



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

DISPOSICIÓN Nº 6217

BUENOS AIRES, 09 OCT 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019827-12-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto Nº 150/92 (T.O. Decreto Nº 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley Nº 16463 y los Decretos Nros 9763/64, 1890/92, 150/92 (T.O. Decreto Nº 177/93) y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el artículo 4º del Decreto Nº 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de

[Handwritten signature]



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

DISPOSICIÓN N°

6217

Registro.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que por expediente N° 1-47-18227-12-4 la firma Novartis Argentina S.A. presentó el Plan de Gestión de Riesgo, encontrándose aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1490/92 y 1271/13.



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

DISPOSICIÓN N° 6217

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SIGNIFOR y nombre/s genérico/s PASIREOTIDE (EXPRESADO EN BASE LIBRE) la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por NOVARTIS ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º.- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

CH

Juan



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

DISPOSICIÓN Nº **6217**

ARTICULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º.- Establécese que la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 8º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 9º.- Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-019827-12-3

DISPOSICIÓN Nº

6217


4 Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 6277

Nombre comercial: SIGNIFOR

Nombre/s genérico/s: PASIREOTIDE (EXPRESADO EN BASE LIBRE)

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NOVARTIS PHARMA
STEIN AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SCHAFFHAUSERSTRASSE 4332
STEIN, SUIZA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY JUSTO
SARMIENTO 2350, OLIVOS, PARTIDO DE VICENTE LOPEZ, PROVINCIA DE
BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE

Nombre Comercial: SIGNIFOR.

Clasificación ATC: H01CB05.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON

MH
JW



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

ENFERMEDAD DE CUSHING EN LOS QUE LA CIRUGIA HA FRACASADO O NO ES UNA OPCIÓN.

Concentración/es: 0.3 mg de PASIREOTIDE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PASIREOTIDE 0.3 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH 4.2, ACIDO TARTARICO 1.50 mg, MANITOL 49.50 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO DE TIPO I.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 6 AMPOLLAS O ENVASES MÚLTIPLES QUE CONTIENEN 18 (3 ENVASES DE 6), 30 (5 ENVASES DE 6) O 60 (10 ENVASES DE 6) AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 6 AMPOLLAS O ENVASES MÚLTIPLES QUE CONTIENEN 18 (3 ENVASES DE 6), 30 (5 ENVASES DE 6) O 60 (10 ENVASES DE 6) AMPOLLAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGER DE LA LUZ; TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: SUIZA

País de procedencia: SUIZA

M A
Juel



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

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto Nº 150/92: SUIZA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: NOVARTIS PHARMA STEIN AG.

Domicilio del establecimiento elaborador: SCHAFFHAUSERSTRASSE 4332 STEIN, SUIZA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: FRAY JUSTO SARMIENTO 2350, OLIVOS, PARTIDO DE VICENTE LOPEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: SIGNIFOR 0,6.

Clasificación ATC: H01CB05.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE CUSHING EN LOS QUE LA CIRUGIA HA FRACASADO O NO ES UNA OPCIÓN.

Concentración/es: 0.6 mg de PASIREOTIDE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PASIREOTIDE 0.6 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH 4,2, ACIDO TARTARICO 1.50 mg, MANITOL 49,50 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Handwritten signature and initials



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

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO DE TIPO I.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 6 AMPOLLAS O ENVASES MÚLTIPLES QUE CONTIENEN 18 (3 ENVASES DE 6), 30 (5 ENVASES DE 6) O 60 (10 ENVASES DE 6) AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 6 AMPOLLAS O ENVASES MÚLTIPLES QUE CONTIENEN 18 (3 ENVASES DE 6), 30 (5 ENVASES DE 6) O 60 (10 ENVASES DE 6) AMPOLLAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGER DE LA LUZ; TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: SUIZA

País de procedencia: SUIZA

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto Nº 150/92: SUIZA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: NOVARTIS PHARMA STEIN AG.

Domicilio del establecimiento elaborador: SCHAFFHAUSERSTRASSE 4332 STEIN, SUIZA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: FRAY JUSTO SARMIENTO 2350, OLIVOS, PARTIDO DE VICENTE LOPEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

M H
JW



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

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE.

Nombre Comercial: SIGNIFOR.

Clasificación ATC: H01CB05.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE CUSHING EN LOS QUE LA CIRUGIA HA FRACASADO O NO ES UNA OPCIÓN.

Concentración/es: 0.9 mg de PASIREOTIDE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PASIREOTIDE 0.9 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH 4.2, ACIDO TARTARICO 1.50 mg, MANITOL 49.50 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO DE TIPO I.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 6 AMPOLLAS O ENVASES MÚLTIPLES QUE CONTIENEN 18 (3 ENVASES DE 6), 30 (5 ENVASES DE 6) O 60 (10 ENVASES DE 6) AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 6 AMPOLLAS O ENVASES MÚLTIPLES QUE CONTIENEN 18 (3 ENVASES DE 6), 30 (5 ENVASES DE 6) O 60 (10 ENVASES DE 6) AMPOLLAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGER

MA
JW



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

DE LA LUZ; TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: SUIZA

País de procedencia: SUIZA

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto
Nº 150/92: SUIZA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: NOVARTIS PHARMA STEIN
AG.

Domicilio del establecimiento elaborador: SCHAFFHAUSERSTRASSE 4332 STEIN,
SUIZA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: FRAY JUSTO SARMIENTO
2350, OLIVOS, PARTIDO DE VICENTE LOPEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº

6.2.17

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 6217

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



**SIGNIFOR®
PASIREOTIDE
AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Solución inyectable
Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA SUIZA

FORMULA

Cada ampolla de solución inyectable contiene:

Pasireotide (como base libre).....0.3 mg

Excipientes

Manitol, ácido tartárico, hidróxido de Sodio c.s.p pH 4.2 y agua para inyectables c.s.p 1 mL

Posología: según prescripción médica

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Envase conteniendo 6 ampollas.

Lote Nro.

Fecha de Vencimiento

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG. Stein, Suiza.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

© Marca registrada.

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases múltiples que contienen 18 (3 envases de 6), 30 (5 envases de 6) o 60 (10 envases de 6) ampollas.

Novartis Argentina S.A.

Firm. Sergio Imirtzian

Gte. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico - M.N. 11521

Apooderado

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

ORIGINAL

6217



SIGNIFOR®
PASIREOTIDE
AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Solución inyectable
Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA SUIZA

FORMULA

Cada ampolla de solución inyectable contiene:

Pasireotide (como base libre).....0.6 mg

Excipientes

Manitol, Ácido tartárico, hidróxido de Sodio c.s.p pH 4.2 y agua para inyectables c.s.p 1 mL

Posología: según prescripción médica

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Envase conteniendo 6 ampollas.

Lote Nro.

Fecha de Vencimiento

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG. Stein, Suiza.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

© Marca registrada.

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases múltiples que contienen 18 (3 envases de 6), 30 (5 envases de 6) o 60 (10 envases de 6) ampollas.

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

ORIGINAL



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

5 2 1 7

**SIGNIFOR®
PASIREOTIDE
AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Solución inyectable
Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA SUIZA

FORMULA

Cada ampolla de solución inyectable contiene:

Pasireotide (como base libre).....0.9 mg

Excipientes

Manitol, Ácido tartárico, hidróxido de Sodio c.s.p pH 4.2 y agua para inyectables c.s.p 1 mL

Posología: según prescripción médica

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Envase conteniendo 6 ampollas.

Lote Nro.

Fecha de Vencimiento

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG. Stein, Suiza.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

® Marca registrada.

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases múltiples que contienen 18 (3 envases de 6), 30 (5 envases de 6) o 60 (10 envases de 6) ampollas.

Novartis Argentina S.A.
Fam. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11621
Apoderado

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

SIGNIFOR®

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

PASIREOTIDA

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA SUIZA

FORMULA

Cada ampolla de solución inyectable contiene:

Pasireotida (como base libre).....0.3 mg

Excipientes

Manitol, ácido tartárico, hidróxido de Sodio c.s.p pH 4.2 y agua para inyectables c.s.p 1 mL

Pasireotida (como base libre).....0.6 mg

Excipientes

Manitol, Ácido tartárico, hidróxido de Sodio c.s.p pH 4.2 y agua para inyectables c.s.p 1 mL

Pasireotida (como base libre).....0.9 mg

Excipientes

Manitol, Ácido tartárico, hidróxido de Sodio c.s.p pH 4.2 y agua para inyectables c.s.p 1 mL

ACCION TERAPEUTICA

Hormonas de la pituitaria e hipotalámicas y análogos, somatostatina y análogos.

Cód. ATC: H01CB05

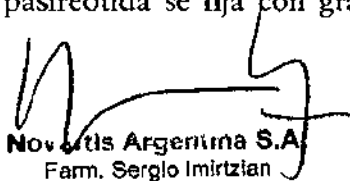
INDICACIONES

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Modo de acción

La pasireotida es un ciclohexapéptido nuevo, un análogo inyectable de la somatostatina. Al igual que las hormonas peptídicas naturales somatostatina 14 y somatostatina 28 (también conocidas como factores de inhibición de la liberación de somatotrofina o SRIF) y otros análogos de la somatostatina, la pasireotida ejerce su actividad farmacológica al fijarse a los receptores de la somatostatina. Se conocen cinco subtipos del receptor de la somatostatina en los seres humanos, a 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.


