voluntarios sanos.

Electrofisiología cardíaca

El efecto de Pasireotida (administrada como Signifor® s.c.) sobre el intervalo QT se evaluó en dos estudios abiertos, controlados y de diseño cruzado específicos de QT. En el primer estudio que investigó la dosis de 1950 ug administrada dos veces al día, la variación media máxima tras la sustracción del placebo del QTcF desde el basal ($\Delta\Delta\text{QTcI}$) fue de 17,5 mseg (IC90%: 15,53; 19,38). En el segundo estudio, en el que se investigaron las dosis de 600 ug y 1950 ug dos veces al día, la variación media máxima tras la sustracción del placebo del QTcI con respecto al inicio ($\Delta\Delta\text{QTcI}$) fue de 13,19 mseg (IC 90%: 11,38; 15,01) y 16,12 mseg (IC90%: 14,38; 17,86).

aw

14,30; 17,95), respectivamente. En ambos estudios el cambio máximo de la media tras la sustracción del placebo desde el basal ocurrió dos 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 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 administrada dos veces al día (<14,91 latidos por minuto). No se registraron episodios de torsada de punta.

El incremento en el intervalo QT con la administración de Pasireotida no es mediado por un efecto en el canal de potasio hERG. La restitución cardíaca, la habilidad del corazón para recuperarse de cada latido precedente, fue medida con ECGs de 24 horas continuos para determinar el efecto de la pasireotida en la vulnerabilidad de la arritmia. La pasireotida mejoró significativamente todos los parámetros de reconstitución en presencia de prolongación del QT indicando que la prolongación del intervalo QT asociada a pasireotida puede no estar asociada con un incremento en el riesgo pro-arritmico. Además, un análisis morfológico cuantitativo de la onda T no mostró cambios indicativos de alteración de la heterogenicidad espacial de la repolarización cardíaca durante el tratamiento con Pasireotida.

Ensayos clínicos

Se realizó un estudio 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 persistente o recurrente o *de novo* en quienes la cirugía no estaba indicada o fue rechazada.

El estudio enroló 162 pacientes con CLU (cortisol libre urinario) inicial >1,5 x LSN (límite superior normal), quienes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir una dosis de 0,6 mg o de 0,9 mg de Signifor® por vía subcutánea (s.c.), dos veces al día (d.v.d). Al cabo de tres meses de tratamiento, los pacientes que tenían una media de CLU de 24 horas $\leq 2 \times$ LSN e inferior o igual a sus cifras iniciales siguieron recibiendo tratamiento de forma ciega, a la dosis asignada aleatoriamente hasta el mes 6. A los pacientes que no cumplieron estos criterios se rompió el ciego 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 a un período abierto de tratamiento adicional de 6 meses. Cuando no se lograba una respuesta al sexto mes o no se mantenía la respuesta durante el período de tratamiento abierto, 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 en 0,3 mg dos veces al día en cualquier momento del estudio por motivos de intolerancia.

El criterio principal de eficacia fue la proporción de pacientes de cada grupo que consiguieron normalización de la media de los niveles de CLU 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 fueron, entre otros, las variaciones con respecto al basal de los siguientes parámetros: CLU de 24 horas, ACTH plasmática, concentraciones séricas de cortisol, signos y síntomas clínicos de enfermedad de Cushing y calidad de vida relacionada con la salud valorada mediante el cuestionario CushingQoL. Todos los análisis se realizaron tomando como base los grupos aleatorizados.

Los datos demográficos iniciales estaban bien balanceados entre los dos grupos aleatorizados y consistentes con la epidemiología de la enfermedad.. La media de edad de los pacientes era de 40 años aproximadamente con predominio de pacientes mujeres (77,8%). La mayoría de los pacientes padecía enfermedad de Cushing persistente o recurrente (83,3%) y unos pocos pacientes ($\leq 5\%$) de cada grupo habían recibido radiación hipofisaria previa.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Las características iniciales de ambos grupos estaban balanceadas, excepto por una marcada diferencia la media del CLU de 24 horas basal (1,156 nmol/24 h en el grupo de 0,6 mg d.v.d. y 781 nmol/24 h en el grupo de 0,9 mg d.v.d; rango normal: 30 a 145 nmol/24 h).

Resultados

Al sexto mes, se observó la normalización de la media de los niveles CLU en el 14,6% (IC 95%: 7,0 a 22,3) y el 26,3% (IC del 95%: 16,6 a 35,9) de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de 0,6 mg de pasireotida dos veces al día y de 0,9 mg de pasireotida dos veces al día respectivamente. El objetivo principal de eficacia del estudio se logró en el grupo de 0,9 mg dos veces al día ya que el límite inferior del IC del 95% es mayor que el límite pre-especificado del 15%. En el grupo de 0,9 mg, la respuesta parecía ser mayor en los pacientes que tenían la media de CLU basal menor (Tabla 2). La mayoría de los respondedores (55,6%) al mes seis también fueron respondedores al mes 12. El porcentaje de los respondedores al mes 12 fue comparable con el mes 6; 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 2 Tasa de respuesta al mes 6 por grupo aleatorizado y según la media de CLU (mCLU) basal (análisis principal de la eficacia)

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

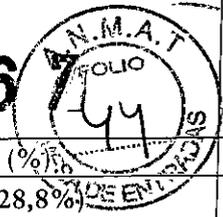
* Pacientes con menos de tres muestras de CLU al inicio (mínimo exigido para el cálculo del mCLU).

Se condujo un análisis complementario de eficacia en el que se clasificó adicionalmente a los pacientes según tres categorías de respuesta, con independencia del ajuste ascendente de la dosis al mes 3: controlado (CLU $\leq 1,0$ x LSN), parcialmente controlado (CLU $> 1,0$ x LSN, pero con una reducción de CLU $\geq 50\%$ en comparación con el valor basal) o no controlado (el resto de los pacientes). Las tasas de pacientes con respuesta controlada y parcialmente controlada al mes 6 representaron el 34% y el 41% (0,6 mg dos veces al día y 0,9 mg dos veces al día, respectivamente) de los pacientes aleatorizados (Tabla 3). Los pacientes no controlados al mes 1 y al mes 2 tendían a permanecer (90%) en dicha categoría a los meses 6 y 12.

Tabla 3 Tasa de respuesta al mes 6 por grupo aleatorizado (análisis complementario de eficacia)

Categoría de respuesta	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. (N=82)	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. (N=80)
------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

