

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Signifor® LAR 40 mg (pasireotida)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo y disolvente para suspensión para inyección IM
<b>Fortaleza:</b>	40 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por un vial de vidrio incoloro y una jeringa precargada de vidrio incoloro con 2 mL de disolvente.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG, RISH, SUIZA.
<b>Fabricante, país:</b>	1. SYNERGY HEALTH DANIEN AG, DANIEN, SUIZA. 2. ABBOTT BIOLOGICALS BV, OLST, PAÍSES BAJOS. 3. NOVARTIS PHARMA AG, BASILEA, SUIZA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-16-007-H01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	26 de enero de 2016
<b>Composición:</b>	Cada vial de polvo para suspensión para inyección contiene: Pasireotida (equivalente a 54,84 mg de 40,0 mg pamoato de pasireotida)
	Carmelosa sódica, manitol, poloxámero 188, poli(D,L-láctido-coglicólido) (50-60:40- 50), poli(D,L-láctico-coglicólido) (50:50)
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar.

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de pacientes con acromegalia en los que está indicado el tratamiento médico.

### Contraindicaciones:

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

### Precauciones:

Ver advertencias.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

Metabolismo de la glucosa

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

La aparición de la hiperglucemia parece guardar relación con la menor secreción de insulina y de incretinas (como el péptido 1 glucagonoide [GLP-1] y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa [GIP]) (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). En los pacientes con acromegalia que presentaron hiperglucemia, el problema cedió en general con el tratamiento antidiabético. Los casos en que debió reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento con pasireotida debido a hiperglucemia fueron infrecuentes en los estudios clínicos realizados con este fármaco.

Antes de iniciar un tratamiento con pasireotida debe evaluarse la situación glucémica del paciente (glucosa plasmática en ayunas [GPA]/hemoglobina glucosilada [HbA1c]). La vigilancia de la GPA/HbA1c durante el tratamiento debe hacerse según las directrices establecidas. El paciente deberá hacerse autoanálisis de la glucemia y/o de la GPA una vez por semana durante los tres primeros meses, y después con la periodicidad que resulte clínicamente apropiada, así como en las cuatro a seis semanas posteriores a cualquier aumento de la dosis. Luego de la interrupción del tratamiento deberán hacerse los análisis de la glucemia (por ejemplo, de la GPA o de la HbA1c) pertinentes según la práctica clínica.

Si aparece hiperglucemia en un paciente tratado con Signifor LAR, se recomienda la instauración de un tratamiento antidiabético o el ajuste de dicho tratamiento según las directrices establecidas para el tratamiento de la hiperglucemia. Si no logra controlarse la hiperglucemia pese a la aplicación de medidas farmacológicas apropiadas, se reducirá la dosis de Signifor LAR o se interrumpirá el tratamiento.

Los pacientes con control deficiente de la glucemia (es decir, HbA1c > 8% a pesar del tratamiento antidiabético) pueden ser más propensos a padecer hiperglucemia grave y sus complicaciones (p. ej., cetoacidosis). En los pacientes con control deficiente de la glucemia se debe intensificar el tratamiento y la vigilancia de la diabetes antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR y durante el mismo.

#### Eventos cardiovasculares

Se ha descrito casos de bradicardia con el uso de pasireotida (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes con cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia (p. ej., antecedentes de bradicardia clínicamente importante, infarto agudo de miocardio, bloqueo auriculoventricular de grado elevado, insuficiencia cardíaca congestiva [clase III o IV de la NYHA], angina inestable, taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular) deben ser objeto de vigilancia cuidadosa. Podría ser necesario el ajuste posológico de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o las sustancias que regulan el equilibrio electrolítico.

En dos estudios con voluntarios sanos se ha visto que la pasireotida administrada por vía subcutánea prolonga el intervalo QT del electrocardiograma (ECG). En una exhaustiva evaluación adicional del intervalo QT mediante el método electrocardiográfico cuantitativo de los intervalos QT/TQ de cada latido se comprobó que la pasireotida no altera la repolarización cardíaca del mismo modo en que lo hacen los fármacos arritmógenos que prolongan el intervalo QT (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). En los ensayos de fase 3 realizados en pacientes con acromegalia no se detectaron diferencias clínicamente destacables en los eventos de prolongación del intervalo QT entre Signifor LAR y los análogos de la somatostatina que se emplearon para la comparación. Todos los eventos relacionados con el intervalo QT fueron transitorios y se resolvieron sin intervención terapéutica. En ninguno de los ensayos clínicos con pasireotida se observaron episodios de taquicardia ventricular polimorfa.

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

- los diagnosticados de síndrome del QT largo congénito;

- los que padezcan cardiopatías incontroladas o importantes, como por ejemplo el infarto reciente de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva, la angina inestable o la bradicardia clínicamente importante;
- los que tomen antiarrítmicos u otras sustancias conocidas por prolongar el intervalo QT;
- aquellos con hipopotasemia o hipomagnesemia.

Antes de instaurar el tratamiento con Signifor LAR se recomienda realizar un electrocardiograma inicial. A los 21 días del comienzo del tratamiento (y después cuando esté clínicamente indicado) es aconsejable descartar la existencia de efectos sobre el intervalo QT. La hipopotasemia o la hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Signifor LAR, y durante el tratamiento deben hacerse evaluaciones periódicamente para descartar su aparición.

#### Pruebas de la función hepática

En los pacientes tratados con pasireotida se observan con frecuencia elevaciones leves y transitorias de las aminotransferasas. También se han observado unos cuantos casos de elevaciones simultáneas de más de 3x LSN (límite superior de la normalidad) de la ALAT (alanina-aminotransferasa) y más de 2x LSN de la bilirrubina (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

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

En los pacientes en los que aparezcan concentraciones elevadas de transaminasas se deberán hacer análisis frecuentes hasta que los valores regresen a las cifras anteriores al tratamiento. Deberá interrumpirse el tratamiento con Signifor LAR si aparece una ictericia u otros signos indicativos de disfunción hepática clínicamente importante; o elevaciones sostenidas de las cifras de ASAT (aspartato-aminotransferasa) o de ALAT de por lo menos 5x LSN; o elevaciones de las cifras de ALAT o de ASAT superiores a 3x LSN acompañadas de alzas de la bilirrubina superiores a 2x LSN. Una vez interrumpido el tratamiento con Signifor LAR se mantendrá la vigilancia hasta que se hayan resuelto los problemas. No debe reanudarse el tratamiento si se sospecha que las anomalías en las pruebas de la función hepática se deben a Signifor LAR.