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

6217



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

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

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

Propiedades farmacodinámicas

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

Los estudios *in vitro* revelan que las células tumorales corticótropas de los pacientes con enfermedad de Cushing presentan cantidades elevadas de hsst₅, mientras que otros subtipos del receptor o bien no se expresan o se expresan en cantidades ínfimas. La pasireotida se une y activa a los receptores hsst celulares de los adenomas productores de ACTH e inhibe la secreción de esta última hormona. La elevada afinidad de la pasireotida hacia cuatro de los cinco receptores hsst, especialmente hacia el receptor hsst₅, constituye el punto de partida para que la pasireotida sea un tratamiento eficaz para los pacientes con enfermedad de Cushing.

Electrofisiología cardíaca

El efecto de Signifor® sobre el intervalo QT se evaluó en dos estudios específicos del QT, de diseño cruzado, con grupos de comparación y sin enmascaramiento. En ambos estudios la pasireotida afectó al intervalo QTc; la variación media máxima (restada del placebo) con respecto al inicio se observó dos horas después de la administración de la dosis de pasireotida. En uno de los estudios en los que se investigó la dosis de 1950 µg administrada dos veces al día la variación media máxima (restada del placebo) con respecto al inicio fue de 17,5 ms (IC del 90%: 15,53; 19,38). En el otro estudio en el que se investigaron las dosis de 600 µg y 1950 µg dos veces al día, la variación media máxima (restada del placebo) del QTcI con respecto al inicio fue de 13,19 ms (IC del 90%: 11,38; 15,01) y 16,12 mseg (IC del 90%: 14,30; 17,95), respectivamente. Ambas dosis de pasireotida redujeron la frecuencia cardíaca; la diferencia máxima con respecto al placebo se observó al cabo de 1 hora con la dosis de 600 µg de pasireotida administrada dos veces al día (<10,39 latidos por minuto) y a las 0,5 horas con la dosis de 1950 µg de pasireotida administrada dos veces al día (<14,91 latidos por minuto). No se registraron episodios de torsada de punta (ni transitorios ni continuos).

Ensayos clínicos

Se realizó un estudio de Fase III, multicéntrico y aleatorizado para evaluar la seguridad y la eficacia de distintas dosis de pasireotida (Signifor®) durante un período de tratamiento de 12 meses en pacientes con enfermedad de Cushing de tipo persistente o recurrente o en pacientes *de novo* en quienes la cirugía no estaba indicada o, si lo estaba, la rechazaban.

El estudio se hizo en 162 pacientes con CLU (cortisol libre en orina) inicial >1,5 x L_{5N} (límite superior del intervalo normal de valores), quienes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir una dosis de 0,6 mg o de 0,9 mg de pasireotida (Signifor®) por vía subcutánea (s.c.)

5297



administrada dos veces al día. Al cabo de tres meses de tratamiento, los pacientes que tenían un CLU medio de 24 horas $\leq 2 \times \text{LSN}$ e inferior o igual a sus cifras iniciales siguieron, recibiendo tratamiento de forma enmascarada, a la dosis asignada aleatoriamente, hasta el mes 6. A los pacientes que no satisficieron estos criterios se les reveló la asignación del tratamiento y se les aumentó la dosis en 0,3 mg dos veces al día. Después de los primeros 6 meses de estudio, los pacientes ingresaron en un período de tratamiento adicional de 6 meses sin enmascaramiento. Cuando no se lograba una respuesta al sexto mes o no se mantenía la respuesta durante el período de tratamiento sin enmascaramiento, se podía aumentar la dosis en 0,3 mg s.c. dos veces al día. La dosis máxima administrada a los pacientes fue de 1,2 mg s.c. os veces al día. La dosis se podía reducir mediante disminuciones de 0,3 mg dos veces al día en cualquier momento del estudio por motivos de intolerancia.

El criterio principal de eficacia fue la proporción de pacientes de cada grupo que consiguieron una normalización de las cifras de CLU medias de 24 horas ($\text{CLU} \leq \text{LSN}$) al cabo de 6 meses de tratamiento y que no fueron objeto de un aumento de la dosis (con respecto a la dosis asignada aleatoriamente) durante ese período. Los criterios secundarios de eficacia fueron, entre otros, las variaciones con respecto al inicio de los siguientes parámetros: CLU de 24 horas, ACTH plasmática, concentraciones séricas de cortisol, signos y síntomas clínicos de enfermedad de Cushing y la calidad de vida relacionada con la salud valorada mediante el cuestionario CushingQoL. Todos los análisis se realizaron tomando como base los grupos posológicos aleatorizados.

Los datos demográficos iniciales de ambos grupos posológicos aleatorizados eran parejos y coherentes con la epidemiología de la enfermedad. Los pacientes tenían una edad media de cerca de 40 años y eran mayoritariamente mujeres (77,8%). La mayoría de los pacientes padecía la enfermedad de Cushing de tipo persistente o recurrente (83,3%) y unos pocos pacientes ($\leq 5\%$) de cada grupo terapéutico habían sido objeto de irradiación previa de la hipófisis.

Las características iniciales de ambos grupos posológicos aleatorizados también eran parejas, salvo en lo relativo a las diferencias marcadas en el CLU medio de 24 horas al inicio (1,156 nmol/24 h en el grupo de 0,6 mg d.v.d. y 781 nmol/24 h en el grupo de 0,9 mg dos veces al día.); intervalo normal: 30 a 145 nmol/24 h).

Resultados

Al sexto mes, se observó una normalización de las cifras medias de CLU en el 14,6% (IC del 95%: 7,0 a 22,3) y el 26,3% (IC del 95%: 16,6 a 35,9) de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de 0,6 mg de pasireotida dos veces al día y de 0,9 mg de pasireotida dos veces al día respectivamente. El objetivo principal de eficacia del estudio se logró en el grupo de 0,9 mg dos veces al día pues el límite inferior del IC del 95% es mayor que el límite pre-especificado del 15%. En el grupo posológico de 0,9 mg, la respuesta tendía a ser mayor en los pacientes que tenían las menores cifras medias de CLU al inicio (Tabla 2). La mayoría de los que respondieron (55,6%) al sexto mes siguieron respondiendo al duodécimo mes. El porcentaje de los que respondieron al duodécimo mes fue comparable al del sexto mes; dicho porcentaje fue del 13,4% y el 25,0% en los grupos de 0,6 mg dos veces al día y de 0,9 mg dos veces al día respectivamente.

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

6217



Tabla 2 Porcentajes de respuesta al sexto mes por grupo posológico aleatorizado y según el CLU medio inicial (análisis principal de la eficacia)

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

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

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

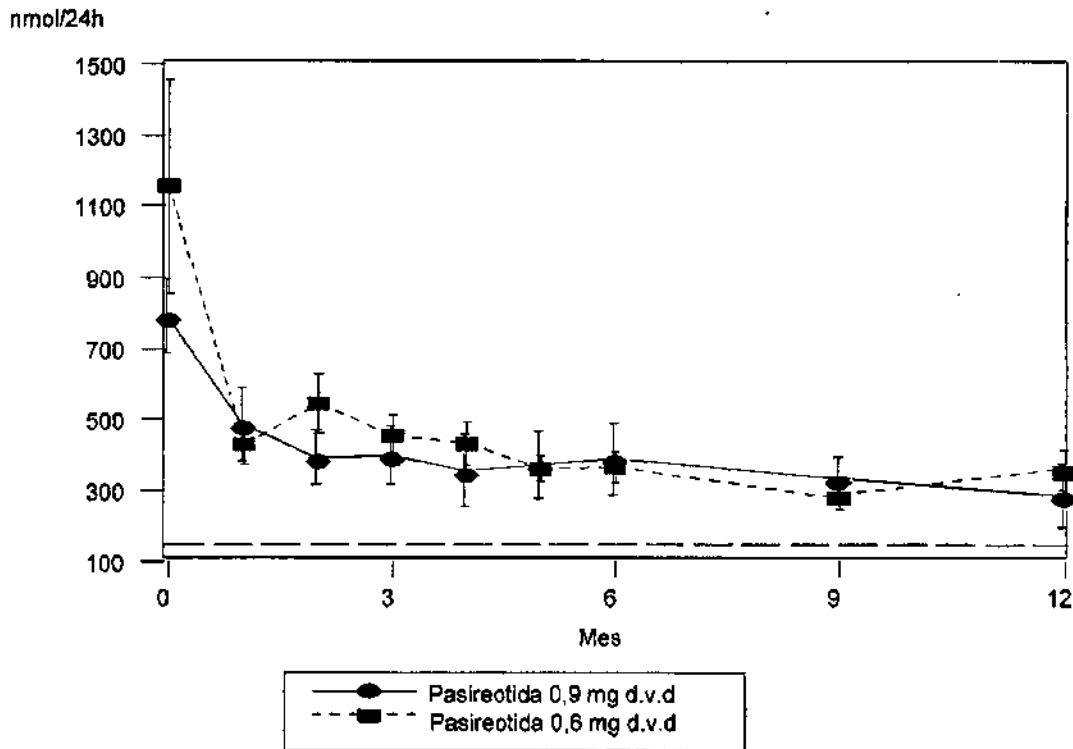
Tabla 3 Porcentajes de respuesta al sexto mes por grupo posológico aleatorizado (análisis complementario de la eficacia)

Categoría de respuesta	Pasircotida 0,6 mg, d.v.d.	Pasircotida 0,9 mg, d.v.d.
	(N=82) n (%)	(N=80) n (%)
Controlada	13 (15,9%)	23 (28,8%)
Parcialmente controlada	15 (18,3%)	10 (12,5%)
No controlada	54 (66%)	47 (59%)

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

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

Figura 1 Media (\pm EE) de cortisol libre en orina (CLU) (nmol/24h) en función del tiempo hasta el mes 12, por grupo posológico aleatorizado



Nota: Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de 0,6 o 0,9 mg de pasireotida (Signifor), administrados dos veces al día al inicio. Para obtener los resultados medios de los pacientes a los meses 0 (inicio), 3, 6 y 12 se hicieron por lo menos tres valoraciones del CLU de 24 horas y para obtener los resultados medios correspondientes a los tiempos restantes se hicieron al menos dos valoraciones del CLU de 24 horas. La línea de referencia es el límite superior del intervalo normal de valores de CLU, que es de 145 nmol/24 h.