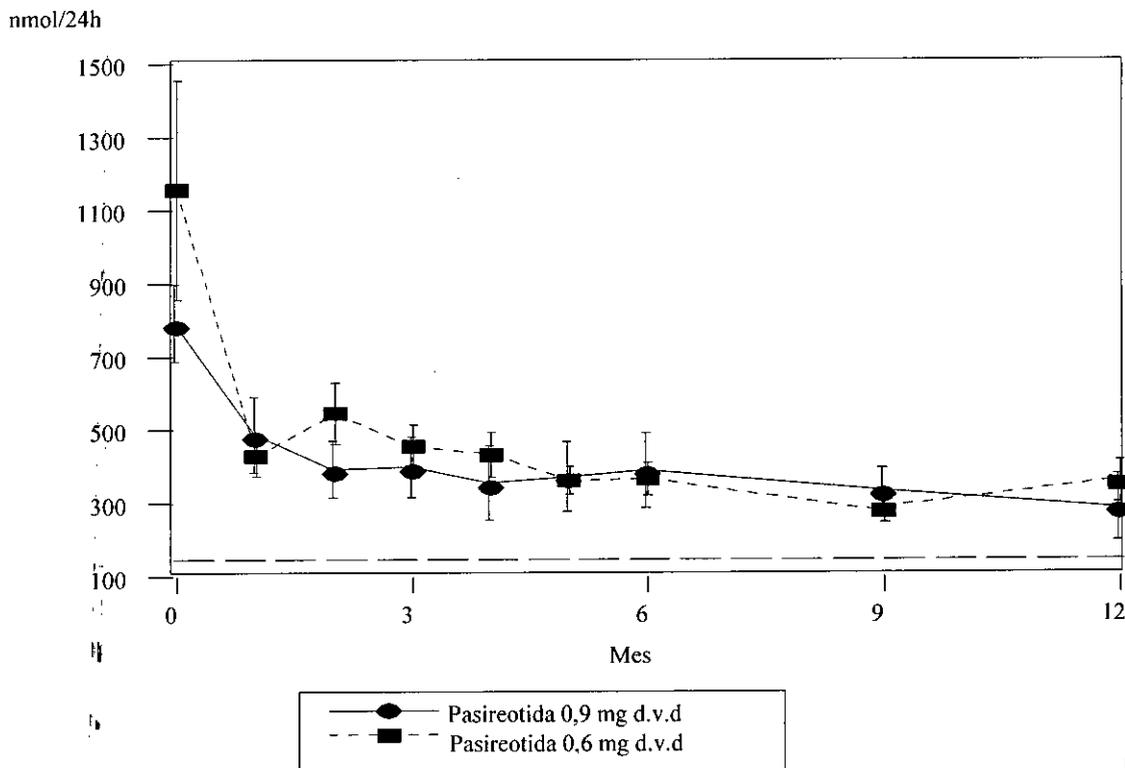
Or



	n (%)	n (%)
Controlada	13 (15,9%)	23 (28,8%)
Parcialmente controlada	15 (18,3%)	10 (12,5%)
No controlada	54 (66%)	47 (59%)

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

Figura 1 Media (\pm EE) de Cortisol Libre Urinario (CLU) (nmol/24h) en puntos de tiempo hasta el mes 12, por grupo aleatorizado



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 normal de CLU, que es de 145 nmol/24 h. +/-Se indican los errores estándar.

También se demostraron reducciones robustas en el porcentaje global de variación de la media y la mediana de los niveles CLU al mes 6 y 12 con respecto a los valores basales (Tabla 4). Las reducciones de la media de cortisol sérico y de la media de los niveles ACTH plasmático fueron también observados en cada punto de tiempo en cada grupo.

Handwritten signature/initials

Handwritten signature

Novartis Argentina S.A.
 Farm Sergio Imirtzian
 Gte de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Tabla 4 Variación porcentual de la media y la mediana de los niveles de CLU por grupo aleatorizado a los meses 6 y 12 en comparación con los valores basales

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

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

Al mes 6, se observaron reducciones clínicamente significativas de la tensión arterial sistólica y diastólica en reposo, del índice de masa corporal (IMC) y del colesterol total en ambos grupos. Las reducciones generales de dichos parámetros tendían a ser mayores en los pacientes en los que se había normalizado el CLU. Tendencias similares se observaron al mes 12, tiempo en el que apreció adicionalmente una disminución de los triglicéridos séricos. No se observaron variaciones clínicamente significativas de la densidad mineral ósea.

Al mes 6, se observaron cambios favorables en todos los signos estudiados de la enfermedad de Cushing en ambos grupos. El rubor facial mejoró en el 36,7% (18/49) y el 59,6% (28/47) de los pacientes que recibieron 0,6 y 0,9 mg dos veces al día respectivamente. Más de un tercio de los pacientes de ambos grupos también presentaban una mejoría en las almohadillas grasas supraclaviculares y dorsal. En la visita del mes 12 se registraron hallazgos similares.

Las puntuaciones globales medias y medianas del cuestionario CushingQoL basales eran similares en ambos grupos. En la visita del mes 3, los pacientes de ambos grupos reportaron puntuaciones mayores, indicando una mejora de la calidad de vida relacionada con la salud reportada por paciente. Al mes 6, la mediana de mejora con respecto al basal fue del 13,2% y el 30% en los grupos de 0,6 mg y 0,9 mg dos veces al día respectivamente. Al mes 12, la mediana de mejora con respecto al basal fue del 26% y el 20,6% en los grupos de 0,6 mg y 0,9 mg dos veces al día respectivamente.

Propiedades farmacocinéticas

En los voluntarios sanos, la pasireotida presenta una farmacocinética aproximadamente lineal en el amplio rango de dosis de 0,0025 a 1,5 mg en dosis única. En los pacientes con enfermedad de Cushing, Pasireotida presenta una relación lineal entre la dosis y la exposición en el rango de dosis de 0,3 a 1,2 mg administrada dos veces por día.

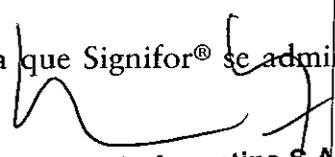
Absorción

En los voluntarios sanos, pasireotida se absorbe de forma rápida y alcanza su concentración plasmática máxima dentro de las 0,25-0,5 horas ($T_{m\acute{a}x}$). La $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC 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 en ratas y monos predicen que la biodisponibilidad será completa de la Pasireotida por vía subcutánea será completa en el ser humano.

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




Novartis Argentina S.A.
 Farm Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 1152
 Apoderado

ORIGINAL 4067



Distribución

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

Pasireotida tiene una baja permeabilidad pasiva y probablemente sea un sustrato de la PgP, aunque cabe esperar que la PgP ejerza poco efecto sobre la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación (ADME) de la pasireotida. A niveles de dosis terapéuticas, la pasireotida no es un sustrato del transportador de salida BCRP (proteína de resistencia 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).

Biotransformación/Metabolismo

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

Pasireotida se elimina mayormente por depuración hepática (eliminación biliar) y en mucho menor grado por vía renal. En un estudio ADME en humanos con pasireotida subcutánea administrada en dosis única de 600 mcg, el $55,9 \pm 6,63\%$ de la dosis radiactiva se recuperó durante los primeros 10 días después de la administración: el $48,3 \pm 8,16\%$ en las heces y el $7,63 \pm 2,03\%$ en la orina.

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

Farmacocinética en el estado estacionario

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

Poblaciones especiales:

Pacientes geriátricos (65 años de edad o más)

En el análisis de la farmacocinética poblacional de los pacientes con enfermedad de Cushing se observó que la edad es una covariable: a medida que ésta aumenta, disminuye la depuración corporal total y se eleva la exposición farmacocinética. En el rango de edades estudiado de 18 a 73 años, el área bajo la curva en estado estacionario (ABC_{ss}) para un intervalo de administración de 12 horas se predice se encontrará 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.

CV

Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes con disfunción renal

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

En un estudio clínico luego de la administración de una dosis única de 900 µg de pasireotida como Signifor® s.c. en sujetos con deterioro de la función renal (grado leve, moderado o grave, o disfunción renal en etapa terminal), no hubo un efecto significativo en la farmacocinética de pasireotida.

Pacientes con disfunción hepática

En un estudio clínico luego de la administración de una dosis de 600 µg de pasireotida administrada como Signifor® s.c. en sujetos con disfunción hepática (clases A, B y C de Child-Pugh) la exposición de los sujetos con disfunción hepática moderada o grave (clases B y C de Child-Pugh) fue significativamente mayor que la de los sujetos con función hepática normal. Tras la corrección debido al efecto de la covariable (edad, IMC y albúmina), se observó que el ABC_{inf} había aumentado un 60% y un 79%, que la $C_{máx}$ había aumentado un 67% y un 69% y que la CL/F había disminuido un 37% y un 44%, respectivamente, en los grupos con disfunción hepática moderada o grave en comparación con el grupo de referencia.

