



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

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

DISPOSICIÓN Nº **8 9 6 3**

BUENOS AIRES, **09 AGO 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008088-16-1 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 LAR / PASIREOTIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SUSPENSION INYECTABLE, PASIREOTIDA (COMO PAMOATO DE PASIREOTIDA 27,420 mg) 20 mg - PASIREOTIDA (COMO PAMOATO DE PASIREOTIDA 54,840 mg) 40 mg - PASIREOTIDA (COMO PAMOATO DE PASIREOTIDA 82,260 mg) 60 mg; aprobada por Certificado Nº 57.929.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

UP
V.F.
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° 8963

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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 a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SIGNIFOR LAR / PASIREOTIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SUSPENSION INYECTABLE, PASIREOTIDA (COMO PAMOATO DE



"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° 8963

PASIREOTIDA 27,420 mg) 20 mg - PASIREOTIDA (COMO PAMOATO DE PASIREOTIDA 54,840 mg) 40 mg - PASIREOTIDA (COMO PAMOATO DE PASIREOTIDA 82,260 mg) 60 mg; los nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente que constan de fojas 56 a 145, para los prospectos y de fojas 147 a 167, para la información para el paciente, desglosando de fojas 56 a 85 y 147 a 153.

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


ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008088-16-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

8963


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

JP
V.F.



ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO POR TRIPLICADO

Novartis

8 9 6 3

**SIGNIFOR® LAR
PASIREOTIDA**

09 AGO 2016

Polvo para suspensión inyectable
Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

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

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

Excipientes:

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

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

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

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

Excipientes:

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

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

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

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

Excipientes:

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Somastostatina y análogos. Código ATC: H01CB05

INDICACIONES

Signifor® LAR es un análogo de la somatostatina indicado para el tratamiento de pacientes con acromegalia que han tenido una respuesta inadecuada a la cirugía y/o para aquellos pacientes que la misma no es una opción.

V.F

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

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

La pasireotida es un ciclohexapéptido novedoso, un análogo inyectable de la somatostatina. Al igual que las hormonas peptídicas naturales somatostatina 14 y somatostatina 28 (también conocidas como factores de inhibición de la liberación de somatotropina o SRIF) y otros análogos de la somatostatina, la pasireotida ejerce su actividad farmacológica al fijarse a los receptores de la somatostatina. Se conocen cinco subtipos del receptor de la somatostatina en el ser humano, a saber: hsst1, hsst2, hsst3, hsst4 y hsst5. En condiciones fisiológicas normales, tales subtipos se expresan en tejidos distintos. Los análogos de la somatostatina se unen a los receptores hsst con diferente potencia (Tabla 1). La pasireotida se fija con gran afinidad a cuatro de los cinco receptores hsst.

Tabla 1 Afinidad de unión de la somatostatina (SRIF-14), la pasireotida, la octreotida y la lanreotida a los cinco subtipos de receptores humanos de la somatostatina (hsst1-5)

Compuesto	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatina (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasireotida	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	> 1000	0,16±0,01
Octreotida	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	> 1000	6,3±1,0
Lanreotida	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

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

Farmacodinamia

Los receptores de la somatostatina se expresan en muchos tejidos, especialmente en los tumores neuroendocrinos que secretan hormonas en cantidades excesivas, como la hormona de crecimiento (somatotropina) en la acromegalia. La pasireotida, debido a su amplitud de unión a los receptores de la somatostatina, tiene el potencial para estimular los receptores de los subtipos sstr2 y sstr5, de gran importantes para la inhibición de la secreción de GH y IGF-1 y, por lo tanto, para ser más eficaz en el tratamiento de los pacientes acromegálicos que otros análogos de la somatostatina.

Metabolismo de la glucosa

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



peptidasa-4 (DDP-4)) fue muy eficaz a la hora de tratar la hiperglucemia asociada con la pasireotida en voluntarios sanos.

Electrofisiología cardíaca

El efecto de la pasireotida (administrada como Signifor por vía subcutánea) sobre el intervalo QT se evaluó en dos rigurosos estudios comparativos con grupos cruzados. En el primero de dichos estudios, en el que se investigó la dosis de 1.950 µg administrada dos veces por día (d.v.d.), la variación media máxima del QTcF (restada del placebo) con respecto al inicio ($\Delta\Delta$ QTcF) fue de 17,5 ms (IC del 90%: 15,53; 19,38). En el segundo estudio, en el que se investigó las dosis de 600 y 1.950 µg administradas dos veces por día (d.v.d.), la variación media máxima del QTcF (restada del placebo) con respecto al inicio ($\Delta\Delta$ QTcF) fue de 13,19 ms (IC del 90%: 11,38; 15,01) y 16,12 ms (IC del 90%: 14,30; 17,95 ms), respectivamente. En ambos estudios la variación media máxima (restada del placebo) desde el inicio tuvo lugar 2 horas después de la dosis. Ambas dosis de Signifor redujeron la frecuencia cardíaca; la diferencia máxima con respecto al placebo se observó al cabo de 1 hora con la dosis de 600 µg de pasireotida administrada d.v.d. (-10,39 latidos por minuto) y a las 0,5 horas con la dosis de 1.950 µg de pasireotida administrada d.v.d. (-14,91 latidos por minuto). No se observaron episodios de *torsade de pointes*.

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

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

Distribución


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

En los voluntarios sanos, la pasireotida administrada como Signifor® LAR 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 revela que la pasireotida se localiza principalmente en el plasma (el 91%). La unión a proteínas plasmáticas es moderada (el 88%) e independiente de la concentración.

La pasireotida tiene una reducida capacidad de penetración pasiva y probablemente sea un sustrato de la P-gp, aunque cabe esperar que la P-gp ejerza un efecto exiguo sobre la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación de la pasireotida (ADME). En concentraciones de dosis terapéuticas no se espera que la pasireotida sea un sustrato del transportador de salida BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama) ni del transportador de entrada OCT1 (transportador de cationes orgánicos 1) ni tampoco de los miembros 1B1, 1B3 o 2B1 de la familia de transportadores de entrada OATP (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos).

Biotransformación/ Metabolismo

La pasireotida es muy estable metabólicamente en los microsomas hepáticos y renales del ser humano. En los voluntarios sanos, la pasireotida se encuentra predominantemente inalterada en el plasma, la orina y las heces.

Eliminación

La pasireotida se elimina mayormente por depuración hepática (eliminación biliar) y en mucho menor grado por vía renal. En un estudio de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME) en el ser humano realizado con pasireotida administrada como Signifor s.c. en una dosis única de 600 µg, el $55,9 \pm 6,63\%$ de la dosis radiactiva se recuperó durante los primeros 10 días después de la administración: el $48,3 \pm 8,16\%$ en las heces y el $7,63 \pm 2,03\%$ en la orina.

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

Estado estacionario farmacocinético

El estado estacionario farmacocinético de la pasireotida administrada como Signifor® LAR se alcanza al cabo de tres meses. Tras múltiples dosis intramusculares cada 4 semanas (28 días), Signifor® LAR presenta exposiciones farmacocinéticas aproximadamente proporcionales a la dosis en el intervalo de 20 a 60 mg cada 4 semanas en pacientes con acromegalia.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos (65 años de edad o más)

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

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


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

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes con disfunción renal

No obstante, la depuración renal contribuye mínimamente a la eliminación de la pasireotida en el ser humano. En un estudio clínico donde se aplicó una única dosis de pasireotida de 900 µg, como Signifor s.c, a sujetos con disfunción renal, un grado de insuficiencia renal leve, moderada o severa o en un estado de falla renal no tuvieron un impacto significativo en la farmacocinética de la pasireotida.