+/- Se indican los errores estándar.

También se constataron reducciones consistentes en el porcentaje global de variación de las cifras medias y medianas de CLU al sexto y duodécimo mes con respecto a las cifras iniciales (Tabla 4). Se apreciaron asimismo reducciones de las cifras medias de cortisol sérico y de las cifras medias de ACTH plasmática a cada tiempo en cada grupo posológico.

Tabla 4 Variación porcentual de las cifras medias y medianas de CLU por grupo posológico aleatorizado a los meses 6 y 12 en comparación con las cifras iniciales

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

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

A los seis meses se observaron reducciones clínicamente significativas de la tensión arterial sistólica y diastólica en reposo, del índice de masa corporal (IMC) y del colesterol total en

62117



ambos grupos posológicos. Las reducciones generales de dichos parámetros tendían a ser mayores en los pacientes en los que se había normalizado el CLU. Parecidas tendencias se observaron a los doce meses, tiempo en el que apreció adicionalmente una disminución de los triglicéridos séricos. No se observaron variaciones clínicamente significativas de la densidad mineral ósea.

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

Las puntuaciones globales medias y medianas del cuestionario CushingQoL al inicio eran similares en ambos grupos posológicos. En la consulta del tercer mes, los pacientes de ambos grupos posológicos consiguieron puntuaciones mayores, lo cual revela una mejora de la CVRL del paciente. A los seis meses, las mejoras medianas con respecto al inicio fueron del 13,2% y el 30% en los grupos posológicos de 0,6 mg y 0,9 mg dos veces al día respectivamente. A los doce meses, las mejoras medianas con respecto al inicio fueron del 26% y el 20,6% en los grupos posológicos de 0,6 mg y 0,9 mg dos veces al día respectivamente.

Propiedades farmacocinéticas

En los voluntarios sanos, la pasireotida presenta una farmacocinética aproximadamente lineal en el amplio intervalo de dosis de 0,0025 a 1,5 mg. En los pacientes con enfermedad de Cushing, la pasireotida presenta una relación lineal entre la dosis y la exposición en el intervalo de dosis de 0,3 a 1,2 mg.

Absorción

En los voluntarios sanos, la pasireotida se absorbe de forma rápida y alcanza su concentración plasmática máxima en 0,25-0,5 horas ($T_{m\acute{a}x}$). La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC son aproximadamente proporcionales a la dosis después de la administración de dosis únicas y múltiples.

No se han realizado estudios para evaluar la biodisponibilidad de la pasireotida en el ser humano. Los datos de biodisponibilidad absoluta de los estudios preclínicos con ratas y monos indican que la biodisponibilidad absoluta de la pasireotida por vía subcutánea será completa en el ser humano.

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

Distribución

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

La pasireotida tiene una capacidad de penetración pasiva reducida y probablemente sea un sustrato de la PgP, aunque cabe esperar que la PgP ejerza un efecto pequeño sobre la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación de la pasireotida. La pasireotida no es un sustrato del transportador de salida BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama) ni del transportador de entrada OCT1 (transportador de cationes



orgánicos 1) o de los miembros 1B1, 1B3 o 2B1 de la familia de transportadores de aniones orgánicos (OATP (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos)).

Metabolismo

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

Eliminación

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

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

Farmacocinética en el estado estacionario

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

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

El análisis de farmacocinética poblacional de los pacientes con enfermedad de Cushing reveló que la edad es una covariable a medida que ésta aumenta, disminuye la depuración corporal total y se eleva la exposición farmacocinética. En el intervalo de edades estudiado de 18 a 73 años, se prevé que el área bajo la curva de concentración y tiempo en el estado estacionario de un intervalo de administración de 12 horas (AUC_{ss}) será de entre el 86% y el 110% de la de un paciente típico de 41 años. Esta variación es moderada y se considera poco significativa tomando en consideración el amplio intervalo de edades en que se observa el efecto.

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

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes con disfunción renal

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



Pacientes con disfunción hepática

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

Datos demográficos

Los análisis de farmacocinética poblacional de Signifor revelan que la raza y el sexo biológico no afectan a los parámetros farmacocinéticos.

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

Datos sobre toxicidad preclínica

Entre los estudios preclínicos de toxicidad figuran estudios de seguridad farmacológica, de toxicidad tras dosis repetidas, del poder genotóxico y cancerígeno y de toxicidad para la función reproductora y el desarrollo. La mayoría de las anomalías observadas en los estudios de toxicidad tras dosis repetidas eran reversibles y atribuibles a la clase farmacológica de la pasireotida. En los estudios preclínicos, sólo se observaron efectos cuando la exposición era considerablemente superior a la exposición humana máxima, lo cual reviste poco interés para el uso clínico.

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

La pasireotida no fue genotóxica en una serie de ensayos *in vitro* (prueba de mutación de Ames en *Salmonella* y *E.coli* y prueba de mutación en linfocitos periféricos humanos). Tampoco fue genotóxica en un ensayo efectuado en núcleos de la médula ósea de ratas *in vivo* con dosis de hasta 50 mg/kg, que es casi 250 veces mayor que la dosis terapéutica máxima recomendada en el ser humano (DTRH) basada en la superficie (mg/m^2).

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

En los estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos, la pasireotida no fue teratógena en dosis que eran tóxicas para la progenitora (10 y 5 mg/kg/día, respectivamente) y que dieron lugar a exposiciones (AUC_{0-24h}) unas 145 y 40 veces mayores que la DTRH, respectivamente. En las ratas que recibieron la dosis de 10 mg/kg/día se observó una mayor frecuencia de resorciones tempranas o totales y de miembros con rotación patológica. En los conejos que recibieron la dosis de 5 mg/kg/día se observó un mayor número de abortos, pesos fetales reducidos y las variaciones óseas consiguientes. Con la dosis de 1 mg/kg/día (que es 6,5 veces mayor que la DTRH) se observó un peso fetal reducido y la osificación retrasada.

627



consiguiente. La pasireotida no afectó al parto en las ratas que recibieron hasta 10 mg/kg/día de esta sustancia (una dosis que es 52 veces mayor que la DTRH basada en la superficie, mg/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 somatotrofina con la dosis de 2 mg/kg/día (una dosis que es diez veces superior a la DTRH basada en la superficie, 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 testigo, lo cual es un indicio de reversibilidad. La pasireotida no afectó a la fertilidad de las ratas machos en dosis de hasta 10 mg/kg/día (una dosis que es 52 veces mayor que la DTRH basada en la superficie corporal, mg/m²). En las ratas hembras, como cabe esperar de la farmacología de la pasireotida, hubo una disminución de la fertilidad con las dosis diarias de 0,1 mg/kg/día (0,6 veces mayor que la DTRH basada en la superficie, mg/m²) a juzgar por el menor número de cuerpos lúteos y lugares de implantación. Con la dosis de 1 mg/kg/día (que es 5 veces superior a la DTRH basada en la superficie, mg/m²) se observaron CLUs anómalos o aciclicidad.

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Población destinataria general:

Adultos

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

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

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

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

Poblaciones especiales:

Pacientes con disfunción renal

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

Pacientes con disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). La dosis inicial recomendada en los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) es de 0,3 mg administrada dos veces al día. La dosis máxima recomendada en los pacientes con disfunción hepática moderada es de 0,6 mg administrada dos veces al día. Signifor® no debe utilizarse en los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child Pugh).

6277



Pacientes pediátricos

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

Pacientes de edad avanzada

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

Modo de administración

Signifor® ha de inyectarlo por vía subcutánea el propio paciente. El paciente debe recibir instrucciones por parte del médico o de un profesional sanitario sobre la forma de inyectarse Signifor® por dicha vía.

No deben ponerse dos inyecciones seguidas en un mismo lugar. Deben evitarse los lugares con signos de inflamación o de irritación. Las inyecciones subcutáneas se ponen preferiblemente en la parte superior de los muslos o en el abdomen (salvo el ombligo y la cintura).

CONTRAINDICACIONES

Disfunción hepática grave (clase C de Child Pugh).

ADVERTENCIAS

Hipocortisolismo

El tratamiento con Signifor® provoca una supresión rápida de la secreción de corticotropina (ACTH) en los pacientes con enfermedad de Cushing. Al igual que sucede con cualquier otro tratamiento eficaz de la hipófisis, la supresión rápida y total o casi total de ACTH puede provocar una disminución de las concentraciones circulantes de cortisol y derivar potencialmente en un hipocortisolismo o hipoadrenalismo transitorio. En el estudio de Fase III realizado en pacientes con enfermedad de Cushing, se han notificado casos de hipocortisolismo (Ver "REACCIONES ADVERSAS"), generalmente en los dos primeros meses de tratamiento. Salvo el único caso de interrupción del tratamiento, el resto de los casos pudieron manejarse mediante la reducción de la dosis de Signifor® o la adición de un tratamiento breve a base de dosis reducidas de glucocorticoesteroides.