Datos demográficos

Los análisis de farmacocinética poblacional de Pasireotida (administrada como Signifor® s.c.) sugieren que la raza y el sexo no afectan a los parámetros farmacocinéticos.

El análisis farmacocinético poblacional de los pacientes con enfermedad de Cushing mostró que el peso corporal magro (es decir, el peso corporal total menos la grasa corporal) es una covariable. En el rango de pesos corporales magros estudiado de 33 a 83 kg se ha estimado que el ABC_s será entre el 67% y el 134% del de un paciente típico de 49 kg (el intervalo correspondiente de pesos corporales totales es de 43,0 - 175 kg y la mediana, de 77,4 kg). Esta variación se considera moderada y de escasa significancia clínica.

Datos sobre toxicidad preclínica

Entre los estudios preclínicos de toxicidad figuran estudios de seguridad farmacológica, de toxicidad tras dosis repetidas, de potencial genotóxico y carcinogénico y de toxicidad para la función reproductora y el desarrollo. La mayoría de las anomalías observadas en los estudios de toxicidad tras dosis repetidas eran reversibles y atribuibles a la clase farmacológica de la pasireotida. En los estudios preclínicos, se observaron efectos en exposiciones consideradas similares o superiores a la exposición humana máxima.

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

4067
ORIGINAL



La pasireotida no fue genotóxica en una serie de ensayos *in vitro* (prueba de mutación de Ames en *Salmonella* y *E.coli* y prueba de mutación en linfocitos periféricos humanos). Tampoco fue genotóxica en un ensayo efectuado en núcleos de la médula ósea de ratas *in vivo* con dosis de hasta 50 mg/kg, que es casi 250 veces mayor que la dosis terapéutica máxima recomendada en el ser humano (DTRH) basada en el área de superficie (mg/m²).

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

En los estudios de desarrollo embrio-fetal en ratas y conejos, pasireotida no fue teratogénica en dosis que eran tóxicas para la progenitora (10 y 5 mg/kg/día, respectivamente) y que dieron lugar a exposiciones (ABC_{0-24 h}) unas 145 y 40 veces mayores que la DTRH, respectivamente. En las ratas que recibieron dosis de 10 mg/kg/día se observó una mayor frecuencia de resorciones tempranas o totales y de miembros con rotación patológica. En los conejos que recibieron dosis de 5 mg/kg/día se observó un mayor número de abortos, pesos fetales reducidos y las variaciones óseas consiguientes. Con dosis de 1 mg/kg/día (que es 6,5 veces mayor que la DTRH) se observó un peso fetal reducido y la osificación retrasada consiguiente. Pasireotida no afectó al parto en las ratas que recibieron hasta 10 mg/kg/día de esta sustancia (una dosis que es 52 veces mayor que la DTRH basada en el área de superficie, mg/m²). Los datos toxicológicos disponibles en animales ha demostrado la excreción de Pasireotida en leche. Durante un estudio prenatal y posnatal en ratas, se mostró un retraso del crecimiento fisiológico atribuido a la inhibición de la hormona de crecimiento con la dosis de 2 mg/kg/día (una dosis que es diez veces superior a la DTRH basada en el área de superficie, mg/m²). Tras el destete, las ganancias de peso corporal en las crías de rata expuestas a Pasireotida fueron comparables al control, mostrando reversibilidad. Pasireotida no afectó a la fertilidad de las ratas machos en dosis de hasta 10 mg/kg/día (una dosis que es 52 veces mayor que la DTRH basada en el área de superficie, mg/m²). En las ratas hembras, como cabe esperar de la farmacología de Ppasireotida, hubo una disminución de la fertilidad con las dosis diarias de 0,1 mg/kg/día (0,6 veces mayor que la DTRH basada en el área de superficie, mg/m²) como se demostró por el menor número de cuerpos lúteos y lugares de implantación. Con la dosis de 1 mg/kg/día (que es 5 veces superior a la DTRH basada en el área de superficie, mg/m²) se observaron ciclos anómalos o aciclicidad.

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Población destinataria general:

Pacientes adultos

La dosis inicial recomendada de Signifor® es de 0,9 mg administrada por inyección subcutánea (s.c.) dos veces al día. En los pacientes con prediabetes o diabetes mellitus puede considerarse administrar una dosis inicial de 0,6 mg dos veces al día (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Titular la dosis basándose en la respuesta y tolerabilidad. Para los pacientes que comienzan con 0,6 mg dos veces al día, un incremento de la dosis a 0,9 mg dos veces al día puede ser considerado basado en la respuesta al tratamiento, mientras que la posología de 0,6 mg sea bien tolerada por el paciente.

Reducciones individualizadas de dosis pueden ser consideradas para pacientes con respuesta estable según criterio del médico tratante. Se debe evaluar la respuesta al tratamiento de los pacientes (una reducción clínicamente significativa del cortisol libre urinaria [CLU] o una mejora de los signos o síntomas de la enfermedad) y deben seguir recibiendo Signifor®

CV

ORIGINAL 4067
A.N.M.A.T. FOLIO 98
mientras el tratamiento resulte beneficioso. La excreción máxima de cortisol libre urinario es típicamente vista luego de dos meses de tratamiento. En los pacientes que no experimenten un beneficio clínico con Signifor® se debe considerar la posibilidad de discontinuación.

El manejo de reacciones adversas sospechadas puede requerir reducciones de dosis temporarias de Signifor®. La reducción de dosis por disminuciones de 0,3 mg dos veces al día es sugerida.

Si se omite una dosis de Signifor®, la siguiente inyección debe administrarse a la hora programada. No deben duplicarse las dosis para compensar una dosis omitida.

Poblaciones especiales:

Pacientes con disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

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), la dosis recomendada es de 0,3 mg administrada dos veces al día y la dosis máxima recomendada es de 0,6 mg administrada dos veces al día. Signifor® no debe utilizarse en los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child Pugh).

Pacientes pediátricos

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

Pacientes geriátricos (65 años de edad o más)

Se tienen datos escasos sobre el uso de Signifor® en pacientes mayores de 65 años, pero no existen indicios de que sea necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Modo de administración

Signifor® se administra por auto-inyección subcutánea. El paciente debe recibir instrucciones por parte del médico o de un profesional sanitario sobre la forma de inyectarse Signifor® por vía subcutánea.

No se recomienda inyectarse dos veces 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).

Para reducir la molestia local, se recomienda que la solución esté a temperatura ambiente antes de la inyección.

CONTRAINDICACIONES

Disfunción hepática grave (clase C de Child Pugh).

Uy


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apederado



ADVERTENCIAS

Hipocortisolismo

El tratamiento con Signifor® provoca una supresión rápida de la secreción de corticotrofina (ACTH) en los pacientes con enfermedad de Cushing. Al igual que sucede con cualquier otro tratamiento exitoso dirigido a 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 (Ver "REACCIONES ADVERSAS"), generalmente en los dos primeros meses de tratamiento. Salvo un 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 con glucocorticoides a bajas dosis. Por consiguiente, es necesario someter a observación e instruir a los pacientes acerca de los signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo (como debilidad, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión, hiponatremia o hipoglucemia). Si se confirma el hipocortisolismo, podría ser necesario administrar una terapia sustitutiva transitoria con glucocorticoides exógenos o reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Signifor®.