Pacientes con disfunción hepática

En un estudio clínico con administración de una única dosis de pasireotida de 600 µg administrada como Signifor s.c. en pacientes con disfunción hepática, aquellos con una disfunción hepática moderada y grave (clases B y C de Child-Pugh) exhibieron exposiciones significativamente mayores que los sujetos con una función hepática normal. Se observó que en los grupos con disfunción hepática moderada o grave el AUC_{∞} aumentó un 60% y un 79%, la $C_{máx}$ aumentó un 67% y un 69% y la CL/F disminuyó un 37% y un 44%, respectivamente, en comparación con el grupo de referencia.

Datos demográficos

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de la pasireotida administrada como Signifor® LAR sugieren que la raza, el sexo biológico y el peso corporal no ejercen una influencia relevante sobre los parámetros farmacocinéticos. No es necesario proceder a ajustes de la dosis basados en los datos demográficos.

Estudios clínicos

Pacientes sin tratamiento previo, Estudio C2305

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

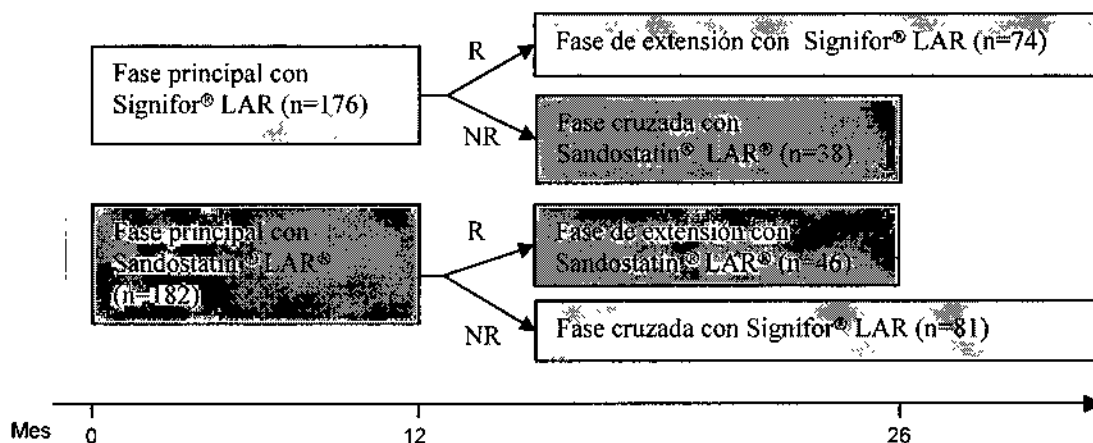
Los dos grupos terapéuticos estaban bien equilibrados en cuanto a las características demográficas y patológicas iniciales. El 59,7 y el 56% de los pacientes en los grupos terapéuticos que recibieron, respectivamente, Signifor® LAR y Sandostatin® LAR® no habían sido sometidos a ninguna cirugía hipofisaria anterior (su enfermedad era de novo). La media de la edad de los pacientes fue de aproximadamente 45 años. Las mujeres constituían el 52% de los pacientes en ambos grupos terapéuticos; el 59,7% de los pacientes en el grupo del Signifor® LAR y el 61,0% de los pacientes en el grupo del Sandostatin® LAR® eran de raza blanca.


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

V.F.

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

Figure 1 Diseño del estudio – Estudio C2305



R: Responder / NR: No-Responder. La decisión de continuar en la misma rama de tratamiento o cambiar a otra rama está basada en el estado de ambos respondedores y en la discreción del investigador.

Fase principal

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

Tabla 2 Resultados clave el duodécimo mes (Estudio C2305)

	Signifor® LAR n (%) N=176	Sandostatin® LAR® n (%) N=182	Valor de p
GH $<2,5 \mu\text{g/l}$ e IGF-1 normalizado *	31,3%	19,2%	p=0,007
GH $<2,5 \mu\text{g/l}$ e IGF-1 $\leq\text{LSN}$	35,8%	20,9%	-
IGF-1 normalizado	38,6%	23,6%	p=0,002
GH $<2,5 \mu\text{g/l}$	48,3%	51,6%	p=0,536

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

LSN = límite superior del intervalo normal de valores

La proporción de pacientes que alcanzaron pronto el control bioquímico en el estudio (a saber, el tercer mes) fue mayor en el grupo que recibió Signifor® LAR que en el de Sandostatin® LAR® (el 30,1% y el 21,4%, respectivamente) y se mantuvo en todas las evaluaciones posteriores durante la fase principal.

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

Llegado el 12° mes, la reducción en el volumen tumoral fue comparable entre los grupos terapéuticos y en los pacientes con y sin cirugía hipofisaria anterior. El 98% de los pacientes tratados con Signifor LAR tuvieron una reducción o ningún cambio en el volumen del tumor desde el inicio evaluado mediante una resonancia magnética en el mes 12. El cambio medio (en rango) en el volumen del tumor fue una reducción del 39.8% (-97.6% a 16.9%). La proporción de pacientes con una reducción del volumen tumoral por encima del 20% al duodécimo mes fue del 80,8% con Signifor® LAR y del 77,4% con Sandostatin® LAR®.

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

Fase de ampliación

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

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

V.F.

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

porcentaje de pacientes que alcanzaron el control bioquímico, incluidos aquellos con valores del IGF-1 <LIN fue del 60,8% (45/74) en el grupo terapéutico de Signifor® LAR y del 52,2% (24/46) en el grupo terapéutico de Sandostatin® LAR®.

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

Pacientes inadecuadamente controlados

Estudio C2402

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

En el Estudio C2402 se definió a los pacientes inadecuadamente controlados como aquellos con una concentración media de GH con un perfil de 5 puntos durante un período de dos horas >2,5 µg/l y un IGF-1, ajustado al sexo biológico y a la edad, >1,3 x límite superior de lo normal (LSN). Los pacientes tenían que recibir tratamiento con las dosis máximas indicadas de Sandostatin® LAR® (30 mg) o lanreotida ATG (120 mg) durante al menos 6 meses antes de la aleatorización. Las características demográficas y patológicas iniciales estaban equilibradas entre los grupos terapéuticos, con una media de edad de unos 45 años, una proporción aproximadamente igual de varones y mujeres y una mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de aproximadamente 4 años. Tres cuartos de los pacientes habían recibido tratamiento previo con Sandostatin® LAR® y un cuarto con lanreotida ATG. Casi la mitad de los pacientes habían recibido tratamiento médico anterior por su acromegalia, además de análogos de la somatostatina. Dos tercios de todos los pacientes habían sido sometidos a cirugía anterior. La media inicial de la GH fue de 17,6 µg/l, 12,1 µg/l y 9,5 µg/l en los grupos tratados con las dosis de 40 mg, 60 mg y con el fármaco activo de referencia. Los valores medios de IGF-1 al inicio fueron 2,6, 2,8 y 2,9 x LSN, respectivamente.

La variable principal de la eficacia fue la comparación de la proporción de pacientes que alcanzasen el control bioquímico (definido como concentraciones medias de GH <2,5 µg/l y normalización del IGF-1 ajustado por sexo biológico y edad) la semana 24 con Signifor® LAR (40 o 60 mg) frente al tratamiento continuo con fármaco activo de referencia (30 mg de Sandostatin® LAR® o 120 mg de lanreotida ATG), por separado. El estudio alcanzó su variable principal de la eficacia con las dos dosis de Signifor® LAR. La proporción de pacientes que alcanzaron el control bioquímico fue del 15,4% (valor de p = 0,006) y del 20,0% (valor de p = <0,0001) con las dosis de 40 y 60 mg de Signifor® LAR, respectivamente, a las 24 semanas en comparación con cero en el grupo tratado con fármaco activo de referencia (Tabla 3).