#### Vesícula biliar y eventos biliares

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

#### Hormonas hipofisarias

La deficiencia de hormonas secretadas por la hipófisis es una secuela frecuente de la cirugía transesfenoidal y aún más frecuente de la radioterapia de la hipófisis, por lo que los pacientes con acromegalia podrían presentar insuficiencia de una o más hormonas hipofisarias. Dado que la actividad farmacológica de la pasireotida es similar a la de la somatostatina, no se puede descartar la posibilidad de que se vean inhibidas hormonas hipofisarias distintas de la GH/IGF-1. En consecuencia, cuando proceda clínicamente, deberá analizarse la función hipofisaria (tirotropina/T<sub>4</sub> libre, corticotropina) antes de comenzar el tratamiento con Signifor LAR y de forma periódica durante el mismo.

## Hipocortisolismo

El tratamiento con Signifor LAR puede conducir a la inhibición de la secreción de ACTH (corticotropina). En estudios clínicos con pasireotida en pacientes con acromegalia se han notificado casos infrecuentes de hipocortisolismo. Por consiguiente, se recomienda vigilar la posible aparición de signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo (tales como debilidad, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión arterial, hiponatremia o hipoglucemia) y pedirles a los pacientes que estén atentos a ellos. Si se confirma el hipocortisolismo, podría ser necesario administrar tratamiento sustitutivo transitorio con glucocorticoides exógenos o reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Signifor LAR.

### Efectos indeseables:

#### Resumen del perfil toxicológico

La evaluación toxicológica se basó en 491 pacientes con acromegalia que recibieron pasireotida (419 tratados con Signifor LAR y 72 tratados con Signifor subcutáneo) en estudios de fases 1, 2 y 3. El perfil toxicológico de Signifor LAR concuerda con el de los análogos de la somatostatina, excepto por el mayor grado y frecuencia de hiperglucemia que se observa con Signifor LAR.

#### Estudio C2305

En el Estudio C2305, 358 pacientes definidos como «pacientes sin tratamiento farmacológico anterior» (es decir, que no habían recibido tratamiento farmacológico y habían sido operados sin éxito o no eran candidatos a la cirugía) fueron aleatorizados a un tratamiento con Signifor LAR (dosis inicial de 40 mg con posibilidad de aumento a 60 mg) o con Sandostatin LAR (dosis inicial de 20 mg con posibilidad de aumento a 30 mg) en régimen de doble enmascaramiento. Las características demográficas iniciales estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. La media de la edad era de 45,4 años, con porcentajes iguales de hombres y mujeres, y un 60,3% de los pacientes eran de raza blanca. La media de la duración de la exposición al Signifor LAR en las fases principal y de ampliación fue de 75 semanas (N = 178).

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

Las reacciones adversas notificadas en los pacientes que pasaron al otro grupo de tratamiento en el estudio de fase 3 fueron similares a las notificadas en las fases principal y de ampliación.

#### Estudio C2402

En el Estudio C2402, 198 pacientes en los que no se había logrado el control bioquímico ( $\text{GH} \leq 2,5 \mu\text{g/l}$  e IGF-1 normalizado) con la administración de análogos de la somatostatina (ASS) de primera generación (definidos como «pacientes con control insuficiente») fueron aleatorizados a tratamiento con 40 mg de Signifor LAR, 60 mg de Signifor LAR (ambos en régimen de doble enmascaramiento) o integraron el grupo que recibió el fármaco activo de comparación (continuar con su anterior tratamiento: Sandostatin LAR o lanreotida ATG sin enmascaramiento). Las características demográficas iniciales estaban bien equilibradas entre los tres grupos de tratamiento. La media de la edad era de 45 años, los porcentajes de hombres y mujeres fueron aproximadamente iguales y la mayoría de los pacientes en todos los grupos eran de raza blanca. La duración media de la exposición en la fase principal del estudio C2402 fue de 24 semanas para todos los grupos.

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

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en los pacientes que recibieron tratamiento durante al menos 26 meses en las fases principal y de ampliación del estudio de fase 3 C2305 y durante 24 semanas en la fase principal del estudio de fase 3 C2402, que el investigador consideró presuntamente relacionadas con el fármaco del estudio y cuya frecuencia fue superior al 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento con Signifor de los dos estudios, así como otras reacciones adversas dignas de mención que se presentaron con una frecuencia igual o menor del 5% en los dos estudios de fase 3. Se incluyeron los pacientes que abandonaron el tratamiento antes de finalizar el estudio.

Las reacciones adversas se enumeran ordenadas por clase principal de órgano, aparato o sistema del MedDRA y, dentro de cada clase, por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definieron como sigue: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) e infrecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

Tabla 1 Reacciones adversas en las fases principal y de ampliación del estudio de fase 3 C2305 realizado en pacientes sin tratamiento farmacológico anterior y en el estudio de fase 3 C2402 realizado en pacientes acromegálicos con control insuficiente (aparecidas con una frecuencia  $\geq 5\%$  en cualquiera de los grupos tratados con Signifor LAR de cualquiera de los estudios y otras dignas de mención aparecidas con una frecuencia  $\leq 5\%$  en los dos estudios de fase 3)

Reacciones adversas	C2305, fases principal y de ampliación (exposición media de 75 semanas) Pacientes sin tratamiento farmacológico anterior	C2402, fase principal (exposición media de 24 semanas) Pacientes con control insuficiente		Categoría de frecuencia
	Signifor LAR 40 mg* n (%) N = 178	Signifor LAR 40 mg n (%) N = 63	Signifor LAR 60 mg n (%) N = 62	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	4 (2,2)	2 (3,2)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos endocrinos				
Insuficiencia suprarrenal	2 (1,1)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperglucemia	50 (28,1)	21 (33,3)	18 (29,0)	Muy frecuente
Diabetes mellitus	35 (19,7)	12 (19,0)	16 (25,8)	Muy frecuente
Diabetes mellitus de tipo 2	11 (6,2)	0 (0,0)	2 (3,2)	Frecuente