Metabolismo de la glucosa

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

El desarrollo de la hiperglucemia parece guardar relación con la disminución de la secreción de insulina (especialmente en el período posterior a la administración) y de las hormonas incretinas (como el péptido 1 similar al glucagon [GLP-1] y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa [GIP]). En los pacientes con condiciones prediabéticas o con diabetes mellitus establecida se observó un mayor grado de hiperglucemia. El comienzo del tratamiento con agentes antidiabéticos fue asociado con disminuciones en HbA1c < 7% y FGP < 130 mg/dL en 43% y 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 se debe determinar el estado glucémico (glucemia en ayunas [GPA]/hemoglobina A1c [HbA1c]). El monitoreo de la GPA/HbA1c durante el tratamiento debe hacerse según las guías establecidas. El automonitoreo de la glucemia y/o la determinación de la GPA deben ser realizadas semanalmente durante los dos o tres primeros meses de tratamiento y de forma periódica después, según las necesidades clínicas, así como también durante las primeras dos a cuatro semanas después de cualquier aumento de dosis. Después de discontinuar el tratamiento, se debe efectuar un control glucémico (p. ej., de la GPA o la HbA1c) según la práctica clínica.

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

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

pacientes con control glucémico insuficiente, el manejo de la diabetes y el monitoreo deben intensificarse antes de iniciar la terapia con pasireotida y durante la misma.

Eventos cardiovasculares

Se ha notificado bradicardia con el uso de pasireotida (Ver "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 monitoreados atentamente. Puede ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio electrolítico.

Basado en dos estudios con voluntarios sanos, la pasireotida, administrada como Signifor® sc, ha mostrado prolongar el intervalo QT. Los análisis adicionales de los datos completos del estudio de QT, incluyendo el análisis de restitución del ECG cuantitativo latido a latido, mostraron que la pasireotida no altera la repolarización cardíaca de la misma manera que las drogas conocidas por prolongar el QT que están asociadas con pro-arritmia.

En los estudios clínicos efectuados en pacientes con enfermedad de Cushing se observó un QTcF >500 mseg en dos de 201 pacientes. Estos episodios fueron esporádicos y de manifestación aislada sin consecuencias clínicas evidentes. Tampoco se observaron episodios de torsadas de punta en ninguno de los estudios clínicos con pasireotida. La pasireotida debe utilizarse con precaución en pacientes que presentan un riesgo significativo de padecer prolongación del QT, como aquellos:

- con síndrome de QT largo congénito;
- con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.
- que toman antiarrítmicos u otras sustancias que se sepa prolongan el QT.
- con hipopotasemia o hipomagnesemia.

Se recomienda la realización de un ECG antes de iniciar el tratamiento con Signifor® y cuando esté indicado clínicamente. La hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Signifor® y los electrolitos deben vigilarse de forma periódica durante la terapia.

Pruebas de la función hepática

Se han observado comúnmente aumentos transitorios leves de aminotransferasas en sujetos sanos y pacientes tratados con pasireotida. También se han observado unos pocos casos de aumentos simultáneos de la ALT (alanina-aminotransferasa) de más del triple del LSN (límite superior normal) y de la bilirrubina de más del doble del LSN (Ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se recomienda la supervisión de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con Signifor® y después de 1 o 2 semanas y luego mensualmente por 3 meses durante el tratamiento. Posteriormente, dicha función debe supervisarse según la clínica.

En los pacientes con aumento de los niveles de transaminasas, se debe realizar una segunda evaluación de la función hepática para confirmar este resultado. Si el resultado se confirma, será necesario efectuar un control frecuente de la función hepática del paciente hasta que los valores desciendan a los niveles previos al tratamiento. El tratamiento con pasireotida debe ser discontinuado si el paciente desarrolla ictericia u otros signos indicativos de una disfunción hepática significativa, en caso de elevación sostenida de los valores de AST



(aspartato-aminotransferasa) o de ALT (alanina-aminotransferasa) de por lo menos un quintuplo del LSN, o si ocurren elevaciones de los valores de ALT o de AST de más del triple del LSN acompañados con la elevación de la bilirrubina de más del doble del LSN. Después de discontinuar el tratamiento con pasireotida se debe supervisar al paciente hasta su resolución. No se debe reanudar el tratamiento si se sospecha que la alteración de la función hepática está relacionada con Signifor®.

Vesícula biliar y acontecimientos biliares

La colelitiasis es una reacción adversa conocida del uso prolongado de los análogos de la somatostatina y ha sido reportada a menudo en los estudios clínicos de la Pasireotida (Ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se recomienda efectuar una ecografía de la vesícula biliar antes del tratamiento con Signifor® y cada 6 o 12 meses durante el mismo. En los pacientes que reciben Signifor®, la presencia de cálculos biliares es casi siempre asintomática; los cálculos sintomáticos se deben tratar según la práctica clínica.

Hormonas hipofisarias

La deficiencia de hormonas secretadas por la hipófisis es una secuela frecuente de la cirugía transfenoidal y aún más frecuente de la radioterapia de la hipófisis. Los pacientes con enfermedad de Cushing persistente o recurrente pueden presentar déficit 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. Por tal motivo, se debe vigilar la función de la hipófisis (tirotropina [TSH]/tiroxina no unida a proteína [T₄ libre], somatotropina [GH]/factor de crecimiento similar a la insulina 1 [IGF-1]) antes de comenzar el tratamiento con Signifor® y de forma periódica durante el mismo, según la clínica.

PRECAUCIONES

Interacciones farmacológicas

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

- un sustrato, inhibidor ni un inductor del CYP450 (citocromo P450) ;
- un sustrato del transportador de salida BCRP (proteína de resistencia en el cáncer de mama) ni del transportador de entrada OCT1 (transportador de cationes orgánicos 1) ni de los miembros 1B1, 1B3 o 2B1 de la familia de transportadores de entrada OATP (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos);
- un inhibidor de la UGT1A1 (UDP-glucuronosiltransferasa 1A1), de los transportadores de entrada OAT1 o OAT3, OATP 1B1 o 1B3, OCT1 o OCT2 ni de los transportadores de salida P-gp, BCRP, MRP2 (proteína asociada a resistencia a múltiples fármacos 2) o BSEP (bomba de expulsión de sales biliares).

Basándose en todos estos datos *in vitro* el potencial de que la pasireotida interactúe con la medicación concomitante *in vivo* con respecto al transporte, al metabolismo y/o a la fijación a proteínas es baja.

La influencia de un inhibidor P-gp en la farmacocinética de la pasireotida subcutáneo fue evaluada en estudios de interacciones droga-droga con co-administración de verapamilo en

CV

ORIGINAL 4 0 6 7



voluntarios sanos. No se observaron cambios en la tasa o extensión de la biodisponibilidad de pasireotida.

Se requiere cautela a la hora de administrar Signifor® con antiarrítmicos u otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT.

Interacciones previstas con otros fármacos

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

La pasireotida puede reducir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina. La coadministración de Signifor® y ciclosporina puede exigir un ajuste de dosis de ciclosporina para mantener la concentración terapéutica del fármaco.

En los perros, la pasireotida reduce la concentración sanguínea de ciclosporina al reducir la absorción intestinal de ésta. Se desconoce si dicha interacción ocurre en el ser humano. Por consiguiente, puede que sea necesario adaptar la dosis de ciclosporina cuando se coadministren pasireotida y ciclosporina conjuntamente (véase el apartado 6 "Advertencias y precauciones").

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

Mujeres con capacidad de concebir y métodos anticonceptivos

Estudios realizados con animales han demostrado que pasireotida es perjudicial para el feto en desarrollo. Se recomienda que las mujeres con capacidad de concebir utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con pasireotida; además se les debe notificar que el tratamiento con pasireotida puede aumentar la fecundidad.

Parto

No se dispone de datos en seres humanos. Los estudios en ratas no indican efectos en el parto.

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado efectos tóxicos en la reproducción. Se desconoce el riesgo para el ser humano. Signifor® debe prescribirse en mujeres embarazadas sólo si los beneficios superan los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

No se sabe si la pasireotida se excreta por la leche materna. Los datos obtenidos en ratas muestran que la pasireotida administrada por vía s.c., se excreta por la leche. Las madres lactantes no deben utilizar Signifor®, pues no se puede descartar que existan riesgos para el lactante.