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

Tabla 3 Resultados clave la semana 24 (Estudio C2402)

	Signifor® LAR 40 mg N=65 n (%), valor de p	Signifor® LAR 60 mg N=65 n (%), valor de p	Fármaco activo de referencia N=68 n (%)
GH <2,5 µg/l e IGF-1 normalizada *	10 (15,4%), p=0,0006	13 (20,0%), p<0,0001	0 (0%)
Normalización del IGF-1	16 (24,6%), p<0,0001	17 (26,2%), p<0,0001	0 (0%)
GH <2,5 µg/l	23 (35,4%)	28 (43,1%)	9 (13,2%)

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

En los pacientes tratados con Signifor® LAR en que se observaron reducciones en las concentraciones de GH e IGF-1, estos cambios tuvieron lugar con rapidez y se mantuvieron hasta la semana 24, lo cual es acorde con lo observado en pacientes sin tratamiento previo en el Estudio C2305.

La proporción de pacientes con una reducción o ausencia de cambios en el volumen tumoral hipofisario en la semana 24 fue del 81,0% y del 70,3% con dosis de 40 y 60 mg, respectivamente, de Signifor® LAR y del 50,0% con el fármaco activo de referencia. El cambio medio (en rango) en el volumen del tumor fue una reducción del -10.4% (-74.5% a 19.4%) y -6.3% (-66.7% a 14.5%) desde el inicio para Signifor LAR 40 mg y 60 mg respectivamente. Además, fue mayor la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción del volumen tumoral de al menos el 25% entre los que recibieron Signifor® LAR (el 18,5% y el 10,8% con las dosis de 40 mg y 60 mg, respectivamente) que entre los pacientes del grupo del fármaco activo de referencia (el 1,5%).

La calidad de la vida relacionada con la salud, medida mediante el cuestionario AcroQoL, se evaluó al inicio y la semana 24. Llegada esa semana, se observó una mejora en la función física y la función psicológica, así como en la puntuación global del AcroQoL, y ello en ambos grupos terapéuticos, el de 40 y el de 60 mg de Signifor® LAR. En el grupo que recibió la dosis de 40 mg de Signifor® LAR estos cambios fueron estadísticamente significativos en lo que respecta a la subpuntuación física del AcroQoL. En el grupo que recibió la dosis de 60 mg de Signifor® LAR estos cambios fueron estadísticamente significativos en lo que respecta a las puntuaciones de la función física y la función psicológica y global. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en el grupo del Sandostatin® LAR® ni en el de lanreotida ATG. La mejora media desde el inicio fue mayor en el grupo que recibió la dosis de 60 mg de Signifor® LAR en todas las puntuaciones. Sin embargo, la diferencia en los cambios desde el inicio hasta la semana 24 entre los grupos terapéuticos no fue estadísticamente significativa.

Fase de cruce de tratamientos del Estudio C2305

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


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

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

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

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

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

Datos preclínicos

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

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

La pasireotida no fue genotóxica en una serie de ensayos in vitro (prueba de mutación de Ames en Salmonella y E. coli y prueba de mutación en linfocitos periféricos

Novartis Argentina S.A.

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

humanos). La pasireotida tampoco fue genotóxica en un ensayo efectuado en núcleos de la médula ósea de ratas *in vivo* con dosis de hasta 50 mg/kg, que es casi 250 veces mayor que la dosis terapéutica máxima recomendada en el ser humano (DTMRH) con la pasireotida por vía subcutánea o 224 veces mayor que la dosis máxima diaria estimada con la pasireotida LAR, basada en la superficie corporal (mg/m²).

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

En los estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos, la pasireotida por vía subcutánea no fue teratogénica en dosis que eran tóxicas para la progenitora (10 y 5 mg/kg/día, respectivamente) y que dieron lugar a exposiciones (AUC_{0-24 h}) unas 144 y 40 veces mayores que la DTMRH, respectivamente, con la pasireotida por vía subcutánea o 106 y 29,6 veces mayor que la DTMRH con la pasireotida LAR. En las ratas que recibieron la dosis de 10 mg/kg/día se observó una mayor frecuencia de resorciones tempranas o totales y de extremidades con rotación patológica. En los conejos que recibieron la dosis de 5 mg/kg/día se observó un mayor número de abortos, pesos fetales reducidos y las consiguientes variaciones óseas. Con la dosis de 1 mg/kg/día (que es 4,8 veces mayor que la DTMRH con la pasireotida LAR) se observó un peso fetal reducido y el consiguiente retraso en la osificación. La pasireotida no afectó el parto (ni el período de dilatación ni el expulsivo) en las ratas que recibieron hasta 10 mg/kg/día de dicha sustancia (una dosis que es 45 veces mayor que la DTMRH con la pasireotida LAR, basada en la superficie corporal, mg/m²). Los datos toxicológicos disponibles en animales han revelado que la pasireotida pasa a la leche animal. Durante un estudio prenatal y posnatal en ratas, se apreció un retraso del crecimiento fisiológico atribuido a la inhibición de la somatotropina (GH) con la dosis de 2 mg/kg/día (una dosis que es 10 veces superior a la DTMRH con la pasireotida por vía subcutánea o 9 veces mayor que la dosis máxima diaria estimada con Signifor® LAR, basada en la superficie corporal, mg/m²). Tras el destete, las ganancias de peso corporal en las crías de rata expuestas a la pasireotida fueron comparables a las de los animales testigos, lo cual es un indicio de reversibilidad. La pasireotida no afectó a la fecundidad de las ratas machos en dosis de hasta 10 mg/kg/día (una dosis que es 52 veces mayor que la DTMRH con la pasireotida por vía subcutánea o 45 veces mayor que la dosis máxima diaria estimada con Signifor® LAR, basada en la superficie corporal, mg/m²). En las ratas hembras, como cabe esperar de la farmacología de la pasireotida, hubo una disminución de la fecundidad con dosis diarias de 0,1 mg/kg/día (cantidad resultante de multiplicar por 0,6 la DTMRH, con la pasireotida por vía subcutánea, o 0,5 veces la dosis máxima diaria estimada con pasireotida LAR, basada en la superficie corporal, en mg/m²), a juzgar por el menor número de cuerpos lúteos y sitios de implantación. Se observaron ciclos anormales o ausencia de ciclos con la dosis de 1 mg/kg/día (5 veces mayor que la DTMRH con la pasireotida por vía subcutánea o 4,5 veces mayor que la dosis máxima diaria estimada con la pasireotida LAR, basada en la superficie corporal, mg/m²).

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Población destinataria general

La dosis inicial recomendada de Signifor® LAR es de 40 mg y se administra por inyección intramuscular profunda (i.m.) cada cuatro semanas (28 días).

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



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

El tratamiento de reacciones adversas presuntamente o sobre respuesta al tratamiento (IGF-1 debajo del límite inferior de lo normal) relacionadas con el fármaco puede requerir la reducción temporal de la dosis de Signifor® LAR. La dosis puede reducirse temporal o permanentemente por fracciones de 20 mg.

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

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción renal

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

Pacientes con disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). La dosis inicial recomendada en los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) es de 20 mg cada 4 semanas y la dosis máxima recomendada es de 40 mg cada 4 semanas (véase el apartado Farmacología clínica). Signifor® LAR no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh), (véase el apartado Contraindicaciones).

Pacientes pediátricos

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

Pacientes geriátricos

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

Evaluaciones basales recomendadas antes de iniciar con el uso de Signifor® LAR

Antes de iniciar el tratamiento con Signifor® LAR, se recomienda que los pacientes tengan hechos los siguientes análisis:

- La glucosa y HAlc (hemoglobina Alc) hemoglobina en plasma en ayuno (ver "Advertencias y Precauciones").
- Análisis del hígado (ver "Advertencias y Precauciones").
- Electrocardiograma, niveles de potasio sérico y magnesio sérico (ver "Advertencias y Precauciones").

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



Pacientes con un pobre control de la diabetes mellitus que tengan un inadecuado control de la glucosa deben tener una terapia antidiabética óptima antes de comenzar con el uso de Signifor® LAR (ver "Advertencias y Precauciones").