Alteración de la tolerancia a la glucosa	3 (1,7)	1 (1,6)	3 (4,8)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo	12 (6,7)	4 (6,3)	1 (1,6)	Frecuente
Cefalea	9 (5,1)	1 (1,6)	1 (1,6)	Frecuente
Trastornos cardíacos				
Bradicardia sinusal**	16 (9,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Prolongación del intervalo QT	4 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	59 (33,1)	7 (11,1)	12 (19,4)	Muy frecuente
Dolor abdominal	23 (12,9)	4 (6,3)	3 (4,8)	Muy frecuente
Distensión abdominal	17 (9,6)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuente
Náuseas	15 (8,4)	1 (1,6)	2 (3,2)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares				
Colelitiasis	55 (30,9)	6 (9,5)	7 (11,3)	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	28 (15,7)	1 (1,6)	4 (6,5)	Muy frecuente
Trastornos generales y en el lugar de la administración				
Reacción en el lugar de la inyección	14 (7,9)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Exploraciones complementarias				
Creatina-fosfoquinasa sanguínea aumentada	17 (9,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Glucemia aumentada	15 (8,4)	3 (4,8)	4 (6,5)	Frecuente
Alanina-aminotransferasa aumentada	10 (5,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada aumentada	10 (5,6)	0 (0,0)	2 (3,2)	Frecuente
Amilasaemia aumentada	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente

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

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

## Descripción de determinadas reacciones adversas

### Trastornos del metabolismo de la glucosa

Entre los parámetros de análisis clínico, la anomalía de grado 3 o 4 según los CTC que se notificó con mayor frecuencia en el estudio de fase 3 C2305 fue la concentración elevada de la glucosa en ayunas.

En las fases principal y de ampliación de dicho estudio se notificaron concentraciones elevadas de la glucosa en ayunas de grado 3 o 4 según los CTC en el 9,6% y el 0,6% de los pacientes tratados con Signifor LAR y Sandostatin LAR, respectivamente, y de grado 4 en el 0,6% y el 0% de tales pacientes respectivos. En el estudio C2305, el aumento medio absoluto en la GPA y la HbA1c fue similar en todos los pacientes tratados con Signifor LAR, con independencia de sus valores iniciales.

Las concentraciones medias de GPA y HbA1c alcanzaron su máximo a lo largo de los tres primeros meses de tratamiento con Signifor LAR. En las fases principal y de ampliación del estudio C2305 abandonaron el estudio debido a reacciones adversas de diabetes mellitus 3 (1,7%) y 2 pacientes (1,1%) de los grupos tratados con Signifor LAR y Sandostatin LAR, respectivamente, mientras que las reacciones adversas de hiperglucemia provocaron el abandono de 2 (1,1%) y 0 pacientes de esos grupos respectivos. Las elevaciones de la GPA y de la HbA1c que se observan con Signifor LAR reversion al interrumpirlo, como lo demuestra la rápida disminución de las concentraciones de GPA y HbA1c observada en los pacientes tratados con Signifor LAR que pasaron a recibir Sandostatin LAR en la fase de ampliación del estudio C2305. Los valores de GPA y HbA1c se estabilizaron en cifras semejantes a las observadas en los pacientes tratados con Sandostatin LAR en la fase principal del estudio.

En el estudio C2402 se notificaron concentraciones elevadas de glucosa en ayunas de grado 3 según los CTC en el 14,3% y el 17,7% de los pacientes de los grupos tratados con 40 y 60 mg de Signifor LAR, respectivamente, y en ninguno de los pacientes del grupo tratado con el fármaco activo de comparación. Solo hubo abandonos del estudio por reacciones adversas hiperglucémicas en el grupo de Signifor LAR, con un total de 6 pacientes (4,8%; 2 [1,6%] tratados con 40 mg y 4 [3,2%] tratados con 60 mg).

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

### Trastornos gastrointestinales

Se han notificado trastornos gastrointestinales frecuentes en pacientes tratados con Signifor LAR. Por lo general se trató de eventos leves, que no requirieron intervención y mejoraron al proseguir el tratamiento. Los trastornos gastrointestinales fueron menos frecuentes en los pacientes con control insuficiente que en los que no habían recibido tratamiento farmacológico anterior.

### Reacciones en el lugar de la inyección

En los estudios de fase 3, todos los eventos adversos relacionados con reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor o malestar en el lugar de la inyección) fueron de grado 1 o 2 y semejantes en los pacientes tratados con Signifor LAR y en los tratados con Sandostatin LAR. Su máxima incidencia se observó durante los 3 primeros meses de tratamiento. Los eventos adversos relacionados con reacciones en el lugar de la inyección fueron menos frecuentes en los pacientes con control insuficiente que en los que no habían recibido tratamiento farmacológico anterior.

## Prolongación del QT

En el estudio C2305 hubo pocos pacientes que presentaran valores destacables del intervalo QT/QTc, y el porcentaje de pacientes que los presentaron por primera vez fue semejante en los dos grupos (el de Signifor LAR y el de Sandostatin LAR) hasta el momento del cruce de los tratamientos. Ninguno de los pacientes presentó un valor QTcF mayor de 500 ms. Se notificó un QTcF mayor de 480 ms en 3 pacientes tratados con Signifor LAR y en 2 pacientes tratados con Sandostatin LAR, y en dichos grupos hubo 2 y 1 caso, respectivamente, de prolongación del QTcF en más de 60 ms con respecto al valor inicial. En el estudio C2402, el único valor atípico destacable fue un QTcF mayor de 480 ms aparecido en un paciente del grupo tratado con 40 mg de Signifor LAR.