Ch

4067



ORIGINAL

Fertilidad

Los estudios en ratas con pasireotida administrada por vía s.c., muestran efectos en el aparato reproductor femenino. Se desconoce la relevancia clínica de estos efectos en los seres humanos.

Los beneficios terapéuticos de una reducción o normalización de los niveles de cortisol sérico en pacientes mujeres con enfermedad de Cushing tratadas con pasireotida pueden mejorar la fecundidad.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 201 pacientes con enfermedad de Cushing recibieron Signifor® en estudios clínicos de Fase II y III. El perfil toxicológico de Signifor® fue acorde con el de los análogos de la somatostatina, excepto por la incidencia de hipocortisolismo y el 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). La media de edad de los pacientes fue de aproximadamente 40 años con predominio de pacientes femeninas (77,8%). La mayoría de los pacientes padecían enfermedad de Cushing persistente o recurrente (83,3%) y unos pocos pacientes ($\leq 5\%$) de cada grupo habían recibido radiación previa de la hipófisis. La mediana de exposición al tratamiento (hasta la fecha de cierre del análisis principal de la eficacia y seguridad) fue de 10,37 meses (de 0,03 a 37,8), y el 67,9% de los pacientes tuvieron una exposición de por lo menos seis meses.

Las reacciones adversas se produjeron con una frecuencia y gravedad comparables en ambos grupos. Se reportaron reacciones adversas grado 1 y 2 según el Criterio de Terminología Común para reacciones adversas v3.0 (CTC) en el 57,4% de los pacientes; reacciones adversas de CTC grado 3 en el 35,8% de los pacientes y reacciones adversas de CTC grado 4 en el 2,5% de los pacientes. Las reacciones adversas de grado CTC 3 o 4 se relacionaron principalmente con la hiperglucemia. Las reacciones adversas más frecuentes (de frecuencia $\geq 10\%$) fueron: diarrea, náuseas, dolor abdominal, colelitiasis, hiperglucemia, diabetes mellitus, fatiga y aumento de la hemoglobina glicosilada. No hubo muertes durante el estudio. La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas hasta la fecha de cierre del análisis, en cada grupo posológico y en total, que los investigadores consideraron presuntamente relacionadas con el fármaco de estudio y se notificaron con una frecuencia general superior al 5%.

Resumen tabulado de reacciones adversas de estudios clínicos.

Las reacciones adversas de estudios clínicos se enumeran de acuerdo al Sistema Órgano Clase primario del MedDRA. Dentro de cada Sistema Órgano Clase, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, figurando primero las más frecuentes. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa a la droga se basa en la siguiente conversión (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

ORIGINAL 406755



Tabla 5

Reacciones adversas sospechada de estar relacionada con el medicamento según el investigador con una frecuencia general mayor al 5% y otras reacciones adversas notables las cuales ocurrieron con una frecuencia igual o menor al 5% en el estudio de Fase III efectuado en pacientes con enfermedad de Cushing

Sistema Órgano Clase Primario	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				
Hiper glucemia:	31 (37,8)	32 (40,0)	63 (38,9)	Muy frecuente
Diabetes mellitus	13 (15,9)	16 (20,0)	29 (17,9)	Muy frecuente
Diabetes mellitus de tipo 2	10 (12,2)	5 (6,3)	15 (9,3)	Frecuente
Disminución del apetito	6 (7,3)	7 (8,8)	13 (8,0)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	5 (6,1)	7 (8,8)	12 (7,4)	Frecuente
Desordenes cardíacos				
Bradicardia Sinusal	6 (7,3)	1 (1,3)	7 (4,3)	Frecuente
Prolongación QT	3 (3,7)	3 (3,8)	6 (3,7)	Frecuente
Desordenes vasculares				
Hipotensión	2 (2,4)	4 (5,0)	6 (3,7)	Frecuente
Desórdenes de la sangre y el 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 parte superior del abdomen	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares				
Colelitiasis	25 (30,5)	23 (28,8)	48 (29,6)	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos generales y en el lugar de la administración				
Reacciones en el lugar de la inyección	10 (12,2)	12 (15,0)	22 (13,6)	Muy frecuente
Fatiga	7 (8,5)	12 (15,0)	19 (11,7)	Muy frecuente

cy

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 1152
 Apoderado



Sistema Órgano Clase Primario Término preferido	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N=82 n (%)	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N=80 n (%)	Total N=162 n (%)	Categoría de frecuencia (total)
Pruebas complementarias				
Hemoglobina glicosilada elevada	10 (12,2)	7 (8,8)	17 (10,5)	Muy frecuente
γ-glutamyltransferasa elevada	8 (9,8)	7 (8,8)	15 (9,3)	Frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	9 (11,0)	5 (6,3)	14 (8,6)	Frecuente
Lipasa elevada	7 (8,5)	5 (6,3)	12 (7,4)	Frecuente
Glucemia elevada	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente
Incremento de la amilasa sanguínea	4 (4,9)	0 (0,0)	4 (2,5)	Frecuente
Tiempo de protrombina prolongado	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (2,1)	Frecuente

Descripción de reacciones adversas específicas

Trastornos del metabolismo de la glucosa

El aumento de la glucemia en ayuno fue la alteración de laboratorio de CTC grado 3 reportada con mayor frecuencia (en el 23,2% de los pacientes) en el estudio de Fase III efectuado en pacientes con enfermedad de Cushing. Los aumentos medios de la HbA1c fueron menos pronunciados en los pacientes que eran normoglucémicos que en los que eran pre-diabéticos o diabéticos al ingreso en el estudio (Tabla 6).

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

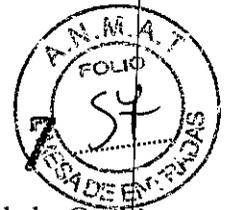
Estado glucémico al ingreso en el estudio (n = número general de pacientes)	600 µgd.v.d.		900 µg d.v.d.	
	Al inicio	Mes 6	Al inicio	Mes 6
Pacientes normoglucémicos (n=62)	5,29	6,50	5,22	6,75
Pacientes pre-diabéticos (n=38)	5,77	7,45	5,71	7,13
Pacientes diabéticos (n=54)	6,50	7,95	6,42	8,30

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

Se recomienda la supervisión de la glucemia en los pacientes tratados con Signifor® (“ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

Trastornos gastrointestinales

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



Reacciones en el lugar de la inyección

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

Función de la tiroides

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

Se ha descrito hipotiroidismo con el uso de Signifor® en siete pacientes que participaron en el estudio de Fase III en enfermedad de Cushing; dos de estos casos fueron considerados como relacionados con la droga por el investigador. No obstante, los siete pacientes presentaban cifras de TSH cercanas o inferiores al límite inferior normal 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 aumentos transitorios de las enzimas hepáticas con el uso de análogos de la somatostatina y dichos aumentos también se observaron en sujetos sanos y en pacientes que recibieron la Pasireotida en los estudios clínicos. Los aumentos fueron casi siempre asintomáticos, de grado CTC leve y reversibles con el tratamiento continuo. Se han observado unos pocos casos de aumentos simultáneos de la ALT y de la bilirrubina de más del triple o del doble del LSN, respectivamente. Todos los casos de aumentos simultáneos ocurrieron en los diez primeros días de tratamiento con Signifor®. Los individuos se recuperaron sin secuelas clínicas y las pruebas de la función hepática volvieron a dar los mismos resultados que al inicio después de la discontinuación del tratamiento.

Se recomienda el control de las enzimas hepáticas antes del tratamiento con Signifor® y durante el mismo (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES"), según la clínica.