Forma de administración

Signifor® LAR sólo deben administrarlo profesionales sanitarios con experiencia, por inyección intramuscular profunda. La suspensión de Signifor® LAR sólo debe prepararse inmediatamente antes de la administración. El sitio donde se aplican inyecciones intramusculares repetidas debe alternarse entre el músculo glúteo derecho y el izquierdo (véase el apartado Instrucciones de uso).

Signifor® LAR debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. La suspensión debe estar libre de partículas y debe estar homogénea luego de ser mezclada.

CONTRAINDICACIONES

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

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

ADVERTENCIAS

Metabolismo de la glucosa


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

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

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

Si un paciente tratado con Signifor® LAR desarrolla hiperglucemia, se recomienda la instauración de un tratamiento antidiabético o el ajuste de dicho tratamiento, de conformidad con las directrices establecidas para el tratamiento de la hiperglucemia. Si, pese al tratamiento médico apropiado, la hiperglucemia no logra controlarse, debe

V.F.


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

reducirse la dosis de Signifor® LAR o suspenderse el tratamiento. El tratamiento óptimo para el manejo de Signifor® LAR sin el desarrollo de hiperglucemia no es conocido.

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

Acontecimientos cardiovasculares

Se ha notificado la aparición de bradicardia con el uso de pasireotida (véase el apartado Reacciones adversas). Los pacientes con cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia (como antecedentes de bradicardia clínicamente significativa o infarto agudo de miocardio, bloqueo auriculoventricular de alto grado, insuficiencia cardíaca congestiva [clase III o IV de la NYHA], angina de pecho inestable, taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular) deben ser objeto de una observación cuidadosa. Puede que sea necesario proceder a ajustes la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o las sustancias que regulan el equilibrio electrolítico.

En dos estudios con voluntarios sanos se ha visto que la pasireotida por vía subcutánea prolonga el intervalo QT del electrocardiograma (ECG). El análisis adicional de todos los datos relativos al intervalo QT de dichos estudios, indicativo de la restitución cuantitativa electrocardiográfica entre un latido y el siguiente, puso en evidencia que la pasireotida no altera la repolarización cardíaca a la manera en que lo hacen los fármacos que prolongan el intervalo QT, a los que se ha asociado con proarritmia (véase el apartado Farmacología clínica). Los ensayos de fase III en pacientes con acromegalia no identificaron ninguna diferencia clínicamente significativa en acontecimientos de prolongación del intervalo QT entre Signifor® LAR y los análogos de la somatostatina que se estudiaron como fármacos activos de referencia. Todos los acontecimientos relacionados con el intervalo QT fueron transitorios y se resolvieron sin ninguna intervención terapéutica. En ninguno de los ensayos clínicos con pasireotida se observaron episodios de *Torsade de pointes*.

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

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

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

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

V.F.



Pruebas de la función hepática

En los pacientes tratados con pasireotida suelen observarse con frecuencia elevaciones leves y transitorias de las aminotransferasas. También se han observado unos cuantos casos de elevaciones simultáneas de la ALAT (alanina-aminotransferasa) de más del triple del LSN (límite superior de lo normal) y de la bilirrubina de más del doble del LSN (véase el apartado Reacciones adversas).

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

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

Vesícula biliar y trastornos biliares

La colelitiasis es una reacción adversa conocida del uso prolongado de los análogos de la somatostatina y ha sido notificada a menudo en los estudios clínicos de la pasireotida (véase el apartado Reacciones adversas). Por lo tanto, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes del tratamiento con Signifor® LAR y cada 6 o 12 meses durante el mismo. En los pacientes que reciben Signifor® LAR, la presencia de cálculos biliares es casi siempre asintomática; los cálculos sintomáticos deben tratarse conforme a la práctica clínica.

Hormonas hipofisarias

La deficiencia de hormonas secretadas por la hipófisis es una secuela frecuente de la cirugía transesfenoidal y aún más frecuente de la radioterapia de la hipófisis. Por esa razón, los pacientes con acromegalia podrían presentar insuficiencia de una o más de las hormonas hipofisarias. Como la actividad farmacológica de la pasireotida es similar a la de la somatostatina, no se puede descartar la posibilidad de que se produzca la inhibición de hormonas hipofisarias distintas de GH/IGF-1. Así pues, se debe vigilar la función de la hipófisis (tirotropina [TSH]/tiroxina no unida a proteína [T4 libre], corticotropina [ACTH]) antes de comenzar el tratamiento con Signifor® LAR y de forma periódica durante el mismo, cuando corresponda clínicamente.

Hipocortisolismo

El tratamiento con Signifor® LAR puede conducir a la inhibición de la secreción de ACTH (corticotropina). En estudios clínicos con pasireotida en pacientes con acromegalia se han notificado casos infrecuentes de hipocortisolismo. Por

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

consiguiente, es necesario someter a observación y asesorar a los pacientes acerca de los signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo (tales como debilidad, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión arterial, hiponatremia o hipoglucemia). Si se confirma el hipocortisolismo, podría ser necesario administrar una terapia sustitutiva transitoria con glucocorticoides exógenos o reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Signifor® LAR.

Interacciones farmacológicas

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

PRECAUCIONES

Interacciones

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

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

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

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

Hay que ser precavidos a la hora de administrar Signifor® LAR con antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT (véase el apartado Advertencias y precauciones).

Interacciones previstas que pueden provocar efectos sobre otros fármacos

Los escasos datos publicados al respecto indican que los análogos de la somatostatina pueden ejercer efectos indirectos sobre la disminución de la depuración metabólica de

los compuestos metabolizados por las enzimas del CYP450, y ello a través de la inhibición de la secreción de la hormona de crecimiento (somatotropina). Los datos disponibles no permiten excluir la posibilidad de que la pasireotida ejerza tal efecto indirecto. Hay que ser precavidos cuando se administre pasireotida junto con fármacos que poseen un índice terapéutico reducido y que son metabolizados principalmente por el CYP3A4 (por ejemplo, la quinidina, la terfenadina).

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

Los escasos datos obtenidos con otros análogos de la somatostatina indican que la administración simultánea con bromocriptina puede aumentar la disponibilidad de dicho fármaco. Los datos disponibles no permiten excluir la posibilidad de que la pasireotida ejerza tal efecto.

Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres en capacidad de concebir y métodos anticonceptivos

Estudios realizados con animales han demostrado que la pasireotida es perjudicial para el feto en desarrollo. Se recomienda que las mujeres en capacidad de concebir utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con pasireotida; además se les debe notificar que el tratamiento con pasireotida puede aumentar la fertilidad (consulte "Fertilidad").

Embarazo

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

Parto (período de dilatación y período expulsivo)

No se dispone de datos en el ser humano. Los estudios en ratas con pasireotida administrada por vía subcutánea no indican efectos sobre el parto (ni en el período de dilatación ni en el expulsivo) (véase "Datos preclínicos").

Lactancia

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

V.R.


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



8963

Fecundidad

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

Los beneficios terapéuticos de una reducción de los niveles de somatotropina (GH) y de la normalización de la concentración del factor de crecimiento Simil insulina tipo 1 (IGF-1) en las pacientes con acromegalia tratadas con pasireotida pueden mejorar la fertilidad.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

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

Estudio C2305

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

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

Las reacciones adversas notificadas en los pacientes que pasaron a formar parte del otro grupo terapéutico (grupos cruzados) en el estudio de la fase III fueron similares a las notificadas en la fase principal y de ampliación.

Estudio C2402

En el Estudio C2402, 198 pacientes que no alcanzaron un control bioquímico (GH $\leq 2,5$ $\mu\text{g/l}$ e IGF-1 normalizada) con una terapia a base de análogos de la somatostatina (ASS) de primera generación (definidos como «pacientes inadecuadamente controlados») fueron aleatorizados para recibir 40 mg de Signifor®

V.F.