## Enzimas hepáticas

Se han notificado elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas con el uso de análogos de la somatostatina y dichas elevaciones también se observaron en sujetos sanos y en pacientes tratados con pasireotida en los estudios clínicos. Las elevaciones fueron por lo general asintomáticas y leves y revirtieron al proseguir el tratamiento. Con la formulación subcutánea se han observado unos cuantos casos de elevaciones simultáneas de más de 3x LSN de la ALAT y más de 2x LSN de la bilirrubina, pero no en los pacientes acromegálicos tratados con Signifor LAR. Todos los casos de elevaciones simultáneas se detectaron en los diez primeros días del tratamiento. Una vez interrumpido este, los afectados se recuperaron sin secuelas clínicas y los valores de las pruebas de la función hepática regresaron a las cifras iniciales.

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

## Enzimas pancreáticas

En pacientes tratados con pasireotida en los ensayos clínicos se han observado elevaciones asintomáticas de la lipasa y la amilasa, que por lo general fueron leves y revirtieron al proseguir el tratamiento. Dada la asociación que existe entre la colelitiasis y la pancreatitis aguda, cabe la posibilidad de que se produzcan pancreatitis con el uso de análogos de la somatostatina.

## Posología y método de administración:

### Población destinataria general

La dosis inicial recomendada de Signifor LAR es de 40 mg administrados por inyección intramuscular profunda cada cuatro semanas (28 días).

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

Para tratar las sospechas de reacción adversa y los efectos terapéuticos excesivos (IGF-1 < límite inferior de la normalidad) podría ser necesario reducir la dosis de Signifor LAR. La dosis puede reducirse temporal o permanentemente en fracciones de 20 mg.

Si se omite una inyección de Signifor LAR, deberá aplicarse lo antes posible y la siguiente deberá programarse para 4 semanas después a fin de reanudar el esquema normal de administración cada 4 semanas.



## Poblaciones especiales

### Pacientes con disfunción renal

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

### Pacientes con disfunción hepática

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

### Pacientes pediátricos

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

### Pacientes geriátricos

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

### Forma de administración

Signifor LAR solo debe administrarse por inyección intramuscular profunda aplicada por un profesional de la salud capacitado. La suspensión de Signifor LAR solo debe prepararse justo antes de la administración. Las inyecciones intramusculares repetidas deben ir aplicándose alternadamente en el glúteo derecho y el izquierdo (véase el apartado INSTRUCCIONES DE USO).

## **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

La pasireotida se une moderadamente a las proteínas y es muy estable desde el punto de vista metabólico. Es sustrato de la glucoproteína P (gp-P, una bomba de expulsión), pero no tiene efecto inductor sobre ella. Con las concentraciones alcanzadas con las dosis terapéuticas, no cabe esperar que la pasireotida sea:

sustrato, inhibidor o inductor del CYP450 (citocromo P450);

sustrato de la BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama, una bomba de expulsión), ni de la bomba de entrada OCT1 (transportador de cationes orgánicos 1), ni de los miembros 1B1, 1B3 o 2B1 de la familia de bombas de entrada OATP (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos);

inhibidor de la UGT1A1 (uridina-difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1), ni de las bombas de entrada OAT1 u OATP3, OATP 1B1 o 1B3 y OCT1 u OCT2, ni de las bombas de expulsión gp-P, BCRP, MRP2 (proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos) ni de la BSEP (bomba de expulsión de sales biliares).

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

En un estudio de interacciones farmacológicas en el que se coadministró verapamilo a voluntarios sanos se evaluó la influencia de un inhibidor de la gp-P en la farmacocinética de

la pasireotida administrada en forma de Signifor subcutáneo, y tanto el porcentaje como la magnitud de la disponibilidad de la pasireotida permanecieron invariables.

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

#### Interacciones capaces de afectar otros fármacos

Los escasos datos publicados al respecto indican que los análogos de la somatostatina podrían, a través de la inhibición de la secreción de la hormona de crecimiento (somatotropina), disminuir indirectamente la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las enzimas del CYP450. Con los datos disponibles no puede descartarse que la pasireotida vaya a tener ese efecto indirecto. Debe tenerse precaución al coadministrar la pasireotida con fármacos que tengan un índice terapéutico pequeño y se metabolicen principalmente por la CYP3A4 (por ejemplo, la quinidina y la terfenadina).

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

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

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

##### Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. En los estudios con pasireotida administrada por vía subcutánea en animales se han detectado toxicidades sobre la reproducción (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce el riesgo existente para el ser humano. Solo debe usarse Signifor LAR durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo para el feto.

##### Parto

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

##### Lactancia

No se sabe si la pasireotida pasa a la leche materna humana. Los datos obtenidos en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea revelan que la pasireotida se elimina en la leche (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Puesto que no es posible descartar riesgos para el lactante, no debe usarse Signifor LAR en las madres que den el pecho a sus bebés.

##### Fecundidad

Se desconoce si la pasireotida afecta la fecundidad humana. En los estudios realizados en ratas tratadas con pasireotida por vía subcutánea se detectaron efectos sobre la función reproductora de las hembras (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

### Sobredosis:

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

### Propiedades farmacodinámicas:

#### Mecanismo de acción

La pasireotida es un novedoso análogo inyectable ciclohexapeptídico de la somatostatina. Al igual que las hormonas peptídicas naturales somatostatina 14 y somatostatina 28 (también conocidas como factores de inhibición de la liberación de somatotropina o SRIF) y otros análogos de la somatostatina, la pasireotida ejerce su actividad farmacológica al unirse a los receptores de la somatostatina. Se conocen cinco subtipos del receptor de la somatostatina en el ser humano (hsst<sub>1</sub>, hsst<sub>2</sub>, hsst<sub>3</sub>, hsst<sub>4</sub> y hsst<sub>5</sub>), que en condiciones fisiológicas se expresan en tejidos distintos. Los análogos de la somatostatina se unen a los receptores hsst con diferente potencia (Tabla 2). La pasireotida tiene gran afinidad por cuatro de los cinco receptores hsst.

Tabla 2 Afinidad de unión de la somatostatina (SRIF-14), la pasireotida, la octreotida y la lanreotida a los cinco subtipos de receptores humanos de la somatostatina (hsst<sub>1-5</sub>)

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

Los resultados indican la media + EEM de los valores de CI<sub>50</sub> expresados en nmol/l.