Enzimas pancreáticas

Se han observado aumentos asintomáticos de la lipasa y la amilasa en pacientes que recibieron pasireotida en los ensayos clínicos. Los aumentos fueron mayoritariamente leves según CTC y reversibles durante el curso del tratamiento. La pancreatitis es un evento adverso potencial asociado al uso de análogos de la somatostatina debido a la asociación entre la coledocistitis y la pancreatitis aguda.

"Información para profesionales médicos

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

Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imirtzian
Gte de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

4067
ORIGINAL



SOBREDOSIFICACION

No se han reportado casos de sobredosificación en los pacientes que recibieron pasireotida por vía subcutánea. Se han administrado dosis de hasta 2,1mg dos veces al día a voluntarios sanos observándose reacciones adversas de diarrea muy frecuentemente.

En caso de sobredosificación, se recomienda iniciar un tratamiento de soporte adecuado, según el estado clínico del paciente, hasta la resolución de los síntomas.

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

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

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

PRESENTACION

Envases conteniendo 6 ampollas o envases múltiples que contienen 18 (3 envases de 6), 30 (5 envases de 6) o 60 (10 envases de 6) ampollas.

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.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la luz.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG. Stein, Suiza.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.267

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 01/02/2016

Tracking Number: 2015-PSB/GLC-0796-s

Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



Novartis

INFORMACION PARA EL PACIENTE

SIGNIFOR®
PASIREOTIDA

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Solución inyectable
Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para usted. No lo use para otra enfermedad; no se lo dé a otras personas, aunque los signos de su enfermedad sean similares a los suyos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Composición de Signifor®

Cada ampolla de Signifor® 0,3 mg/1 mL solución inyectable contiene:

Pasireotida (como base libre).....0,3 mg

Excipientes: manitol 49,50 mg; ácido tartárico 1,501 mg; hidróxido de sodio c.s.p. pH 4,2; agua para inyectables c.s.p. 1 mL.

Cada ampolla de Signifor® 0,6 mg/1 mL solución inyectable contiene:

Pasireotida (como base libre).....0,6 mg

Excipientes: manitol 49,50 mg; ácido tartárico 1,501 mg; hidróxido de sodio c.s.p. pH 4,2; agua para inyectables c.s.p. 1 mL.

Cada ampolla de Signifor® 0,9 mg/1 mL solución inyectable contiene:

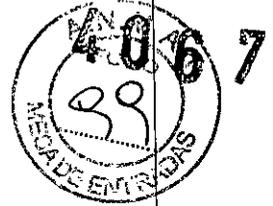
Pasireotida (como base libre).....0,9 mg

Excipientes: manitol 49,50 mg; ácido tartárico 1,501 mg; hidróxido de sodio c.s.p. pH 4,2; agua para inyectables c.s.p. 1 mL.

CM

Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imirtzian
Gte de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



En este prospecto

- ¿Qué es Signifor® y para qué se utiliza?
- ¿Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Signifor®?
- ¿Cómo utilizar Signifor®?
- Posibles efectos adversos
- ¿Cómo conservar Signifor®?
- Presentación

¿Qué es Signifor® y para qué se utiliza?

Signifor® 0,3; 0,6 y 0,9 mg solución inyectable contiene la sustancia activa pasireotida, que es un compuesto sintético derivado de la somatostatina.

¿Para qué se utiliza Signifor®?

Signifor® es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza para tratar la enfermedad de Cushing causada por una agrandamiento de la hipófisis (adenoma hipofisario, un tumor benigno) que conduce a la producción excesiva de una hormona denominada corticotrofina (ACTH). Esta hiperproducción de ACTH hace que el organismo produzca cantidades excesivas de otra hormona denominada cortisol. El exceso de cortisol conduce a diversos signos y síntomas como aumento de peso con obesidad abdominal, "cara de luna llena", propensión a sufrir hematomas, anomalías menstruales, exceso de vello en el cuerpo y la cara, desgaste muscular acompañado de debilidad y cansancio generalizados, depresión y disminución de la libido. Signifor® bloquea la producción de ACTH y de cortisol y contribuye a atenuar los síntomas causados por el exceso de cortisol.

¿Cómo funciona Signifor®?

Signifor® contiene una nueva sustancia sintética que imita los efectos de la somatostatina, una sustancia presente naturalmente en el organismo humano capaz de bloquear la producción de determinadas hormonas, incluida la ACTH. La ventaja de Signifor® con respecto a la somatostatina es que ejerce un efecto más potente y prolongado.

Signifor® se une a los receptores de somatostatina que están presentes en grandes cantidades en muchos tipos de tumores, sobre todo en los que producen cantidades excesivas de hormonas.

En la enfermedad de Cushing, las células tumorales de la hipófisis que producen cantidades excesivas de corticotrofina también contienen receptores de somatostatina.

Al unirse a estos receptores de somatostatina, Signifor® reduce la producción de ACTH de las células tumorales y, por consiguiente, la hiperproducción de cortisol.

Si tiene cualquier duda sobre el modo de acción de Signifor® o el motivo por el que le han prescrito este medicamento, consulte a su médico.

¿Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Signifor®?

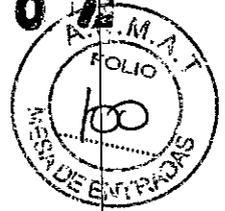
Siga exactamente todas las instrucciones de su médico aunque sean diferentes de la información general contenida en este prospecto.

cy

S
Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imrtzian
Gte de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

4067



No use Signifor®

- Si padece un trastorno hepático grave.

Si esto aplica a Usted, no utilice Signifor® e informe a su médico

Tenga cuidado especial con Signifor®

Si algo de esto le aplica informe a su médico antes de recibir Signifor®:

- Si usted tiene problemas con el nivel de azúcar en la sangre, ya sean concentraciones excesivas (diabetes) o insuficientes (hipoglucemia);
- Si usted tiene problemas hepáticos;
- Si usted tiene desórdenes cardíacos o del ritmo cardíaco, como por ejemplo latidos irregulares o una señal eléctrica anormal denominada "prolongación del intervalo QT" o "prolongación de QT";
- Si usted tiene bajas concentraciones de potasio o de magnesio en la sangre;
- Si usted tiene cálculos biliares.

Informe también a su médico si está tomando o ha tomado alguna vez:

- Medicamentos para controlar el ritmo cardíaco (antiarrítmicos) o medicamentos que pueden afectar el ritmo cardíaco (prolongación de QT).
- Medicamentos para controlar la tensión arterial (por ejemplo, betabloqueantes o antagonistas del calcio) o para controlar el equilibrio electrolítico del organismo (potasio, magnesio).

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Signifor®

Si experimenta signos o síntomas como debilidad extrema, pérdida de peso, náuseas, vómito e hipotensión (potencial signo de bajo nivel de una hormona llamada cortisol), consulte inmediatamente a su médico.

Monitoreo durante el tratamiento con Signifor®

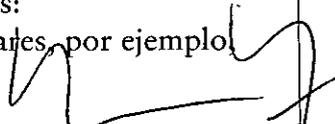
- Su médico puede monitorear sus niveles de azúcar en sangre y puede necesitar iniciar un tratamiento antidiabético o ajustar la dosis del mismo. También puede monitorear su ritmo cardíaco con una máquina que mide la actividad eléctrica del corazón (una prueba llamada "ECG" o electrocardiograma). Si usted toma medicación para el corazón, su médico puede necesitar ajustar su dosis.
- Su médico podría chequear periódicamente su vesícula biliar, sus enzimas hepáticas y sus hormonas hipofisarias.