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



LAR, 60 mg de Signifor® LAR (ambos con doble ciego) o integrados en el grupo que recibió el fármaco activo de referencia (para continuar con su anterior tratamiento: Sandostatin® LAR® o lanreotida ATG). Las características demográficas iniciales estaban bien equilibradas entre los tres grupos terapéuticos. La media de la edad era de 45 años, con aproximadamente iguales proporciones de varones y mujeres. La mayoría de los pacientes en todos los grupos eran de raza blanca. La duración media de exposición en la fase principal del Estudio C2402 fue de 24 semanas en todos los grupos terapéuticos.

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

Resumen tabulado de reacciones adversas al fármaco en ensayos clínicos

La Tabla 4 presenta reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron tratamiento durante al menos 26 meses en las fases principal y de extensión del Estudio C2305 de fase III y durante 24 semanas en la fase principal del Estudio C2402 de fase III, que el investigador consideró presuntamente relacionadas con el fármaco del estudio y con una frecuencia superior al 5% en cualquiera de los grupos terapéuticos que recibieron Signifor de los dos estudios, así como otras reacciones adversas dignas de mención que ocurrieron en los dos estudios de fase III con una frecuencia igual o menor del 5%. Se incluyeron los pacientes que habían abandonado el tratamiento con anterioridad.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo a la clase principal de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia son las siguientes: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).


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

Tabla 4 Reacciones adversas en las fases principal y de extensión Estudio C2305 de fase III en pacientes sin tratamiento previo y en el Estudio C2402 de fase III en pacientes acromegálicos inadecuadamente controlados, con una frecuencia de al menos el 5% en cualquiera de los grupos terapéuticos que recibían Signifor® LAR de cualquiera de los estudios, así como otras reacciones adversas dignas de mención que ocurrieron en los dos estudios de fase III con una frecuencia igual o menor del 5%

Reacciones adversas	C2305, fases principal y de extensión (duración media de exposición 75 semanas) Pacientes sin tratamiento previo		C2402, fase principal (duración media de exposición 24 semanas) Pacientes inadecuadamente controlados		Categoría de frecuencia
	Signifor® LAR 40 mg * n (%) N=178	Signifor® LAR 40 mg n (%) N=63	Signifor® LAR 60 mg n (%) N=62		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	4 (2,2)	2 (3,2)	0 (0,0)		Frecuentes
Trastornos endocrinos					
Insuficiencia suprarrenal	2 (1,1)	1 (1,6)	0 (0,0)		Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiper glucemia	50 (28,1)	21 (33,3)	18 (29,0)		Muy frecuentes
Diabetes mellitus	35 (19,7)	12 (19,0)	16 (25,8)		Muy frecuentes
Diabetes mellitus de tipo 2	11 (6,2)	0 (0,0)	2 (3,2)		Frecuentes
Alteración de la tolerancia a la glucosa	3 (1,7)	1 (1,6)	3 (4,8)		Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso					
Mareo	12 (6,7)	4 (6,3)	1 (1,6)		Frecuentes
Cefalea	9 (5,1)	1 (1,6)	1 (1,6)		Frecuentes
Trastornos cardíacos					
Bradicardia sinusal **	16 (9,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		Frecuentes

v.f.

Prolongación del QT	4 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	59 (33,1)	7 (11,1)	12 (19,4)	Muy frecuentes
Dolor abdominal	23 (12,9)	4 (6,3)	3 (4,8)	Muy frecuentes
Distensión abdominal	17 (9,6)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuentes
Náuseas	15 (8,4)	1 (1,6)	2 (3,2)	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares				
Colelitiasis	55 (30,9)	6 (9,5)	7 (11,3)	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	28 (15,7)	1 (1,6)	4 (6,5)	Muy frecuentes
Trastornos generales y en el sitio de la administración				
Reacción en el sitio de la inyección	14 (7,9)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuentes
Pruebas complementarias				
Aumento de la creatina-fosfoquinasa sanguínea	17 (9,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuentes
Aumento de la glucosa sanguínea	15 (8,4)	3 (4,8)	4 (6,5)	Frecuentes
Aumento de la alanina-aminotransferasa	10 (5,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuentes
Aumento de la hemoglobina glicosilada	10 (5,6)	0 (0,0)	2 (3,2)	Frecuentes
Aumento de la amilasa sanguínea	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuentes

* Se permitió un aumento de la dosis hasta 60 mg de Signifor® LAR después de los primeros tres o seis meses de tratamiento si los parámetros bioquímicos mostraban un nivel medio de GH $\geq 2,5$ $\mu\text{g/l}$ y/o una IGF-1 >LSN (según edad y sexo).

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

V.F.


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



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del metabolismo de la glucosa

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

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

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

En el Estudio C2402 se notificaron concentraciones elevadas de glucosa en ayunas de grado 3 de los Criterios Frecuentes de Toxicidad en el 14,3% y el 17,7% de los pacientes de los grupos que recibían, respectivamente, 40 y 60 mg de Signifor® LAR, y en ninguno de los pacientes del grupo que recibió el fármaco activo de referencia. Las reacciones adversas relacionadas con hiperglucemia provocaron el abandono del estudio de 6 pacientes (el 4,8%) en el grupo que recibió Signifor® LAR (2 pacientes [el 1,6%] con la dosis de 40 mg y 4 pacientes [el 3,2%] con la dosis de 60 mg)

Se recomienda la supervisión de la glucemia en los pacientes tratados con Signifor® LAR (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos gastrointestinales

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

Reacciones en el sitio de la inyección

En los estudios de la fase III, las reacciones adversas relacionadas con reacciones en el sitio de la inyección (a saber, dolor o malestar en el sitio de la inyección) fueron todos

V.F.



de grados 1 o 2 en intensidad y comparables entre los pacientes que recibieron Signifor® LAR y Sandostatin® LAR®. La mayor incidencia de tales acontecimientos se observó durante los 3 primeros meses de tratamiento. Las reacciones adversas relacionadas con reacciones en el sitio de la inyección fueron menos frecuentes en los pacientes inadecuadamente controlados en comparación con los pacientes que no habían recibido tratamiento previo.

Prolongación del intervalo QT

En el Estudio C2305, la proporción de pacientes que presentaron por primera vez intervalos QT/QTc dignos de mención fue comparable entre los grupos que recibieron Signifor® LAR y Sandostatin® LAR® hasta el cruce que intercambió los tratamientos, con pocos valores atípicos destacables. Ninguno de los pacientes presentó un valor QTcF >500 ms. Se notificó un QTcF >480 ms en 3 pacientes frente a 2 notificados en los grupos que recibieron, respectivamente, Signifor® LAR y Sandostatin® LAR®, así como un QTcF prolongado >60 ms con respecto al inicio en 2 pacientes frente a 1 en los grupos respectivos. En el Estudio C2402, el único valor atípico digno de mención fue un QTcF >480 ms en un paciente del grupo que recibió 40 mg de Signifor® LAR.

Enzimas hepáticas

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

Se recomienda la vigilancia de las enzimas hepáticas antes del tratamiento con Signifor® LAR y durante el transcurso del mismo, según proceda clínicamente (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Enzimas pancreáticas

Se han observado elevaciones asintomáticas de la lipasa y la amilasa en pacientes que recibieron pasireotida en los ensayos clínicos. Las elevaciones solían ser leves y reversibles durante el curso del tratamiento. Dada la asociación que existe entre la coledocistitis y la pancreatitis aguda, cabe la posibilidad de que se produzcan pancreatitis con el uso de análogos de la somatostatina.