#### Farmacodinamia

Los receptores de la somatostatina se expresan en muchos tejidos, especialmente en los tumores neuroendocrinos que secretan hormonas en cantidades excesivas, como la hormona de crecimiento (somatotropina) en la acromegalia. Debido a su afinidad por diversos receptores de la somatostatina, la pasireotida es capaz de estimular los receptores de los subtipos hsst<sub>2</sub> y hsst<sub>5</sub> implicados en la inhibición de la secreción de GH e IGF-1, y por ese motivo podría ser más eficaz en el tratamiento de los pacientes acromegálicos que otros análogos de la somatostatina.

#### Metabolismo de la glucosa

En un estudio farmacodinámico aleatorizado, con doble enmascaramiento, llevado a cabo en voluntarios sanos tratados con 600 y 900 µg de pasireotida (Signifor) dos veces al día por vía subcutánea, la aparición de hiperglucemia se relacionó con disminuciones importantes de la secreción de insulina y de incretinas (es decir, el péptido 1 glucagonoide [GLP-1] y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa [GIP]). La pasireotida no afectó la sensibilidad a la insulina. En otro estudio aleatorizado se trató a voluntarios sanos durante 7 días con 600 µg de Signifor subcutáneo dos veces al día con o sin un hipoglucemiante (metformina, nateglinida, vildagliptina o liraglutida, pero no insulina) para evaluar los efectos glucémicos de la pasireotida. La administración de moduladores de las incretinas (agonistas

del GLP-1 e inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV [DDP-IV]) trató con gran eficacia la hiperglucemia asociada con la pasireotida en los voluntarios sanos.

### Electrofisiología cardíaca

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

Para la dosis máxima de Signifor LAR (60 mg) en pacientes acromegálicos con función hepática normal y para la dosis de 40 mg en pacientes acromegálicos con disfunción hepática moderada se prevén unas concentraciones máximas de 25,8 y 28,8 ng/ml, respectivamente, que son similares a la concentración máxima (24,3 mg/ml) observada con 600 µg de Signifor subcutáneo dos veces al día y menores que la concentración máxima (80,6 ng/ml) observada con 1950 µg dos veces al día.

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

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

#### Absorción

Con respecto a la pasireotida administrada en forma de Signifor subcutáneo, la pasireotida administrada como Signifor LAR tiene una biodisponibilidad relativa completa. Teniendo en cuenta los valores de biodisponibilidad absoluta cercana al 100% que se obtuvieron en los estudios preclínicos realizados con pasireotida subcutánea en ratas y macacos, en los seres humanos se prevé una biodisponibilidad absoluta completa para la pasireotida administrada como Signifor LAR.

Es poco probable que los alimentos tengan efecto, ya que Signifor LAR se administra por vía parenteral.

#### Distribución

En los voluntarios sanos, la pasireotida administrada como Signifor LAR se distribuye ampliamente y da lugar a un gran volumen de distribución aparente ( $V_z/F > 100$  litros). La distribución entre la sangre y el plasma es independiente de la concentración y se observa

que la pasireotida se localiza principalmente en el plasma (91%). La unión a proteínas plasmáticas es moderada (88%) e independiente de la concentración.

La pasireotida tiene poca capacidad de penetración pasiva y es sustrato probable de la gp-P, aunque no se prevé que el efecto de la gp-P sobre la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación de la pasireotida (ADME) vaya a ser importante. En las concentraciones alcanzadas con las dosis terapéuticas no se espera que la pasireotida sea sustrato de la BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama) ni del OCT1 (transportador de cationes orgánicos 1) ni de los miembros 1B1, 1B3 o 2B1 de la familia del OATP (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos).

### Metabolismo

La pasireotida presenta elevada estabilidad metabólica en los microsomas hepáticos y renales humanos. En los voluntarios sanos, la forma predominante de la pasireotida en el plasma, la orina y las heces es el compuesto inalterado.

### Eliminación

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

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

### Parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario

El estado estacionario farmacocinético de la pasireotida administrada como Signifor LAR se alcanza al cabo de tres meses. En el intervalo posológico de 20 a 60 mg administrados cada 4 semanas (28 días) a pacientes acromegálicos, la administración intramuscular repetida de Signifor LAR da lugar a exposiciones farmacocinéticas aproximadamente proporcionales a la dosis.

### Poblaciones especiales:

#### Pacientes ancianos

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

Los datos disponibles de pacientes acromegálicos mayores de 65 años son escasos pero no indican que haya diferencias clínicamente importantes de seguridad y eficacia con respecto a los pacientes más jóvenes.

#### Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

#### Pacientes con disfunción renal

La depuración renal apenas contribuye a la eliminación de la pasireotida en el ser humano. En un estudio clínico en el que se administró una dosis única de pasireotida en forma de Signifor subcutáneo a sujetos con disfunción renal se constató que la disfunción renal (leve, moderada o severa, incluida la insuficiencia renal crónica terminal) no tiene efecto destacable sobre la farmacocinética de la pasireotida.

## Pacientes con disfunción hepática

En un estudio clínico en el que se administró una dosis subcutánea única de pasireotida en forma de Signifor subcutáneo a pacientes con disfunción hepática se observó que en los pacientes con disfunción hepática moderada o severa (clases B y C de Child-Pugh) se alcanzaban exposiciones significativamente mayores que en los que tenían una función hepática normal. En los grupos con disfunción hepática moderada o severa, el  $AUC_{inf}$  aumentó un 60% y un 79%, la  $C_{máx}$  aumentó un 67% y un 69% y la CL/F disminuyó un 37% y un 44%, respectivamente, en comparación con el grupo de referencia.

## Características demográficas

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de la pasireotida administrada como Signifor LAR indican que la raza, el sexo biológico y el peso corporal no tienen efectodestacable sobre los parámetros farmacocinéticos. No es necesario ajustar la posología en función de las características demográficas.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Pacientes sin tratamiento farmacológico anterior; estudio C2305

Se realizó un estudio aleatorizado, con enmascaramiento, multicéntrico, de fase 3, para evaluar la seguridad y la eficacia de Signifor LAR frente a Sandostatin LAR en pacientes acromegálicos que no habían recibido tratamiento farmacológico. Se aleatorizó y trató a 358 pacientes en una proporción de 1:1 y se los integró en uno de los dos grupos de tratamiento con estratificación por los dos siguientes aspectos: 1) pacientes que habían sido sometidos a al menos una cirugía hipofisaria pero no habían recibido tratamiento farmacológico; o 2) pacientes «de novo» que presentaban un adenoma hipofisario apreciable en la resonancia magnética y que no deseaban la cirugía hipofisaria o la tenían contraindicada.

Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a las características demográficas y patológicas iniciales. En el 59,7% y el 56% de los pacientes en los grupos tratados con Signifor LAR y Sandostatin LAR, respectivamente, no había antecedentes de cirugía hipofisaria (pacientes «de novo»). La media de edad de los pacientes fue de alrededor de 45 años. Las mujeres constituían el 52% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento, y eran de raza blanca el 59,7% de los pacientes del grupo tratado con Signifor LAR y el 61,0% de los del grupo tratado con Sandostatin LAR.

La dosis inicial fue de 40 mg en el grupo de Signifor LAR y de 20 mg en el de Sandostatin LAR. Para mejorar la eficacia se permitió, a discreción de los investigadores, un aumento de la dosis si no se alcanzaba una GH media  $\geq 2,5 \mu\text{g/l}$  o un IGF-1  $> \text{LSN}$  (relacionados con la edad y el sexo biológico) al cabo de tres y seis meses de tratamiento. La dosis máxima permitida fue de 60 mg en el grupo de Signifor LAR y de 30 mg en el de Sandostatin LAR.

### Fase principal

La variable principal de la eficacia fue el porcentaje de pacientes que presentaban una reducción de la concentración media de GH hasta  $<2,5 \mu\text{g/l}$  y una normalización del IGF-1 hasta valores situados dentro del intervalo normal de valores (ambas relacionadas con la edad y el sexo biológico) en el mes 12. Se demostró la eficacia del tratamiento para esta variable principal: el porcentaje de pacientes con control bioquímico fue del 31,3% y el 19,2%, respectivamente, en los grupos de Signifor LAR y Sandostatin LAR, lo que supone significación estadística favorable a Signifor LAR ( $p = 0,007$ ; Tabla 3).

Tabla 3      Resultados clave del mes 12 (estudio C2305)

	Signifor LAR n (%) N = 176	Sandostatin LAR n (%) N = 182	Valor de <i>p</i>
GH <2,5 µg/l e IGF-1 normalizado*	31,3%	19,2%	<i>p</i> = 0,007
GH < 2,5 µg/l e IGF-1 ≤ LSN	35,8%	20,9%	-
IGF-1 normalizado	38,6%	23,6%	<i>p</i> = 0,002
GH < 2,5 µg/l	48,3%	51,6%	<i>p</i> = 0,536

\* Variable principal (a los pacientes que presentaron un IGF-1 menor que el límite inferior de la normalidad [LIN] no se los consideró «respondedores»).

LSN = límite superior de la normalidad

El porcentaje de pacientes que presentaron con rapidez el control bioquímico en el estudio (es decir, en el mes 3) fue mayor en el grupo tratado con Signifor LAR que en el tratado con Sandostatin LAR (30,1% y 21,4%, respectivamente) y se mantuvo en todas las evaluaciones posteriores de la fase principal.

Entre los pacientes en los que se hizo al menos un aumento de la dosis, presentaron control bioquímico el 12,4% de los del grupo de Signifor LAR y el 8,9% de los del grupo de Sandostatin LAR.

En el mes 12, la reducción del volumen tumoral fue análoga en los dos grupos de tratamiento y en los pacientes con y sin antecedentes de cirugía hipofisaria. Entre los pacientes tratados con SIGNIFOR LAR, en el 98% se observó en el mes 12 una reducción o inalterabilidad del volumen tumoral con respecto al inicio. La mediana (intervalo) de disminución del volumen tumoral fue del 39,8% (-97,6%, 16,9%). El porcentaje de pacientes que presentaron más de un 20% de reducción del volumen tumoral en el mes 12 fue del 80,8% con Signifor LAR y del 77,4% con Sandostatin LAR.

La calidad de vida relacionada con la salud determinada mediante el cuestionario AcroQoL se evaluó al inicio y en el mes 12. Tanto en el grupo de Signifor LAR como en el de Sandostatin LAR, en el mes 12 se observaron mejoras estadísticamente significativas en las puntuaciones de función física, de función psicológica y globales del cuestionario AcroQoL. La mejoría media con respecto al inicio fue mayor con Signifor LAR que con Sandostatin LAR, pero la diferencia en la variación entre el inicio y el mes 12 observada entre los grupos de tratamiento careció de significación estadística. También se puntuaron todos los meses para ambos grupos el «signo del anillo» y cinco síntomas acromegálicos (cefalea, cansancio, transpiración, parestesias y osteoartralgia) en una escala de 0 (síntoma ausente) a 4 (síntoma muy severo). En el mes 12, las puntuaciones del «signo del anillo» y de la severidad de los cinco síntomas presentaron reducciones con respecto al inicio en ambos grupos de tratamiento, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

#### Fase de ampliación

Al final de la fase principal, los pacientes que presentaran control bioquímico o se hubieran beneficiado del tratamiento según el investigador podían pasar a una fase de ampliación en la cual seguir recibiendo el medicamento del estudio al que hubieran sido aleatorizados inicialmente.

Durante la fase de ampliación, 74 pacientes siguieron recibiendo Signifor LAR y 46 pacientes siguieron recibiendo Sandostatin LAR. En el mes 25 presentaban control bioquímico el 48,6% de los pacientes (36/74) del grupo de Signifor LAR y el 45,7% (21/46) de los del grupo de Sandostatin LAR. En esa misma visita, el 70,3% y el 80,4% de los pacientes de los grupos de Signifor LAR y Sandostatin LAR, respectivamente, presentaban GH media < 2,5 µg/l, y el 51,4% y el 47,8% presentaban valores normales del IGF-1, respectivamente. Presentaron control bioquímico, incluido un valor de IGF-1 inferior al LIN,

un 60,8% (45/74) de los pacientes del grupo de Signifor LAR y un 52,2% (24/46) de los pacientes del grupo de Sandostatin LAR.