Uso de otros medicamentos (interacciones con otros medicamentos incluyendo vacunas)

Generalmente podrá seguir tomando otros medicamentos durante el tratamiento con Signifor®. No obstante, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Es particularmente importante que no olvide mencionar los siguientes:

- Antiarrítmicos empleados para tratar latidos cardíacos irregulares, por ejemplo, amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol;

cy


Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



- Medicamentos que pueden tener efectos adversos en la función cardíaca (prolongación del intervalo QT), por ejemplo ketoconazol, cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, bepridil, pimozida;
 - Algunos otros medicamentos como ciclosporina, quinidina, terfenadina, bromocriptina.
- Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro si su medicamento es uno de los listados arriba.

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)

No hay instrucciones especiales para los pacientes mayores de 65 años.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Signifor® no debe utilizarse en niños y adolescentes.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Su médico le comentará los posibles riesgos del tratamiento con Signifor® durante el embarazo.

- No se recomienda utilizar Signifor® durante el embarazo a no ser que sea imprescindible. Es importante informar a su médico si está embarazada o piensa que podría estarlo; él le explicará si puede usar Signifor® durante el embarazo.
- No debe amamantar mientras recibe Signifor® porque no se sabe si Signifor® pasa a la leche materna.
- Las mujeres con posibilidad de embarazarse deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. Pregunte a su médico si debe usar un método anticonceptivo antes de comenzar a recibir Signifor®.

¿Cómo utilizar Signifor®?

Siga exactamente las instrucciones del médico y no utilice más inyecciones de las que le haya recetado.

Dosis de Signifor®

La dosis recomendada de Signifor® es de una inyección subcutánea (debajo de la piel) de 0,9 mg dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas). Le será más fácil recordar su tratamiento si aplica las inyecciones de Signifor® cada día a la misma hora.

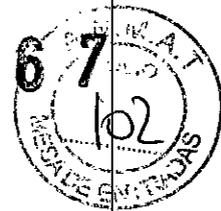
Si tiene hiperglucemia (niveles elevados de azúcar en la sangre) o trastornos hepáticos antes de comenzar el tratamiento con Signifor®, su médico podría recetarle una dosis menor.

Su médico vigilará su respuesta al tratamiento con Signifor® y podría aumentar o reducir la dosis en consecuencia.

Su médico o su enfermera le enseñarán a autoinyectarse Signifor®. También debe leer las instrucciones de administración que figuran en el apartado 7, al final de este

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

4067
ORIGINAL



prospecto. Si tiene cualquier duda, póngase en contacto con su médico, enfermera o farmacéutico.

Signifor® es un medicamento para administración subcutánea. Esto significa que se inyecta con una aguja corta en el tejido adiposo justo debajo de la piel. Los muslos y el abdomen son zonas adecuadas para aplicar inyecciones subcutáneas. Para no estar adolorido y tener piel irritada, ponga cada inyección en un lugar diferente del anterior. Evite asimismo aplicar las inyecciones en lugares sensibles o con piel irritada.

¿Cuánto tiempo utilizar Signifor®?

Use Signifor® durante el tiempo que le indique su médico.

Si usted tiene preguntas sobre por cuánto tiempo utilizar Signifor®, hable con su médico o farmacéutico.

Si usa más Signifor® del que debiera

Si usa accidentalmente más Signifor® del que le recetó su médico, póngase rápidamente en contacto con él o con su enfermera o farmacéutico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología:

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

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

Si olvidó usar Signifor®

No tome una dosis doble de Signifor® para compensar una dosis omitida. Si olvidó una dosis de Signifor®, aplique simplemente la siguiente inyección a la hora programada.

Si interrumpe el tratamiento con Signifor®

Si interrumpe el tratamiento con Signifor®, es posible que su concentración de cortisol vuelva a subir y que reaparezcan los síntomas. Por lo tanto, no interrumpa el tratamiento con Signifor® sin antes consultar a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Signifor® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los padecen.

Algunos efectos adversos pueden ser serios

Si usted experimenta alguno de estos efectos adversos informe a su médico inmediatamente.

Efectos adversos muy frecuentes

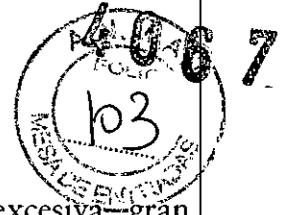
(Estos efectos adversos pueden afectar a más de 1 cada 10 pacientes)

CS


Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



- Niveles de azúcar en sangre altos (puede experimentar sed excesiva, gran cantidad de orina, aumento del apetito con pérdida de peso, cansancio).
- Cálculos biliares (puede experimentar dolor de espalda repentino o dolor en la parte derecha de su abdomen).

Efectos adversos frecuentes

(Estos efectos adversos pueden afectar entre 1 y 10 cada 100 pacientes)

- Niveles de cortisol bajos (puede experimentar debilidad extrema, pérdida de peso, náuseas, vómitos, baja presión sanguínea)
- Ritmo cardíaco lento
- Intervalo QT prolongado, un efecto no deseado en la actividad eléctrica del corazón.

Otros efectos adversos posibles

Otros efectos adversos incluyen los listados a continuación.

Si estos efectos adversos se vuelven severos, informe a su médico.

Efectos adversos muy frecuentes

(Estos efectos adversos pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Diarrea
- Náuseas
- Dolor abdominal
- Cansancio
- Dolor local en el lugar de la inyección
- Cambios en los niveles de azúcar en la sangre
- Resultado anómalo en los análisis de sangre (el nivel de hemoglobina glicosilada indica el nivel promedio de azúcar en la sangre durante los meses previos)

Efectos adversos frecuentes

(Estos efectos adversos pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- Hipotensión
- Disminución del apetito
- Vómito
- Dolor de cabeza
- Pérdida de cabello
- Cambios en los resultados de las pruebas de la función hepática
- Cambios en los resultados de las pruebas de la función pancreática
- Cambios en los parámetros de coagulación sanguínea

Efectos adversos poco frecuentes

(Estos efectos adversos pueden afectar de 1 a 10 de cada 1.000 pacientes)

- Bajos recuentos de glóbulos rojos (anemia)

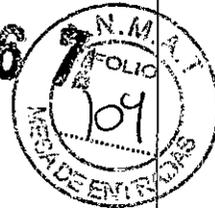
Si alguno de estos efectos adversos le afecta gravemente, informe a su médico.

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

CM

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

406



ORIGINAL

Información adicional

¿Qué contiene Signifor®?

Signifor® se presenta en forma de una solución inyectable en una ampolla de vidrio incoloro de 1 mL que dispone de un solo punto de corte.

- El **principio activo** de Signifor® es la pasireotida. Cada ampolla contiene 0,3 mg, 0,6 mg o 0,9 mg de pasireotida.
- Los otros ingredientes son manitol, ácido tartárico, hidróxido de sodio y agua para inyectables

Instrucciones de uso de Signifor®

Signifor® debe administrarse con jeringas y agujas hipodérmicas estériles y desechables.

Aunque su médico o su enfermera le hayan enseñado a utilizar las ampollas de Signifor®, lea detenidamente la siguiente información antes de usarlas. Si tiene alguna duda sobre la manera de aplicar la inyección o cualquier otra pregunta, consulte a su médico o a su enfermera.

La inyección puede ser preparada utilizando dos agujas diferentes para extraer e inyectar la solución o una aguja inyección fina y corta para ambos pasos. Basado en la práctica clínica local, su doctor o enfermera puede decirle que método utilizar. Por favor siga sus instrucciones.

Conserve las ampollas de Signifor® en las condiciones indicadas en la caja.