Incompatibilidades

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


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

8 9 6 3



SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

INSTRUCCIONES DE USO

Instrucciones para preparar e inyectar Signifor® LAR por vía intramuscular

SÓLO PARA INYECCIÓN INTRAMUSCULAR PROFUNDA

ATENCIÓN:

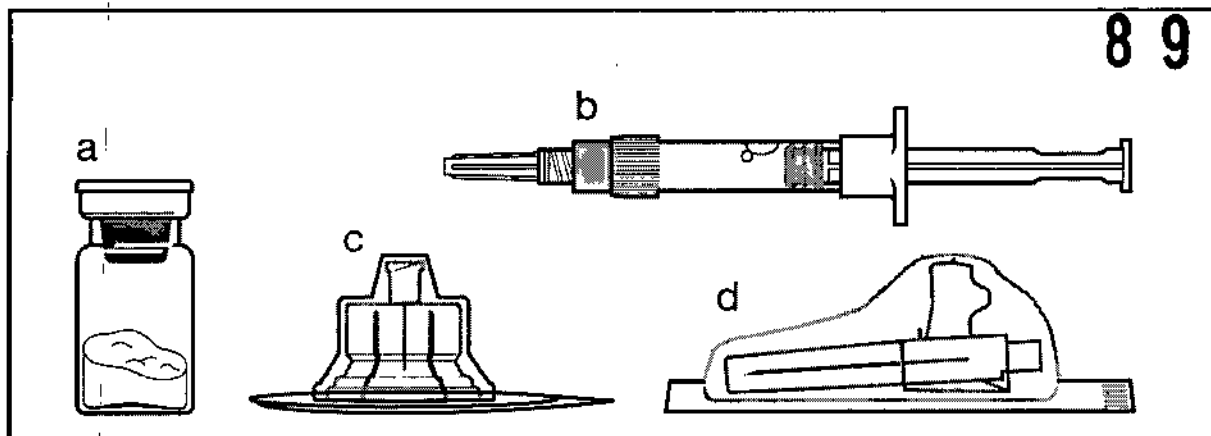
La reconstitución de Signifor® LAR incluye dos pasos críticos. Es fundamental que ambos pasos se respeten para que el fármaco pueda liberarse de forma adecuada.

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

V.P.

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

El kit de inyección incluye:



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

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

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

Signifor® LAR sólo deben administrarlo profesionales sanitarios con experiencia.

V.F.

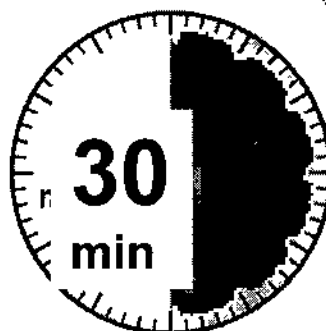
[Signature]

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

Paso 1

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

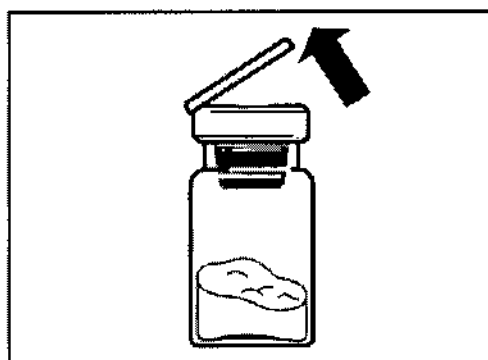
ATENCIÓN: Es fundamental que antes de iniciar el proceso de reconstitución espere a que el kit de inyección haya alcanzado la temperatura ambiente. Deje reposar el kit a temperatura ambiente durante un mínimo de 30 minutos antes de la reconstitución, pero sin exceder 24 horas.



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

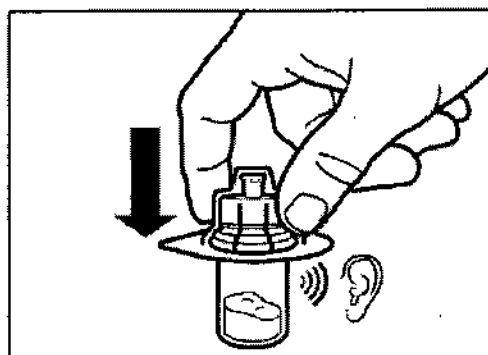
Paso 2

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

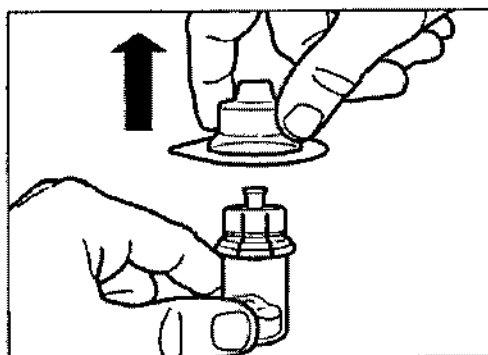


Quite la película protectora del adaptador del vial, pero NO saque éste de su envase.

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



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

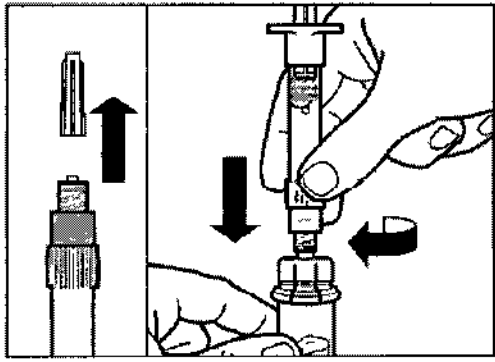


V.F.

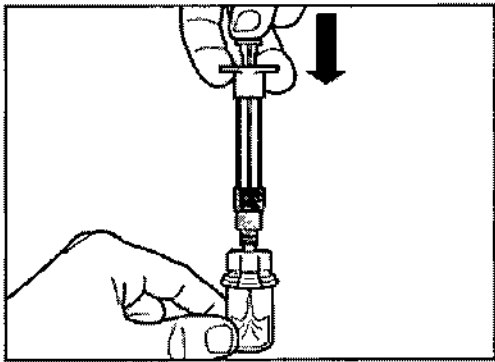


Paso 3

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

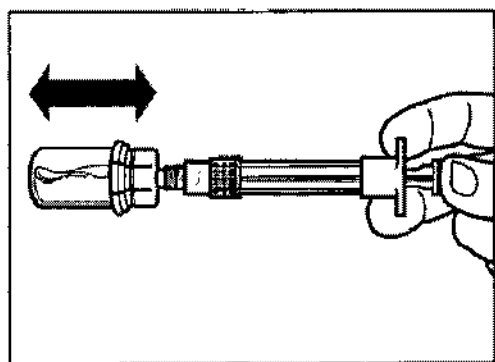


Apriete lentamente el émbolo hasta el fondo para trasvasar toda la solución diluyente dentro del vial.



Paso 4

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

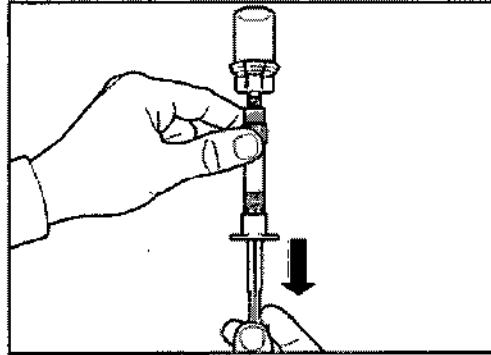


V.F.