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

Metabolismo de la glucosa

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

El desarrollo de la hiperglucemia parece guardar relación con la disminución de la secreción de insulina (especialmente en el período posterior a la administración) y de las hormonas incretinas (como el péptido 1 glucagonoide [GLP-1] y el polipeptido insulino-trópico



dependiente de glucosa [GIP]). En los pacientes con afecciones prediabéticas o con diabetes mellitus establecida se apreció un mayor grado de hiperglucemia. En la mayoría de los pacientes que padecieron hiperglucemia, la afección cedió con un tratamiento antidiabético adecuado. Los casos en que debió reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento con pasireotida debido a hiperglucemia fueron infrecuentes.

Antes de iniciar un tratamiento con pasireotida se debe determinar el estado glucémico (glucosa plasmática en ayunas [GPA]/hemoglobina A1c [HbA1c]). La supervisión de la GPA/HbA1c durante el tratamiento debe hacerse según las directrices establecidas. La glucemia será controlada semanalmente por el propio paciente o mediante determinaciones de la GPA durante los dos o tres primeros meses de tratamiento y de forma periódica después, según las necesidades clínicas. Después de retirar el tratamiento, se debe efectuar un control glucémico (p. ej., de la GPA o la HbA1c) según la práctica clínica.

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

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

Acontecimientos cardiovasculares

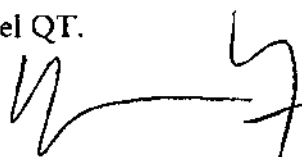
Se ha notificado bradicardia con el uso de pasireotida (Ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los pacientes con cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia (como antecedentes de bradicardia clínicamente significativa o infarto agudo de miocardio, bloqueo auriculoventricular de grado elevado, insuficiencia cardíaca congestiva [clase III o IV de la NYHA], angina de pecho inestable, taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular) deben ser objeto de una observación cuidadosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio electrolítico.

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

En los estudios clínicos efectuados en pacientes con enfermedad de Cushing se observó un QTcF >500 ms en dos de 201 pacientes. Esos episodios fueron esporádicos y de manifestación aislada sin consecuencias clínicas evidentes. Tampoco se observaron episodios de taquicardia ventricular en entorchado en dichos estudios ni en los estudios clínicos efectuados en otras poblaciones de pacientes.

La pasireotida debe utilizarse con cuidado en pacientes que corren un riesgo significativo de padecer una prolongación del QT, como aquellos:

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



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gle. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N.: 11521
761154440

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

Pruebas de la función hepática

Se han observado elevaciones transitorias leves de las cifras de aminotransferasas en sujetos sanos y pacientes tratados con pasireotida. También se han observado unos pocos casos de elevaciones simultáneas de la ALT (alanina-aminotransferasa) de más del triple del LSN (límite superior del intervalo normal de valores) y de la bilirrubina de más del doble del LSN (Ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se recomienda la supervisión de la función hepática antes y después de 1 o 2 semanas y de 2 o 3 meses de tratamiento con Signifor®. Posteriormente, dicha función debe supervisarse cuando se considere adecuado clínicamente.

En los pacientes con cifras elevadas de transaminasas se debe realizar una segunda evaluación de la función hepática para confirmar este resultado. Si el resultado se confirma, será necesario efectuar un control frecuente de la función hepática del paciente hasta que las cifras descendan a los niveles previos al tratamiento. Es necesario retirar el tratamiento con pasireotida si el paciente padece ictericia u otros signos indicativos de una significativa disfunción hepática, en caso de elevaciones sostenidas de las cifras de AST (aspartato-aminotransferasa) o de ALT (alanina-aminotransferasa) de por lo menos un quintuplo del LSN, o si ocurren elevaciones de las cifras de ALT o de AST de más del triple del LSN acompañadas simultáneamente de alzas de la bilirrubina de más del doble del LSN. Después de interrumpir el tratamiento con pasireotida se debe supervisar al paciente hasta que se hayan resuelto esos trastornos. No se debe reanudar el tratamiento.

Vesícula biliar y acontecimientos biliares

La colelitiasis es una reacción adversa conocida del uso prolongado de los análogos de la somatostatina y ha sido notificada a menudo en los estudios clínicos de la pasireotida (Ver "REACCIONES ADVERSAS"). Por lo tanto, se recomienda efectuar una ecografía de la vesícula biliar antes del tratamiento con Signifor® y cada 6 o 12 meses durante el mismo. En los pacientes que reciben Signifor®, la presencia de cálculos biliares es casi siempre asintomática; los cálculos sintomáticos se deben tratar 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 ese motivo, los pacientes con enfermedad de Cushing de tipo persistente o recurrente pueden presentar déficits de una o más hormonas hipofisarias. Como la actividad farmacológica de la pasireotida es similar a la de la somatostatina, no se puede descartar la posibilidad de que se produzca la inhibición de hormonas hipofisarias distintas de la ACTH. Así pues, se debe vigilar la función de la hipófisis (tirotropina [TSH]/tiroxina no unida a proteína [T₄ libre], somatotropina [GH]/factor de crecimiento insulinoide 1 [IGF-1]) antes de comenzar el tratamiento con Signifor® y de forma periódica durante el mismo, cuando proceda clínicamente.



PRECAUCIONES

Interacciones farmacológicas

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

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

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

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

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

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

Interacciones previstas con otros fármacos

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

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

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

Parto

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



Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han revelado efectos tóxicos en la reproducción. Se desconoce el riesgo para el ser humano. Signifor® debe prescribirse a las gestantes únicamente en caso de fuerza mayor.

Lactancia

No se sabe si la pasireotida pasa a la leche materna. Los datos obtenidos en ratas revelan que la pasireotida se elimina en la leche. Las madres lactantes no deben utilizar Signifor®, pues no se puede descartar que existan riesgos para el lactante.

Fecundidad

Se desconoce si la pasireotida afecta a la fecundidad humana. Los estudios en ratas revelan efectos en el aparato reproductor femenino.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase principal de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, primero figuran las más frecuentes. Las categorías de frecuencia son las siguientes: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

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

Clase principal de órgano, aparato o sistema	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N=82	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N=80	Total N=162	Categoría de frecuencia (total)
Término preferido	n (%)	n (%)	n (%)	
Trastornos endocrinos				
Insuficiencia suprarrenal	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiper glucemia	31 (37,8)	32 (40,0)	63 (38,9)	Muy frecuente
Diabetes mellitus	13 (15,9)	16 (20,0)	29 (17,9)	Muy frecuente
Diabetes mellitus de tipo 2	10 (12,2)	5 (6,3)	15 (9,3)	Frecuente
Falta de apetito	6 (7,3)	7 (8,8)	13 (8,0)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	5 (6,1)	7 (8,8)	12 (7,4)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	46 (56,1)	43 (53,8)	89 (54,9)	Muy frecuente
Náuseas	33 (40,2)	43 (53,8)	76 (46,9)	Muy frecuente
Dolor abdominal	14 (17,1)	19 (23,8)	33 (20,4)	Muy frecuente
Vómitos	2 (2,4)	8 (10,0)	10 (6,2)	Frecuente
Dolor en la parte superior del abdomen	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos hepato biliares				
Colelitiasis	25 (30,5)	23 (28,8)	48 (29,6)	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos generales y en el lugar de la administración				
Reacciones en el lugar de la inyección	10 (12,2)	12 (15,0)	22 (13,6)	Muy frecuente
Cansancio	7 (8,5)	12 (15,0)	19 (11,7)	Muy frecuente
Pruebas complementarias				
Hemoglobina glicosilada elevada	10 (12,2)	7 (8,8)	17 (10,5)	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	8 (9,8)	7 (8,8)	15 (9,3)	Frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	9 (11,0)	5 (6,3)	14 (8,6)	Frecuente
Lipasa elevada	7 (8,5)	5 (6,3)	12 (7,4)	Frecuente
Glucemia elevada	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente

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

Trastornos cardíacos

Frecuentes: bradicardia sinusal (4,3% en total); prolongación del QT (3,7% en total).

6277



Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión (3,7% en total).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: anemia (0,6% en total)

Pruebas complementarias

Frecuentes: amilasa sanguínea elevada (2,5% en total) y tiempo de protrombina prolongado (1,2% en total).

Descripción de reacciones adversas específicas

Trastornos del metabolismo de la glucosa

Las elevaciones de la glucosa fueron las anomalías de laboratorio de grado 3 registradas con mayor frecuencia (en el 23,2% de los pacientes) en el estudio de Fase III efectuado en pacientes con enfermedad de Cushing. Los aumentos medios de la HbA1c fueron menos pronunciados en los pacientes que eran normoglucémicos que en los que eran prediabéticos o diabéticos al ingreso en el estudio (Tabla 6).

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

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

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

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Función de la tiroides

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

Se ha descrito hipotiroidismo con el uso de Signifor® en siete pacientes que participaron en el estudio de Fase III sobre enfermedad de Cushing; el investigador consideró que dos de dichos casos podían guardar relación con el fármaco. No obstante, los siete pacientes presentaban cifras de TSH cercanas o inferiores al límite inferior del intervalo normal de valores a su ingreso en el estudio, de modo que no se puede establecer una relación definitiva entre el acontecimiento adverso y el uso de Signifor®.