Durante la fase de ampliación, el volumen tumoral siguió disminuyendo y las mejorías en los signos y síntomas acromegálicos siguieron siendo semejantes en los dos grupos de tratamiento. Las puntuaciones del cuestionario AcroQoL siguieron siendo numéricamente superiores en el grupo de Signifor LAR que en el de Sandostatin LAR durante la fase de ampliación.

#### Pacientes con control insuficiente

##### Estudio C2402

El estudio C2402 fue un ensayo multicéntrico, de fase 3, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de tres grupos paralelos, para evaluar Signifor LAR (40 mg) y Signifor LAR (60 mg) frente a Sandostatin LAR (30 mg) o lanreotida ATG (120 mg) en pacientes acromegálicos que presentaban control insuficiente. Se aleatorizó a 198 pacientes a recibir 40 mg de Signifor LAR (n = 65), 60 mg de Signifor LAR (n = 65) o el fármaco activo de comparación (n = 68), y se trató a 192 pacientes. Completaron la fase principal del estudio (24 semanas) 181 pacientes.

Para este estudio se consideraron pacientes con control insuficiente aquellos que en el análisis seriado (5 muestras tomadas a lo largo de 2 horas) presentaban una concentración media de GH > 2,5 µg/l y un IGF-1 (ajustado según el sexo biológico y la edad) > 1,3x LSN. Los pacientes debían haber estado recibiendo las dosis máximas indicadas de Sandostatin LAR (30 mg) o lanreotida ATG (120 mg) durante al menos 6 meses antes de la aleatorización. Las características demográficas y patológicas iniciales estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento; la media de edad estuvo en torno a los 45 años, el porcentaje de hombres y mujeres fue aproximadamente el mismo y la mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico estuvo en torno a 4 años. Tres cuartas partes de los pacientes habían recibido tratamiento con Sandostatin LAR y la otra cuarta parte con lanreotida ATG. Casi la mitad de los pacientes habían recibido también para la acromegalia algún tratamiento farmacológico diferente a los análogos de la somatostatina. Dos terceras partes de los pacientes habían sido sometidos a cirugía. La GH inicial media fue de 17,6, 12,1 y 9,5 µg/l en los grupos tratados con 40 mg, 60 mg y con el fármaco activo de comparación, respectivamente. Los valores medios iniciales de IGF-1 fueron 2,6x, 2,8x y 2,9x LSN, respectivamente.

La variable principal de la eficacia fue el porcentaje de pacientes que presentaban control bioquímico (es decir, concentraciones medias de GH < 2,5 µg/l y valores normales del IGF-1 según el sexo biológico y la edad) en la semana 24, y se comparó entre los tratados con Signifor LAR (40 o 60 mg) por un lado y los que siguieron recibiendo el fármaco activo de comparación (30 mg de Sandostatin LAR o 120 mg de lanreotida ATG), por otro. Se comprobó la eficacia de ambas dosis de Signifor LAR en términos de esta variable principal. En la semana 24 presentaron control bioquímico el 15,4% de los pacientes (p = 0,0006) y el 20,0% de los pacientes (p < 0,0001) tratados con 40 y 60 mg de Signifor LAR, respectivamente, mientras que ninguno de los pacientes del grupo tratado con el fármaco activo de comparación presentó control bioquímico en esa semana (Tabla 4).

Tabla 4 Resultados principales en la semana 24 (estudio C2402)

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



	Signifor LAR 40 mg N = 65 n (%), valor de p	Signifor LAR 60 mg N = 65 n (%), valor de p	Fármaco activo de comparacion N = 68 n (%)
	0,0001	0,0001	
GH < 2,5 µg/l	23 (35,4%)	28 (43,1%)	9 (13,2%)

\* Variable principal (a los pacientes que presentaron un IGF-1 menor que el límite inferior de la normalidad [LIN] no se los consideró «respondedores»).

En los pacientes tratados con Signifor LAR en que se observaron reducciones de las concentraciones de GH e IGF-1, estas variaciones sucedieron con rapidez y persistieron hasta la semana 24, lo que concuerda con lo observado en los pacientes sin tratamiento farmacológico anterior del estudio C2305.

En la semana 24 presentaron reducción o invariabilidad del volumen del tumor hipofisario el 81,0% y el 70,3% de los pacientes tratados con las dosis de 40 y 60 mg de Signifor LAR, respectivamente, así como el 50,0% de los tratados con el fármaco activo de comparación. La mediana (intervalo) de la reducción del volumen tumoral con respecto al inicio fue de -10,4% (-74,5%, 19,4%) y -6,3% (-66,7%, 14,5%) para los grupos de Signifor LAR 40 y 60 mg, respectivamente. El porcentaje de pacientes que presentaron una reducción  $\geq 25\%$  en el volumen tumoral también fue mayor entre los tratados con Signifor LAR (18,5% y 10,8% con las dosis de 40 y 60 mg, respectivamente) que entre los del grupo del fármaco activo de comparación (1,5%).

La calidad de vida relacionada con la salud, medida mediante el cuestionario AcroQoL, se evaluó al inicio y en la semana 24. En la semana 24 se observó una mejoría en las puntuaciones de la función física, de la función psicológica y global del AcroQoL en los dos grupos de tratamiento con Signifor LAR. La variación de la puntuación de la subescala física del AcroQoL fue estadísticamente significativa en el caso del grupo de 40 mg de Signifor LAR, mientras que para el grupo de 60 mg de Signifor LAR las variaciones fueron estadísticamente significativas en lo tocante a las puntuaciones de la función física, la función psicológica y global. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de Sandostatin LAR o lanreotida ATG. Para todas las puntuaciones, la mayor mejoría media con respecto al inicio se observó en el grupo tratado con 60 mg de Signifor LAR, pero las diferencias observadas en las variaciones entre el inicio y la semana 24 entre los grupos de tratamiento carecieron de significación estadística.

#### Fase de cruce de tratamientos del estudio C2305

Al final de la fase principal, a los pacientes que no habían presentado respuesta suficiente al tratamiento inicial se les permitió cambiar al otro tratamiento.