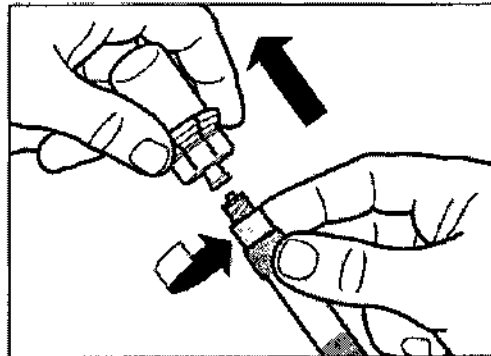
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Paso 5

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

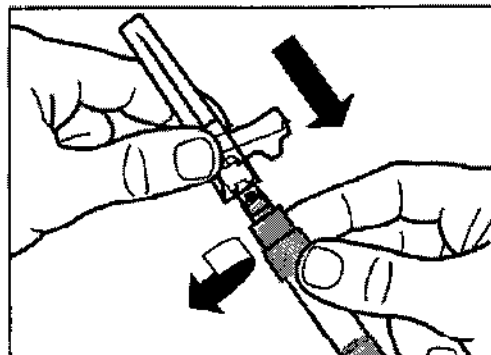


Desenrosque la jeringa del adaptador del vial.

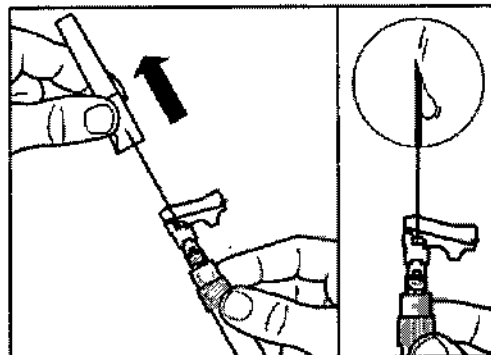


Paso 6

Enrosque la aguja de seguridad en la jeringa.



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



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

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

V.f

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

Paso 7

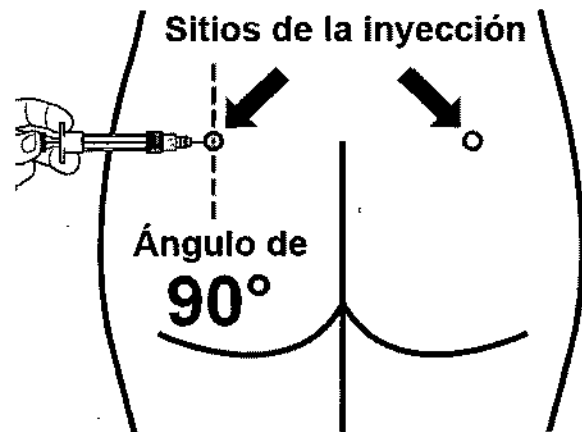
Signifoi® LAR debe inyectarse únicamente por inyección intramuscular profunda; NUNCA por vía intravenosa.

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

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

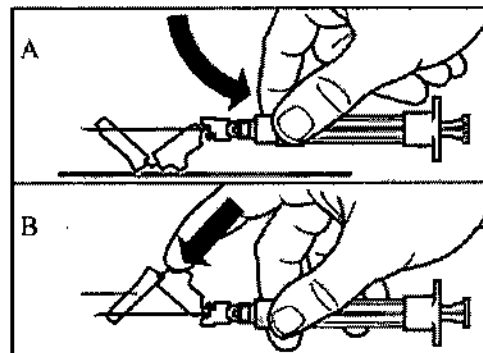
Tire lentamente del émbolo para asegurarse de que no ha penetrado en un vaso sanguíneo (si esto ha sucedido, cambie la posición)

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

**Paso 8**

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

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



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

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

**Precauciones especiales para la eliminación de desechos**

Cualquier deshecho o producto no usado debe desecharse de acuerdo a los requerimientos locales.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

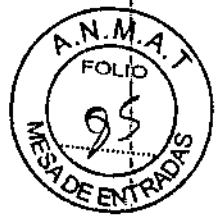
Conservar refrigerado de 2°C a 8°C, no congelar.

PRESENTACIÓN

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

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

8 9 6 3



Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

Elaborador del polvo para suspensión inyectable: Novartis Pharma AG - Basilea, Suiza. Industria Suiza.

Acondicionado en: Novartis Pharma Stein AG -Stein, Suiza. Industria Suiza.

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

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-0797-s

V.f.


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

8 ORIGINAL



Novartis

8 9 6 3

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SIGNIFOR® LAR PASIREOTIDA

Polvo para suspensión inyectable

Venta bajo receta archivada

Lea este prospecto con cuidado antes de comenzar a utilizar el medicamento.
 Si usted tiene más preguntas, por favor consulte a su médico.
 Este medicamento ha sido recetado sólo para usted. No se lo dé a otra persona o no lo utilice para otra enfermedad.
 Si alguno de los efectos adversos se vuelve serio, o si nota algún efecto adverso no listado en este prospecto, por favor informe a su médico.

Fórmula

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

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

Excipientes:

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

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

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

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

Excipientes:

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

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

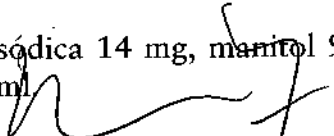
Cada frasco ampolla de Signifor® LAR 60 mg con polvo para suspensión inyectable contiene:

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

Excipientes:

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

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


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

V.F.



8 9 6 3

En este prospecto:

- ¿Qué es Signifor® LAR y para que se utiliza?
- Antes de emplear Signifor® LAR
- ¿Cómo utilizar Signifor® LAR?
- Posibles efectos adversos
- Condiciones de conservación y almacenamiento
- Presentación

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

Qué es Signifor® LAR

Signifor® LAR es un medicamento usado para tratar pacientes con acromegalia que han tenido una respuesta inadecuada a la cirugía y/o para aquellos pacientes que la misma no es una opción.

Se desconoce si Signifor® LAR es seguro y efectivo para el uso en niños.

Signifor® LAR 20 mg, 40 mg y 60 mg es un polvo y solvente para suspensión inyectable que contiene el principio activo pasireotida, que es un compuesto sintético derivado de la somatostatina.

Para qué se usa Signifor® LAR

Signifor® LAR es un medicamento recetado para tratar la acromegalia. La acromegalia es una afección causada por un agrandamiento de la hipófisis (glándula que se encuentra en la base del cerebro) conocido como adenoma hipofisario. Esto provoca que el cuerpo produzca un exceso de la hormona del crecimiento que se denomina somatotropina (growth hormone, GH). Esta producción excesiva de GH ocasiona que el cuerpo produzca una cantidad excesiva de otra hormona conocida como factor de crecimiento insulínico tipo 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1). Por lo general, estas hormonas controlan el crecimiento de los tejidos, los órganos y los huesos.

Solo un médico o profesional de la salud pueden administrar Signifor® LAR.

Cómo funciona Signifor® LAR

Signifor® LAR es un medicamento que contiene una sustancia sintética que imita la acción de la somatostatina, una sustancia que se encuentra generalmente en el cuerpo humano, que puede bloquear la producción de hormonas como la GH y el IGF-1. La ventaja de Signifor® LAR con respecto a la somatostatina radica en que sus efectos son más potentes y prolongados.

Signifor® LAR se une a los receptores de la somatostatina que están presentes en alto número en la hipófisis, donde se produce la cantidad excesiva de somatotropina. Al unirse a los receptores de la somatostatina, Signifor® LAR reduce la producción de GH e IGF-1, y podría reducir el tamaño del adenoma.

Una cantidad excesiva de GH o IGF-1 genera un aumento en el tamaño de los huesos y tejidos, especialmente en las manos y los pies. Signifor® LAR reduce los síntomas de la acromegalia, los cuales incluyen cefaleas, transpiración excesiva, entumecimiento de manos y pies, cansancio y dolor articular.

V.f.

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

Antes de emplear Signifor® LAR

Siga estrictamente todas las indicaciones del médico. Podrían ser distintas a la información general contenida en este prospecto.

No se aplique Signifor® LAR en los siguientes casos:

- Si sufre hipersensibilidad a Pasireotida o a cualquiera de los excipientes.
- Si sufre un trastorno hepático grave.

Si este es su caso, no reciba Signifor® LAR y consulte con su médico.