Enzimas hepáticas

Se han notificado elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas con el uso de análogos de la somatostatina y dichas elevaciones también se observaron en sujetos sanos y en pacientes que recibieron la pasireotida en los estudios clínicos. Las elevaciones fueron casi siempre asintomáticas, leves y reversibles con el tratamiento continuo. Se han observado unos pocos casos de elevaciones simultáneas de la ALT y de la bilirrubina de más del triple o del doble del LSN, respectivamente. Todos los casos de elevaciones simultáneas ocurrieron en los diez primeros días de tratamiento con Signifor®. Los individuos se recuperaron sin secuelas clínicas y las pruebas de la función hepática volvieron a dar los mismos resultados que al inicio después del retiro del tratamiento.

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

Enzimas pancreáticas

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

SOBREDOSIFICACION

No se han registrado casos de sobredosificación en los pacientes que recibieron pasireotida por vía subcutánea. Se han administrado dosis de hasta 2,1mg dos veces al día a voluntarios sanos que con suma frecuencia trajeron aparejada diarrea.

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

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



Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

INFORMACION PARA EL PACIENTE

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

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

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

Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe darlo a otras personas ni utilizarlo para otras enfermedades.

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

Para qué se utiliza Signifor® y cómo funciona

Para qué se utiliza Signifor®

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

Cómo funciona Signifor®

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

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

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

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

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

Antes de usar Signifor®

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



No use Signifor®

- Si padece un trastorno hepático grave.

En este caso, informe a su médico y no use Signifor®.

Antes de iniciar el tratamiento con Signifor®, informe a su médico si tiene o ha tenido alguna vez:

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

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

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

Durante el tratamiento con Signifor®

- Si percibe signos o síntomas de falta de cortisol (por ejemplo, debilidad extrema, pérdida de peso, náuseas, vómito e hipotensión), consulte inmediatamente a su médico.
- Es posible que, tras una supervisión de sus niveles de azúcar en la sangre, el médico le recete un tratamiento antidiabético o ajuste la dosis del mismo. También podría recetarle un electrocardiograma (ECG) para verificar su ritmo cardíaco con una máquina que mide la actividad eléctrica del corazón. Su médico también podría ajustar la dosis de los medicamentos que está tomando para el corazón.
- Su médico podría controlar periódicamente su vesícula biliar, sus enzimas hepáticas y sus hormonas hipofisarias.

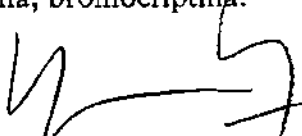
Uso de otros medicamentos

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

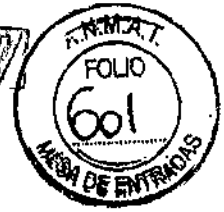
- antiarrítmicos empleados para tratar latidos cardíacos irregulares, por ejemplo, amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol;
- medicamentos que pueden tener efectos adversos en la función cardíaca (prolongación del intervalo QT), por ejemplo ketoconazol, Cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, bepridil, pimozida;
- algunos otros fármacos tales como ciclosporina, quinidina, terfenadina, bromocriptina.

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)

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


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

6 2 17 7



Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Signifor no debe utilizarse en niños y adolescentes.

Embarazo y lactancia

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

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

- No se recomienda utilizar Signifor® durante el embarazo a no ser que sea imprescindible. Es importante informar a su médico si está embarazada o piensa que podría estarlo; él le explicará si puede usar Signifor® durante el embarazo.
- No debe amamantar mientras recibe Signifor® porque no se sabe si Signifor® pasa a la leche materna.

Cómo usar Signifor®

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

Dosis de Signifor®

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

Si tiene hiperglucemia (niveles elevados de azúcar en la sangre) o trastornos hepáticos antes de comenzar el tratamiento con Signifor®, su médico podría recetarle una dosis inicial de 0,6 mg dos veces al día.

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

Cómo usar Signifor®

Su médico o su enfermera le enseñarán a autoinyectarse Signifor®. También debe leer las instrucciones de administración que figuran en el apartado 7, al final de este prospecto. Si tiene cualquier duda, póngase en contacto con su médico, enfermera o farmacéutico.

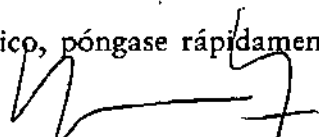
Signifor® es un medicamento para administración subcutánea. Esto significa que se inyecta con una aguja corta en el tejido adiposo justo debajo de la piel. Los muslos y el abdomen son zonas adecuadas para aplicar inyecciones subcutáneas. Para no estar adolorido y tener piel irritada, ponga cada inyección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

Cuánto tiempo utilizar Signifor®

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

Si usa más Signifor® del que debiera

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


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

6217



Si olvidó usar Signifor®

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

Si interrumpe el tratamiento con Signifor®

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

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

Posibles efectos adversos

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

La mayoría de los efectos adversos son de intensidad leve a moderada y suelen desaparecer al cabo de unos cuantos días o semanas de tratamiento.

Efectos adversos muy frecuentes

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

- Hiperglucemia (niveles elevados de azúcar en la sangre con síntomas como sed intensa, aumento de la producción de orina, aumento del apetito con pérdida de peso, cansancio)
- Cálculos biliares (con síntomas como dolor de espalda repentino o dolor en la parte derecha del abdomen)
- Diarrea
- Náuseas
- Dolor abdominal
- Cansancio
- Dolor local en el lugar de la inyección
- Alteraciones de los niveles de azúcar en la sangre

Efectos adversos frecuentes

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

- Bajas concentraciones de cortisol (con síntomas como debilidad extrema, pérdida de peso, náuseas, vómito, hipotensión)
- Bradicardia (latidos cardíacos lentos)
- Prolongación del intervalo QT
- Hipotensión
- Pérdida del apetito
- Vómito
- Dolor de cabeza
- Pérdida de cabello
- Cambios en los resultados de las pruebas de la función hepática
- Cambios en los resultados de las pruebas de la función pancreática
- Cambios en los parámetros de coagulación sanguínea

- Resultados sanguíneos anormales (signo de elevadas concentraciones de lípidos en la sangre)

Efectos adversos poco frecuentes

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

- Bajos recuentos de glóbulos rojos (anemia)

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

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

Información adicional

Qué es Signifor®

Signifor® se presenta en forma de una solución inyectable en una ampolla de vidrio incoloro de 1 ml que dispone de una sola ranura de corte.

- El principio activo de Signifor® es la pasireotida. Cada ampolla contiene 0,3 mg, 0,6 mg o 0,9 mg de pasireotida.

Instrucciones de uso de Signifor®

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

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

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

Información importante sobre seguridad

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

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

Lugar de inyección

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

Preparativos

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

6277



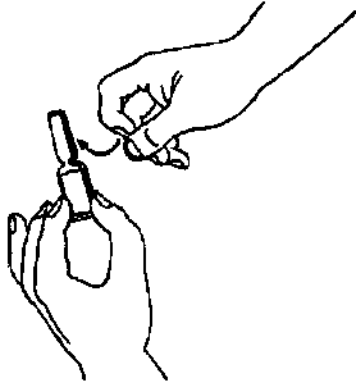
- Lávese perfectamente las manos con agua y jabón. Use siempre agujas y jeringas desechables nuevas cada vez que vaya a ponerse una inyección.
- Las jeringas y las agujas deben utilizarse solo una vez. Las agujas y las jeringas no deben compartirse nunca con otra persona.
- Extraiga la ampolla de la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

Verifique la fecha de caducidad y la dosis:

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

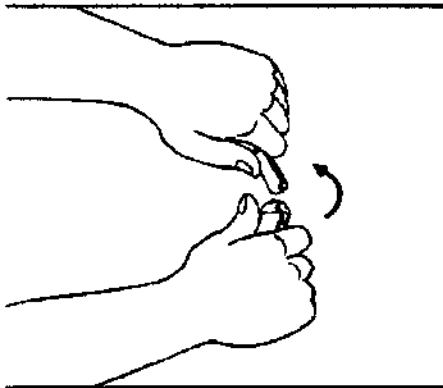
NO USE el medicamento si ha caducado o si la dosis es incorrecta. En cualquiera de estos casos, devuelva el producto con su envase a la farmacia.

Cómo inyectarse Signifor®

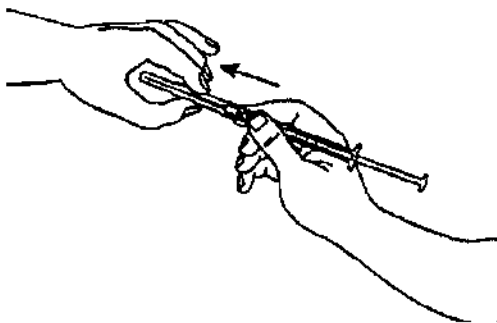


Antes de emprender la Etapa 1, limpie el lugar de inyección elegido con una gasa con alcohol.

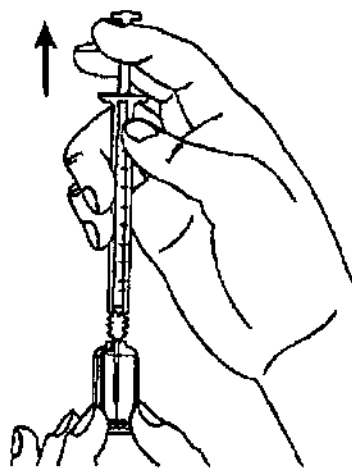
Etapa 1: La solución inyectable de Signifor® está acondicionada en una ampolla de apertura fácil. Golpetee la ampolla con el dedo para cerciorarse de que no haya líquido en la parte superior al abrir la ampolla.