Información importante sobre seguridad

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

Material necesario para ponerse la inyección subcutánea

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

Lugar de inyección

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

CS

[Handwritten signature]
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico · M.N. 11521
Apoderado

4067
ORIGINAL



Preparativos

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

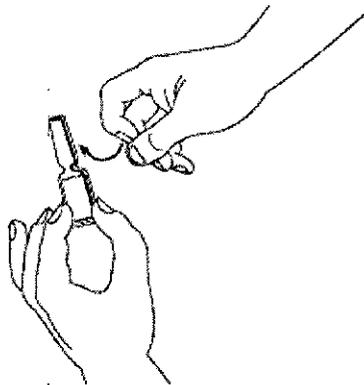
- Lávese perfectamente las manos con agua y jabón. Use siempre agujas y jeringas desechables nuevas cada vez que vaya a ponerse una inyección.
- Las jeringas y las agujas deben utilizarse solo una vez. Las agujas y las jeringas no deben compartirse nunca con otra persona.
- Extraiga la ampolla de la caja y examínela con detenimiento.
- **NO LA USE** si está rota, si el líquido parece turbio o si contiene partículas. En todos estos casos, devuelva el producto con su envase a la farmacia.
- Las ampollas deben abrirse inmediatamente antes de la administración, y cualquier parte del contenido que no se utilice debe desecharse.

Verifique la fecha de expiración y la dosis:

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

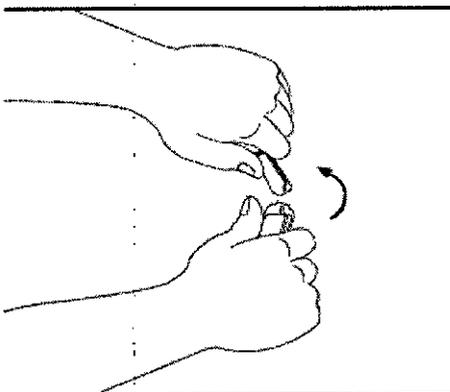
NO USE el medicamento si ha expirado o si la dosis es incorrecta. En cualquiera de estos casos, devuelva el producto con su envase a la farmacia.

¿Cómo inyectarse Signifor®?



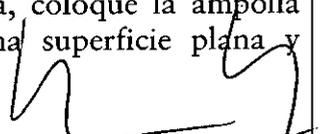
Antes de emprender la Etapa 1, limpie el lugar de inyección elegido con una gasa con alcohol.

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



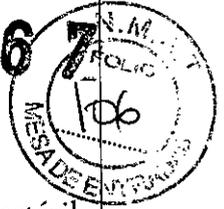
Etapa 2: Procedimiento recomendado: sostenga la ampolla boca arriba con el punto de color mirando en dirección contraria a su rostro. Sostenga con una mano la base de la ampolla. Con ambos pulgares juntos, uno por arriba y otro por debajo del cuello de la ampolla, parta la parte superior de la ampolla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

CM

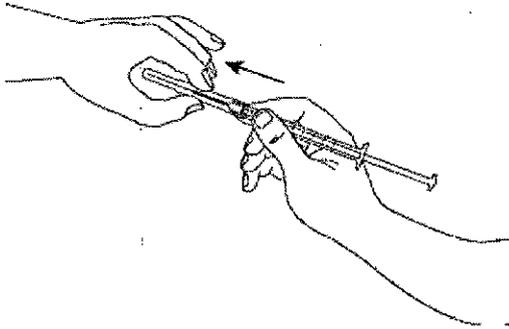

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apederado

ORIGINAL

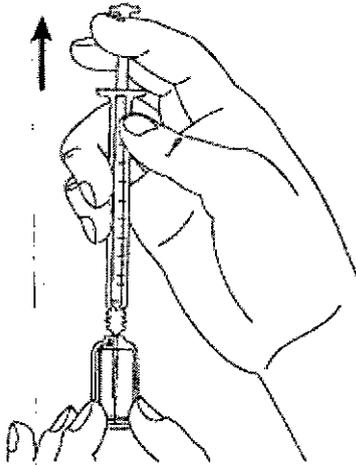
4067



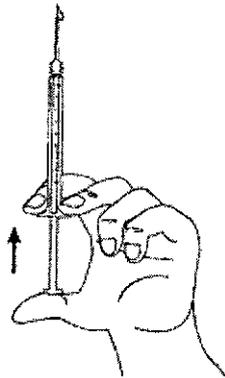
Etapa 3: Conecte la aguja a la jeringa estéril. Quite el capuchón de la aguja.



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

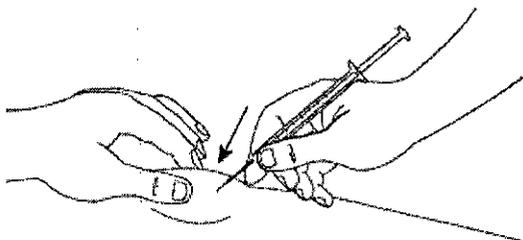


Etapa 5: Sostenga la jeringa entre dos dedos de la mano con el pulgar apoyado en la base del émbolo. Golpetee la jeringa con los dedos para eliminar las burbujas. Cerciórese de que no haya burbujas de aire en la jeringa presionando el émbolo hasta que aparezca la primera gota en la punta de la aguja. No deje que la aguja entre en contacto con ningún objeto. Ahora usted puede inyectar el medicamento.



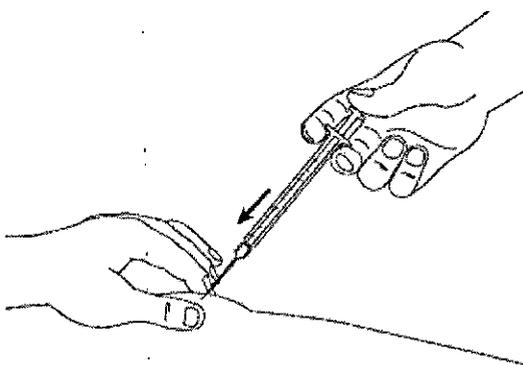
mw

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

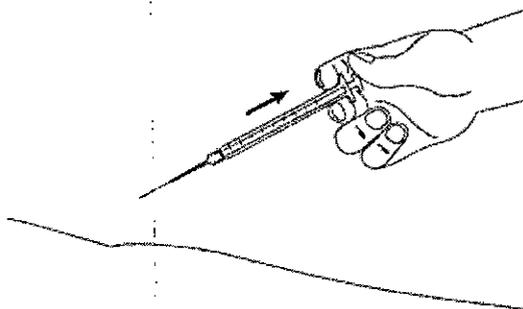


Etapa 6: Pellizque suavemente la piel en el lugar de inyección e inserte la aguja en dicho sitio a un ángulo de 45 grados aproximadamente (como se indica en la figura).

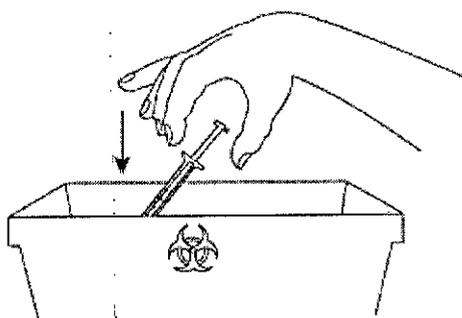
Tire ligeramente del émbolo para verificar que no ha perforado ningún vaso sanguíneo. Si observa sangre en la jeringa, primero retire la aguja de la piel, luego reemplace la aguja corta por una nueva e inserte la aguja nueva en otro lugar de inyección.



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



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



Etapa 9: Deseche de inmediato la jeringa y la aguja utilizadas en un recipiente para objetos punzantes o en otro recipiente para desechos rígido y con tapa.

cm


Novartis Argentina S.A.
Sr. Sergio Mirzian
Director de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

4067108



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.

¿Cómo conservar Signifor®?

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la luz.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Presentación

Envases conteniendo 60 (10 envases de 6) ampollas.

Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.267

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 01/02/2016

Tracking Number: 2015-PSB/GLC-0796-s

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico - M.N. 11521
ApoDERado