Tenga especial cuidado con Signifor® LAR

Si alguna de estas situaciones se aplica en su caso, consulte con su médico o farmacéutico antes de recibir Signifor® LAR, cuando corresponda:

- Si tiene problemas con sus niveles de azúcar en la sangre, ya sea que estén demasiado altos (diabetes) o demasiado bajos (hipoglucemia).
- Si tiene problemas de hígado.
- Si tiene trastornos cardíacos o del ritmo cardíaco, por ejemplo, latidos irregulares o señales eléctricas anómalas, algo que se conoce como "prolongación del intervalo QT o prolongación del QT".
- Si tiene bajos niveles de potasio o magnesio en la sangre.
- Si tiene cálculos biliares.

También informe a su médico si está tomando o ha tomado alguna vez:

- medicamentos para controlar el ritmo cardíaco (antiarrítmicos) o medicamentos que pueden tener un efecto no deseado sobre la función del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT);
- medicamentos para controlar la presión arterial (como betabloqueantes o bloqueadores de los canales del calcio) o agentes para controlar el equilibrio electrolítico (potasio, magnesio) en el cuerpo.

Si experimenta alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Signifor® LAR, informe a su médico o farmacéutico de inmediato.

Si experimenta signos o síntomas tales como debilidad extrema, pérdida de peso, náuseas, vómitos, presión arterial baja (posibles signos del bajo nivel de una hormona llamada cortisol), informe a su médico inmediatamente.

Controles durante su tratamiento con Signifor® LAR

- Puede que su médico desee controlar sus niveles de azúcar en la sangre y necesite que usted empiece a tomar o ajustar el medicamento antidiabético. Es posible que su médico desee controlar su ritmo cardíaco a través de un aparato que mide la actividad eléctrica del corazón (una prueba que se llama electrocardiograma o "ECG"). Si toma algún medicamento cardíaco, quizá su médico necesite ajustar la dosis.
- Puede que su médico quiera examinar su vesícula biliar, enzimas hepáticas y hormonas hipofisarias de manera periódica.


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

Personas mayores (de 65 años y mayores)

No hay ningún requerimiento especial para personas mayores de 65 años.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

Signifor® LAR no debe usarse en niños o adolescentes.

Tomar otros medicamentos (interacción con otros productos médicos como vacunas o productos biológicos)

Por lo general, puede continuar tomando otros medicamentos durante el tratamiento con Signifor® LAR. Sin embargo, informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluidos medicamentos obtenidos sin receta. Es muy importante que mencione si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- antiarrítmicos para tratar los ritmos cardíacos irregulares como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol;
- medicamentos que podrían tener efectos indeseados sobre la función cardíaca (prolongación del QT) como azitromicina, ciprofloxacina, domperidona, fluconazol, amitriptilina, ondansetrón;
- algunos medicamentos como ciclosporina, quinidina, terfenadina, bromocriptina.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Pida consejo a su médico o farmacéutico antes de recibir cualquier medicamento.

Su médico comentará con usted el riesgo potencial de recibir Signifor® LAR durante el embarazo.

- Signifor® LAR no se recomienda durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario. Si está embarazada o cree que puede estarlo, es importante que informe a su médico, quien analizará con usted si puede recibir Signifor® LAR durante el embarazo.
- Debe evitar amamantar a su bebé mientras use Signifor® LAR. Se desconoce si Signifor® LAR pasa a la leche materna. Usted y su médico deberán decidir si recibirá Signifor® LAR o amamantará. No debe hacer ambas cosas.
- Las mujeres con capacidad de concepción deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento. Pregunte a su médico acerca de la necesidad de anticoncepción antes de comenzar a recibir Signifor LAR.

¿Cómo utilizar Signifor® LAR?

Qué cantidad de Signifor® LAR se debe usar

La dosis inicial recomendada de Signifor® LAR es de 40 mg administrados a través de inyección intramuscular profunda cada 4 semanas.

Si tiene o ha tenido problemas hepáticos en el pasado, puede que su médico desee iniciar su tratamiento con una dosis inicial más baja, de 20 mg de Signifor® LAR.

Su médico puede recetarle una dosis más alta o más baja, según su respuesta al tratamiento con Signifor® LAR.


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

V.F.

Antes de recibir Signifor® LAR por primera vez, su médico deberá hacerle un análisis de sangre para chequear su nivel de azúcar en sangre en ayunas, su nivel de electrolitos y su función renal.

Antes de recibir Signifor® LAR por primera vez y durante el tratamiento, su médico deberá hacerle un análisis para chequear su corazón (electrocardiograma).

Cómo se utiliza Signifor® LAR

Su médico o enfermero/a le inyectarán Signifor® LAR. Signifor® LAR está previsto para uso intramuscular. Esto significa que se inyecta a través de una aguja en los músculos de los glúteos. Si tiene alguna pregunta, comuníquese con su médico o farmacéutico.

Durante cuánto tiempo se debe usar Signifor® LAR

Continúe recibiendo Signifor® LAR cada 4 semanas durante el tiempo que el médico le indique.

Este es un tratamiento a largo plazo, posiblemente con una duración de años. Su médico controlará regularmente su afección para verificar si el tratamiento está teniendo el efecto deseado. Si interrumpe el tratamiento con Signifor® LAR, sus niveles de hormonas de crecimiento (GH e IGF-1) pueden aumentar de nuevo y sus síntomas podrían reaparecer.

Si tiene preguntas sobre cuánto tiempo debe usar Signifor® LAR, consulte con su médico.

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

*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*

Posibles efectos adversos

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

Algunos efectos secundarios podrían ser graves

Si experimenta alguno de estos efectos secundarios, informe a su médico de inmediato.

Algunos efectos secundarios son muy frecuentes

Estos efectos secundarios podrían afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.

- Altos niveles de azúcar en la sangre (puede experimentar sed excesiva, diuresis frecuente, aumento del apetito con pérdida de peso, cansancio).
- Cálculos biliares (puede experimentar dolor lumbar [en la parte baja de la espalda] repentino o dolor en el lado derecho del abdomen).

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

Algunos efectos secundarios son frecuentes

Estos efectos secundarios podrían ocurrir entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Ritmo cardíaco lento.
- Intervalo QT prolongado, un efecto indeseado en la actividad eléctrica del corazón.
- Bajos niveles de cortisol (puede experimentar debilidad extrema, pérdida de peso, náuseas, vómitos y baja presión arterial).

Otros posibles efectos secundarios

Otros efectos secundarios incluyen la siguiente lista que se muestra a continuación. **Informe a su médico, farmacéutico o proveedor de atención médica** si estos efectos secundarios se agravan.

Algunos efectos secundarios son muy frecuentes

Estos efectos secundarios podrían afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.

- Diarrea
- Dolor abdominal
- Caída del cabello

Algunos efectos secundarios son frecuentes

Estos efectos secundarios podrían ocurrir entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Cansancio, fatiga, piel pálida (signos de bajo nivel de glóbulos rojos)
- Cefalea
- Distensión abdominal
- Náuseas
- Mareos
- Dolor, molestias, prurito e hinchazón en el sitio de inyección
- Cambios en las enzimas hepáticas
- Cambios en los resultados de sangre para la función pancreática
- Resultados anómalos en el análisis de sangre (signos de niveles altos de creatina fosfoquinasa, hemoglobina glicosilada y alanina aminotransferasa en la sangre)
- Nivel alto de azúcar en la sangre

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

Si nota cualquier otro efecto secundario que no se mencione en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar refrigerado de 2°C a 8°C, no congelar.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentación

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

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

8963



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

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

Elaborador del polvo para suspensión inyectable: Novartis Pharma AG - Basilea, Suiza. Industria Suiza.

Acondicionado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza. Industria Suiza.

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

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

BPL: 01/02/2016

Tracking number: 2015-PSB/GLC-0797-s

V.E.


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