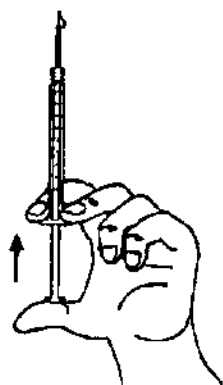
Etapa 2: Abra la ampolla quebrando su parte superior por la línea marcada en el cuello de la misma. Una vez abierta, colóquela boca arriba sobre una superficie plana y limpia.



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

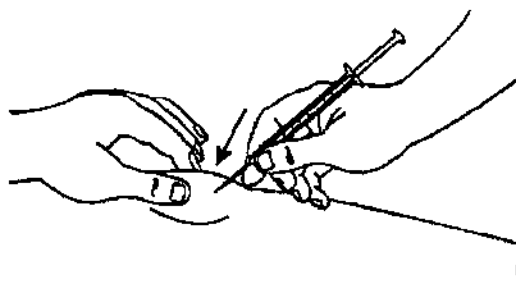


Etapa 4: Introduzca la aguja en la ampolla y tire del émbolo hasta trasvasar todo el contenido de la ampolla a la jeringa.



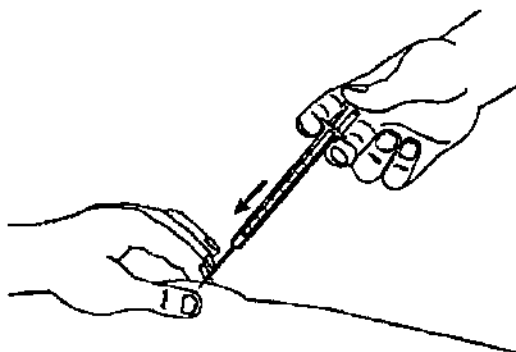
Etapa 5: Sostenga la jeringa entre dos dedos de la mano con el pulgar apoyado en la base del émbolo. Golpetee la jeringa con los dedos para eliminar las burbujas. Cerciórese de que no haya burbujas de aire en la jeringa presionando el émbolo hasta que aparezca la primera gota en la punta de la aguja.

No deje que la aguja entre en contacto con ningún objeto. Ahora usted puede inyectar el medicamento.



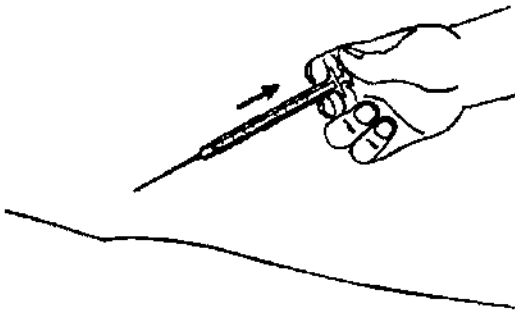
Etapa 6: Pellizque suavemente la piel en el lugar de inyección e inserte la aguja en dicho sitio a un ángulo de 45 grados aproximadamente (como se indica en la figura).

Tire ligeramente del émbolo para verificar que no ha perforado ningún vaso sanguíneo. Si ve sangre en el interior de la jeringa, quite la aguja e insértela en otro sitio.

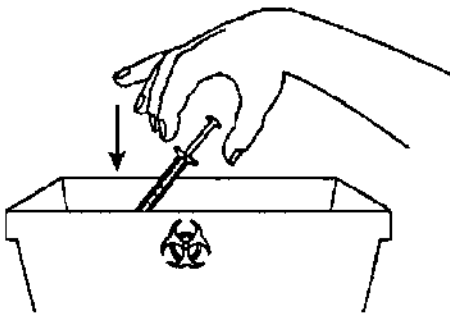


Etapa 7: Manteniendo siempre la piel plegada, presione lentamente el émbolo hasta el fondo hasta inyectar toda la solución. Sin soltar el émbolo, mantenga la jeringuilla en esa posición unos 5 segundos.

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



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



PRESENTACION

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

INCOMPATIBILIDADES

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

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

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

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

6277



NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Última revisión: 24/02/2012

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



8297



PROYECTO DE RÓTULO

BA NP14-2012
Nitrofurantoina 0,5 %
Suspensión Oral

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA
Contenido: 120 ml

FÓRMULA

Cada 100 ml de Suspensión Oral contiene: Nitrofurantoina Macrocristales 500 mg.
Excipientes: Carboximetilcelulosa; Sorbitol Solución; Ácido Cítrico, Citrato de Sodio; Sacarina Sódica; Glicerina, Silicato de Aluminio y Magnesio; Esencia de Cereza; Metilparabeno; Propilparabeno; Agua Purificada.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

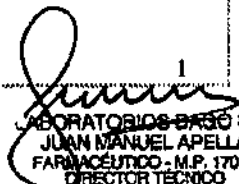
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

~~LABORATORIOS BAGÓ S.A.~~
NADIN M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
M.B. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17018
DIRECTOR TÉCNICO



6277



PROYECTO DE RÓTULO

BA NP14-2012
Nitrofurantoína 100 mg
Cápsulas

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA
Contenido: 12 Cápsulas

FÓRMULA

Cada cápsula contiene: Nitrofurantoína Macrocristales 100 mg. Excipientes: Almidón de Maíz Pregelatinizado; Talco; Lactosa.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.



Ética al servicio de la salud

Encapsulado del granel en Química Montpellier SA Virrey Liniers 667/673 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.


Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 20, 24, 30, 36 y 40 Cápsulas llevarán el mismo texto.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. BALLESTERRIA
FARMACÉUTICA
No. 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
COORDINADORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
No. 11.832

PROYECTO DE RÓTULO

BA NP14-2012
Nitrofurantoína 100 mg
Cápsulas

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA
Contenido: 500 Cápsulas

FÓRMULA

Cada cápsula contiene: Nitrofurantoína Macrocristales 100 mg. Excipientes: Almidón de Maíz Pregelatinizado; Talco; Lactosa.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.



Bagó
Ética al servicio de la salud

Encapsulado del granel en Química Montpellier SA Virrey Liniers 667/673 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.


Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

Nota: El envase conteniendo 1000 Cápsulas llevará el mismo texto.



LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.742



LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
COORDINADORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA

Ma. 11.832



6 2 7 7

**PROYECTO DE PROSPECTO**

BA NP14-2012
Nitrofurantoína 100 mg
Cápsulas

BA NP14-2012
Nitrofurantoína 0,5 %
Suspensión Oral

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA**BA NP14-2012 Cápsulas**

Cada Cápsula contiene: Nitrofurantoína Macrocrisales 100 mg. Excipientes: Almidón de Maíz Pregelatinizado; Talco; Lactosa.

BA NP14-2012 Suspensión Oral

Cada 100 ml de Suspensión Oral contiene: Nitrofurantoína Macrocrisales 500 mg. Excipientes: Carboximetilcelulosa; Sorbitol Solución; Ácido Cítrico; Citrato de Sodio; Sacarina Sódica; Glicerina; Silicato de Aluminio y Magnesio; Esencia de Cereza; Metilparabeno; Propilparabeno; Agua Purificada.

ACCIÓN TERAPÉUTICA


Agente antibacteriano urinario. Código ATC: J01XE01

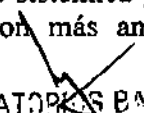
INDICACIONES

BA NP14-2012 (Nitrofurantoína Macrocrisales) está específicamente indicado para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario debidas a cepas sensibles de *Escherichia coli*, Enterococos, *Staphylococcus aureus*, y ciertas cepas sensibles de especies de *Klebsiella* y *Enterobacter*.

La Nitrofurantoína no está indicada para el tratamiento de la pielonefritis o los abscesos perirrenales.

La Nitrofurantoína no posee la amplia distribución tisular de otros agentes terapéuticos aprobados para las infecciones del tracto urinario. En consecuencia, muchos pacientes tratados con Nitrofurantoína están predispuestos a la persistencia o reaparición de la bacteriuria. Antes y después de finalizado el tratamiento deben obtenerse muestras de orina para cultivo y pruebas de sensibilidad. Si con posterioridad al tratamiento con Nitrofurantoína se produce persistencia o reaparición de la bacteriuria, se recomienda seleccionar otros agentes terapéuticos que posean mayor distribución tisular. Al considerar el empleo de Nitrofurantoína se deben contrapesar las bajas tasas de erradicación frente al potencial incremento de la toxicidad sistémica y el desarrollo de resistencia antimicrobiana cuando se utilizan agentes con más amplia distribución tisular.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
M. 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
N. MEDINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
M. 11.732

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**Acción farmacológica**

BA NP14-2012 contiene como principio activo Nitrofurantoina, un compuesto antibacteriano de amplio espectro, activo contra la mayoría de los agentes patógenos del tracto urinario.

El mecanismo de acción se basa en la reducción de la droga a productos intermediarios fuertemente reactivos, que inhiben enzimas implicadas en el metabolismo energético, lo que interfiere con el suministro de energía necesario para el normal crecimiento y mantenimiento de la bacteria. Estos productos también se ligan en diferentes sitios a las proteínas ribosomales bacterianas, alterando la síntesis de las mismas.

El desarrollo de resistencia bacteriana no ha sido un problema significativo desde su introducción.

No presenta resistencia cruzada con antibióticos y sulfonamidas.

Microbiología

La Nitrofurantoina ha demostrado ser activa contra la mayoría de las cepas de las siguientes bacterias in vitro y en las infecciones clínicas:

Aerobios grampositivos: *Staphylococcus aureus*, enterococos (por ej., *Enterococcus faecalis*).

Aerobios gramnegativos: *Escherichia coli*. Algunas cepas de *Enterobacter spp.* y *Klebsiella spp.* son resistentes a la Nitrofurantoina.

La Nitrofurantoina también ha demostrado actividad in vitro contra los siguientes microorganismos, aunque el significado clínico de estos datos no se conoce:

Aerobios grampositivos: estafilococos coagulasa-negativos (incluyendo *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus saprophyticus*), *Streptococcus agalactiae*, estreptococos del Grupo D, estreptococos del grupo *viridans*.

Aerobios gramnegativos: *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*. La Nitrofurantoina no es activa contra la mayoría de las cepas de *Proteus spp.* o *Serratia spp.* Tampoco posee actividad contra las especies de *pseudomonas*. Se ha demostrado antagonismo in vitro entre la Nitrofurantoina y las quinolonas. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

Farmacocinética

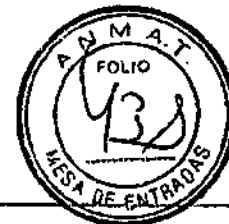
La Nitrofurantoina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal superior. Las concentraciones sanguíneas a las dosis terapéuticas son usualmente bajas. La droga es altamente soluble en orina. La absorción de Nitrofurantoina en forma de macrocristales es más lenta, y su excreción algo menor, cuando se la compara con los comprimidos convencionales.

A diferencia de otras sustancias, la presencia de alimentos o agentes que retrasan el vaciamiento gástrico puede incrementar la biodisponibilidad de la Nitrofurantoina, posiblemente por permitir una mejor disolución en el jugo gástrico.

La Nitrofurantoina se liga a la albúmina plasmática aproximadamente en un 60-70%. La molécula se distribuye fácilmente en los compartimentos intracelular y extracelular. No obstante, no cabe esperar concentraciones tisulares sustanciales, dado que la droga es rápidamente excretada y fácilmente degradada por las enzimas de los tejidos.

La Nitrofurantoina atraviesa la placenta en pequeñas cantidades.

82107



La vida media de eliminación en sangre o plasma luego de la inyección endovenosa es de 20 minutos, y después de la administración oral de macrocristales, inferior a 60 minutos.

Con posterioridad a la administración de 100 mg cuatro veces por día, durante 7 días, la recuperación urinaria promedio de la droga en orina (0-24 horas) en el día 1 y el día 7 fue de 37,9% y 35,0%, respectivamente.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

BA NP14-2012 debe administrarse con los alimentos para mejorar la absorción del fármaco, y en algunos pacientes, la tolerancia.

Adultos: 1 Cápsula (100 mg) 4 veces por día, con las comidas principales.

Niños mayores de un mes: 5-7 mg/kg/día, administrados en cuatro dosis divididas.

La siguiente tabla está calculada sobre la base de un peso promedio para cada rango, que recibe 5-6 mg/kg en 24 horas, dividido en cuatro dosis. La misma puede ser empleada para calcular la dosis promedio de BA NP14-2012 Suspensión Oral 5 mg/ml en niños, teniendo en cuenta que una cucharadita de té (5 ml) contiene 25 mg de Nitrofurantoína:

BA NP14-2012 DOSIFICACIÓN PROMEDIO EN NIÑOS DE ACUERDO AL PESO	
Peso Corporal (Kg)	Dosis (4 veces al día)
7-11	1/2 cucharadita de té (2,5ml)
12-21	1 cucharadita de té (5,0 ml)
22-30	1 1/2 cucharadita de té (7,5 ml)
31-41	2 cucharaditas de té (10 ml)

El tratamiento debe mantenerse durante una semana, o por lo menos hasta 3 días después de haber obtenido la esterilidad de la orina. La infección persistente indica la necesidad de una reevaluación.

En caso de profilaxis o terapia supresiva prolongada en adultos, la reducción de la dosis a 100 mg al acostarse, puede resultar adecuada. Para un tratamiento supresivo prolongado en niños, puede resultar apropiada una dosis tan baja como 1 mg/kg/día, administrada en una sola toma o en dos tomas divididas. (Ver ADVERTENCIAS).

CONTRAINDICACIONES

La Nitrofurantoína está contraindicada en pacientes con oliguria, anuria o marcada insuficiencia de la función renal (clearance de creatinina inferior a 60 ml/min o elevación de la creatinina sérica clínicamente significativa).

Dada la posibilidad de que se produzca anemia hemolítica en el feto o en el recién nacido, debido a la inmadurez de los sistemas enzimáticos eritrocitarios, también está contraindicada en el embarazo a término (38-42 semanas) y durante el trabajo de parto y el parto. Por la misma razón, está contraindicada en los lactantes menores de un mes de edad. Pacientes con hipersensibilidad conocida a la Nitrofurantoína, a otros nitrofuranos o a cualquier otro componente.

ADVERTENCIAS

Durante el tratamiento pueden producirse reacciones de hipersensibilidad pulmonar aguda, subaguda o crónica. En caso de ocurrir reacciones de este tipo,

LABORATORIOS BAGÓ S.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
Ms. 11.742

COPIA DE RECETAS
FARMACÉUTICA

discontinuar la administración de BA NP14-2012 y adoptar las medidas adecuadas. Las reacciones crónicas (neumonitis intersticial y/o fibrosis) se presentan en forma excepcional y en general en pacientes tratados durante seis meses o más. Se requiere una vigilancia estrecha de la función pulmonar en los pacientes que reciben tratamiento prolongado con BA NP14-2012, así como la evaluación de los beneficios de la terapia frente a los riesgos potenciales.

La Nitrofurantoína puede causar hemólisis en los pacientes con deficiencia de la glucosa-6 fosfato dehidrogenasa. La hemólisis cesa con la interrupción del tratamiento. Raramente han ocurrido reacciones hepáticas, incluyendo hepatitis, ictericia colestásica y necrosis hepática. Se han comunicado casos de neuropatía periférica, en ocasiones grave o irreversible. Raramente se ha informado neuritis óptica.

En caso de presentarse toxicidad pulmonar, hematológica, hepática o neurológica, suspender de inmediato el tratamiento con Nitrofurantoína.

Durante la administración prolongada de la droga deberá vigilarse cuidadosamente la aparición de síntomas pulmonares, hepáticos, neurológicos u otras evidencias de toxicidad.

La aparición de colitis pseudomembranosa se ha comunicado con casi todos los agentes antibacterianos, incluida la Nitrofurantoína. La toxina producida por el *Clostridium difficile* es una causa primaria de colitis asociada a los antibióticos. Una vez establecido el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, suspender la administración de Nitrofurantoína e instaurar el tratamiento adecuado.

PRECAUCIONES

Las reacciones adversas gastrointestinales pueden minimizarse administrando BA NP14-2012 con leche o alimentos o ajustando la dosis. Muchos pacientes que no toleran la Nitrofurantoína en microcristales pueden recibir BA NP14-2012 macrocristales sin presentar náuseas.

Se recomienda precaución al utilizar BA NP14-2012 en pacientes con enfermedad pulmonar, insuficiencia hepática, alteraciones neurológicas, predisposición alérgica, anemia, diabetes mellitus, desequilibrio electrolítico, y deficiencia de la vitamina B.

Carcinogénesis y mutagénesis

La Nitrofurantoína no resultó carcinogénica en estudios experimentales. Los estudios mutagénicos demostraron que es un mutágeno débil.

Alteraciones de la fertilidad

La administración de altas dosis de Nitrofurantoína a ratas produce una disminución temporaria de la espermatogénesis, reversible con la interrupción del fármaco. Dosis de 10 mg/kg o más pueden, en ciertas circunstancias impredecibles, producir una disminución de la espermatogénesis, leve a moderada, con reducción del recuento espermático en hombres sanos.

Uso durante el embarazo

La seguridad del empleo de Nitrofurantoína durante el embarazo no ha sido establecida, por lo tanto no debe utilizarse durante la gestación a menos que resulte claramente necesaria. La administración de Nitrofurantoína está contraindicada durante el trabajo de parto y el parto.

Uso durante la lactancia

Se han detectado trazas de Nitrofurantoína en la leche materna. Dados sus potenciales efectos adversos en los recién nacidos menores de un mes, se deberá decidir si se

interrumpe la lactancia o la administración de Nitrofurantoina, teniendo en cuenta la importancia de esta última para la madre.

Uso en pediatría

Contraindicada en lactantes menores de un mes.

Interacciones medicamentosas

La administración simultánea de Nitrofurantoina con antiácidos que contengan *trisilicato de magnesio* disminuye su absorción. El mecanismo de esta interacción probablemente es la adsorción de la Nitrofurantoina a la superficie del trisilicato de magnesio. Los *agentes uricosúricos*, como el probenecid y la sulfpirazona, pueden inhibir la secreción tubular renal de Nitrofurantoina. El incremento resultante en los niveles séricos de Nitrofurantoina puede aumentar su toxicidad, en tanto que el descenso de las concentraciones en orina podría disminuir su eficacia como antibacteriano urinario. No se recomienda la administración concomitante de quinolonas. La actividad antibacteriana de la Nitrofurantoina puede disminuir en presencia de *inhibidores de la anhidrasa carbónica* y *agentes alcalinizantes de la orina*.

Interacciones con pruebas de laboratorio

Como consecuencia de la presencia de Nitrofurantoina puede ocurrir una reacción falsamente positiva de glucosa en orina.

REACCIONES ADVERSAS

Respiratorias: pueden producirse reacciones de hipersensibilidad pulmonar aguda, subaguda o crónica. Las reacciones pulmonares crónicas ocurren generalmente en pacientes que han sido tratados en forma continua durante seis meses o más. Las manifestaciones habituales (que pueden presentarse en forma insidiosa) son malestar general, disnea de esfuerzo, tos y alteración de la función pulmonar. También son manifestaciones comunes de reacción pulmonar crónica los hallazgos radiológicos e histológicos de neumonitis intersticial difusa o fibrosis, o de ambas. La fiebre rara vez es importante. La severidad de las reacciones pulmonares crónicas y su grado de resolución parece estar relacionada con la duración de la terapia después de la primera aparición de los signos clínicos. La función pulmonar puede resultar alterada en forma permanente aún después de la interrupción de la terapia. El riesgo es mayor cuando las reacciones pulmonares no son reconocidas precozmente. En las reacciones pulmonares subagudas, la fiebre y la eosinofilia se presentan en forma menos frecuente que en la forma aguda. Después de la interrupción del fármaco, la recuperación puede demorar algunos meses. Si los síntomas no son individualizados como relacionados con el fármaco, y no se interrumpe el tratamiento con Nitrofurantoina, los mismos pueden agravarse. Las reacciones pulmonares agudas habitualmente se manifiestan por fiebre, escalofríos, tos, dolor torácico, disnea, infiltración pulmonar con condensación o derrame pleural en las imágenes radiográficas y eosinofilia. Las reacciones agudas aparecen, por lo general, durante la primera semana de tratamiento y son reversibles con la suspensión del mismo.

Gastrointestinales: raramente pueden desarrollarse reacciones hepáticas, incluidas hepatitis, ictericia colestásica, hepatitis crónica activa y necrosis hepática. Con mayor frecuencia pueden ocurrir náuseas, vómitos y anorexia. El dolor abdominal y la diarrea son reacciones gastrointestinales menos comunes. Estos eventos dependientes de la dosis pueden ser minimizados por la reducción de la misma.

Neurológicas: se ha presentado neuropatía periférica, que puede llegar a ser severa o irreversible. Se han informado casos fatales. Ciertas condiciones, tales como

insuficiencia renal (índice de *clearance* de creatinina inferior a 60 ml/min), anemia, diabetes mellitus, alteraciones electrolíticas, deficiencia de vitamina B y enfermedades debilitantes, pueden incrementar la posibilidad de neuropatía periférica. Reacciones menos frecuentes, de relación causal desconocida, son: depresión, euforia, confusión, reacciones psicóticas, nistagmo, vértigo, mareos, astenia, cefalea y somnolencia. Ante el primer signo de compromiso neurológico, suspender el tratamiento.

Dermatológicas: dermatitis exfoliativa y eritema multiforme (incluido el síndrome de Stevens-Johnson) han sido rara vez informados. Se ha comunicado alopecia transitoria.

Reacciones alérgicas: se ha informado un síndrome lupoide asociado con reacción pulmonar a la Nitrofurantoina. También se han observado angioedema, erupciones maculopapulares, eritematosas o eccematosas, urticaria, prurito, así como anafilaxia, sialadenitis, pancreatitis, artralgia, mialgia, fiebre y/o escalofríos.

Hematológicas: se han registrado agranulocitosis, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, anemia por deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, anemia megaloblástica y eosinofilia. La interrupción del tratamiento llevó los valores hemáticos a la normalidad. Rara vez se ha informado anemia aplásica.

Misceláneas: como sucede con otros agentes antimicrobianos, pueden ocurrir sobreinfecciones por organismos resistentes (por ej. *Pseudomonas*). No obstante, las mismas se limitan al tracto genitourinario.

SOBREDOSIFICACIÓN

Sintomatología: los signos y síntomas comunes de sobredosis incluyen irritación gástrica, náuseas y vómitos.

Tratamiento: en caso de que no se produzcan vómitos inmediatamente después de una dosis excesiva, se recomienda la inducción de la emesis o el lavado gástrico. No existe un antídoto específico. Mantener una ingesta hídrica elevada para facilitar la excreción urinaria de la droga. La Nitrofurantoina es dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES:

BA NP14-2012 Cápsulas: Envases conteniendo 12, 20, 24, 30, 36, 40, 500 y 1000 Cápsulas color amarillo, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

BA NP14-2012 Suspensión Oral: Envases conteniendo 120 mililitros.

BA NP14-2012 Cápsulas: conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

BA NP14-2012 Suspensión Oral: conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C.



6217



AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP14-2012 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.



Ética al servicio de la salud

Encapsulado del granel en Química Montpellier SA Virrey Liniers 667/673 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires


LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
MARTINA M. FRYCIUK
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-019827-12-3

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 6217, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3. por NOVARTIS ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: SIGNIFOR

Nombre/s genérico/s: PASIREOTIDE (EXPRESADO EN BASE LIBRE)

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NOVARTIS PHARMA STEIN AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SCHAFFHAUSERSTRASSE 4332 STEIN, SUIZA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY JUSTO SARMIENTO 2350, OLIVOS, PARTIDO DE VICENTE LOPEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

M A



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

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE

Nombre Comercial: SIGNIFOR.

Clasificación ATC: H01CB05.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE CUSHING EN LOS QUE LA CIRUGIA HA FRACASADO O NO ES UNA OPCIÓN.

Concentración/es: 0.3 mg de PASIREOTIDE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PASIREOTIDE 0.3 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH 4.2, ACIDO TARTARICO 1.50 mg, MANITOL 49.50 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO DE TIPO I.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 6 AMPOLLAS O ENVASES MÚLTIPLES QUE CONTIENEN 18 (3 ENVASES DE 6), 30 (5 ENVASES DE 6) O 60 (10 ENVASES DE 6) AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 6 AMPOLLAS O ENVASES MÚLTIPLES QUE CONTIENEN 18 (3 ENVASES DE 6), 30 (5 ENVASES DE 6) O 60 (10 ENVASES DE 6) AMPOLLAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGER

↪ H



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

DE LA LUZ; TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: SUIZA

País de procedencia: SUIZA

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto Nº 150/92: SUIZA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: NOVARTIS PHARMA STEIN AG.

Domicilio del establecimiento elaborador: SCHAFFHAUSERSTRASSE 4332 STEIN, SUIZA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: FRAY JUSTO SARMIENTO 2350, OLIVOS, PARTIDO DE VICENTE LOPEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: SIGNIFOR 0,6.

Clasificación ATC: H01CB05.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE CUSHING EN LOS QUE LA CIRUGIA HA FRACASADO O NO ES UNA OPCIÓN.

Concentración/es: 0.6 mg de PASIREOTIDE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PASIREOTIDE 0.6 mg.

MH



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

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH 4,2, ACIDO TARTARICO 1.50 mg,
MANITOL 49,50 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO DE TIPO I.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 6 AMPOLLAS O ENVASES MÚLTIPLES
QUE CONTIENEN 18 (3 ENVASES DE 6), 30 (5 ENVASES DE 6) O 60 (10
ENVASES DE 6) AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 6 AMPOLLAS O
ENVASES MÚLTIPLES QUE CONTIENEN 18 (3 ENVASES DE 6), 30 (5 ENVASES
DE 6) O 60 (10 ENVASES DE 6) AMPOLLAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGER
DE LA LUZ; TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: SUIZA

País de procedencia: SUIZA

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto
Nº 150/92: SUIZA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: NOVARTIS PHARMA STEIN
AG.

Domicilio del establecimiento elaborador: SCHAFFHAUSERSTRASSE 4332 STEIN,

MA



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

SUIZA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: FRAY JUSTO SARMIENTO
2350, OLIVOS, PARTIDO DE VICENTE LOPEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE.

Nombre Comercial: SIGNIFOR.

Clasificación ATC: H01CB05.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON
ENFERMEDAD DE CUSHING EN LOS QUE LA CIRUGIA HA FRACASADO O NO ES
UNA OPCIÓN.

Concentración/es: 0.9 mg de PASIREOTIDE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PASIREOTIDE 0.9 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH 4.2, ACIDO TARTARICO 1.50 mg,
MANITOL 49.50 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO DE TIPO I.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 6 AMPOLLAS O ENVASES MÚLTIPLES
QUE CONTIENEN 18 (3 ENVASES DE 6), 30 (5 ENVASES DE 6) O 60 (10
ENVASES DE 6) AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 6 AMPOLLAS O

M A



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

ENVASES MÚLTIPLES QUE CONTIENEN 18 (3 ENVASES DE 6), 30 (5 ENVASES DE 6) O 60 (10 ENVASES DE 6) AMPOLLAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGER DE LA LUZ; TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: SUIZA

País de procedencia: SUIZA

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto Nº 150/92: SUIZA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: NOVARTIS PHARMA STEIN AG.

Domicilio del establecimiento elaborador: SCHAFFHAUSERSTRASSE 4332 STEIN, SUIZA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: FRAY JUSTO SARMIENTO 2350, OLIVOS, PARTIDO DE VICENTE LOPEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.


Se extiende a NOVARTIS ARGENTINA S.A. el Certificado Nº **57267**,

en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **09 OCT 2013** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de

la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: **6217**

MH


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.