Pasaron de recibir Sandostatin LAR a recibir Signifor LAR 81 pacientes, mientras que 38 pacientes hicieron el cambio inverso. A los 12 meses del cruce presentaron control bioquímico el 17,3% (14/81) de los pacientes tratados con Signifor LAR y el 0% (0/38) de los tratados con Sandostatin LAR. Presentaron control bioquímico, incluido un valor de IGF-1 inferior al LIN, el 25,9% de los pacientes del grupo de Signifor LAR y el 0% de los pacientes del grupo de Sandostatin LAR.

A los 12 meses del cruce presentaron respuesta en términos de reducción de la GH (GH < 2,5 µg/l) el 44,4% y el 23,7% en los pacientes tratados con Signifor LAR y Sandostatin LAR, respectivamente, mientras que las respectivas tasas de respuesta en términos del IGF-1 fueron del 27,2% y del 5,3%. Se observó un descenso marcado de las concentraciones medias de GH en los pacientes que cambiaron a Signifor LAR, mientras que las de los pacientes que cambiaron a Sandostatin LAR fueron aumentando. En los pacientes que cambiaron a Signifor LAR fueron descendiendo las concentraciones medias de IGF-1, mientras que las de los pacientes que cambiaron a Sandostatin LAR siguieron siendo altas.

En los dos grupos de tratamiento se observó una disminución adicional del volumen tumoral a los 12 meses del cruce, pero esta disminución fue mayor en los pacientes que cambiaron a Signifor LAR (-24,7%) que en los que cambiaron a Sandostatin LAR (-17,9%).

Con los dos cambios de tratamiento resultantes del cruce se apreciaron mejorías en las puntuaciones de intensidad de los síntomas acromegálicos existentes en el momento de realizarse el cruce.

## DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

La evaluación toxicológica preclínica de la pasireotida subcutánea consistió en estudios de farmacotoxicología, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad y toxicidad sobre la función reproductora y el desarrollo. También se llevaron a cabo estudios de tolerabilidad y de toxicidad de dosis repetidas con pasireotida LAR administrada por vía intramuscular. La mayoría de las alteraciones observadas en los estudios de toxicidad de dosis repetidas fueron reversibles y atribuibles a la farmacología de la pasireotida. Los efectos observados en los estudios preclínicos aparecieron con exposiciones que se consideran análogas o superiores a la exposición clínica máxima.

En los estudios de farmacotoxicología (que se hicieron con pasireotida subcutánea), la pasireotida no provocó efectos adversos sobre las funciones respiratoria y cardiovascular. Con la pasireotida subcutánea se observaron disminuciones de la actividad conductual y general en ratones tratados con la dosis de 12 mg/kg, que equivale a unas 32 veces la dosis clínica máxima recomendada (DCMR) o a 27 veces la dosis máxima diaria calculada para la pasireotida LAR en términos de superficie corporal.

La pasireotida no tuvo efectos genotóxicos en una serie de ensayos *in vitro* (prueba de mutación de Ames en *Salmonella* y *E. coli* y prueba de mutación en linfocitos humanos de sangre periférica). Tampoco tuvo efectos genotóxicos en un ensayo *in vivo* de núcleos de médula ósea de ratas en el que se emplearon dosis de hasta 50 mg/kg, que es casi 250 veces mayor que la dosis clínica máxima recomendada (DCMR) para la pasireotida subcutánea o 224 veces mayor que la dosis máxima diaria calculada para la pasireotida LAR en términos de superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>).

En los estudios de carcinogenicidad en ratas y en ratones transgénicos no se detectó ningún indicio de carcinogenicidad.

En los estudios de desarrollo embrionario fetal realizados en ratas y conejos, la pasireotida subcutánea no tuvo efectos teratogénicos cuando se administró en dosis tóxicas para las madres (10 y 5 mg/kg/día, respectivamente) que dieron lugar a exposiciones (AUC<sub>0-24 h</sub>) 144 y 40 veces mayores que la DCMR de la pasireotida subcutánea o 106 y 29,6 veces mayores que la DCMR de la pasireotida LAR, respectivamente. En las ratas tratadas con 10 mg/kg/día se observó una mayor frecuencia de resorciones tempranas o totales y de extremidades con rotación patológica. En las conejas tratadas con 5 mg/kg/día se observó un aumento de los abortos, pesos fetales reducidos y las consiguientes variaciones óseas. Las alteraciones observadas con 1 mg/kg/día (que dio lugar a una exposición 4,8 veces mayor que la alcanzada con la DCMR de la pasireotida LAR) consistieron en pesos fetales reducidos el consiguiente retraso en la osificación. La pasireotida no afectó el parto en las ratas tratadas con dosis de hasta 10 mg/kg/día (que es 45 veces mayor que la DCMR de la pasireotida LAR en términos de superficie corporal, mg/m<sup>2</sup>). Los datos de toxicología animal disponibles indican que la pasireotida pasa a la leche. En un estudio prenatal y posnatal realizado con ratas, con dosis de 2 mg/kg/día (10 veces mayor que la DCMR de la pasireotida subcutánea o 9 veces mayor que la dosis máxima diaria calculada para Signifor LAR en términos de superficie corporal, mg/m<sup>2</sup>) se apreció un retraso del crecimiento fisiológico que se atribuyó a la inhibición de la somatotropina. Tras el destete, las ganancias de peso corporal en las crías de rata expuestas a la pasireotida fueron semejantes a las de los animales de referencia, lo que indica reversibilidad. La pasireotida no afectó la fecundidad de las ratas macho tratadas con dosis de hasta 10 mg/kg/día (52 veces mayor que la DCMR de la pasireotida

subcutánea o 45 veces mayor que la dosis máxima diaria calculada para Signifor LAR en términos de superficie corporal,  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). En las ratas hembra, como cabe esperar de la farmacología de la pasireotida, con dosis diarias de 0,1  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  (0,6 veces la DCMR de la pasireotida por vía subcutánea o 0,5 veces la dosis máxima diaria calculada para la pasireotida LAR en términos de superficie corporal, en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) hubo una disminución de la fecundidad que se manifestó en forma de disminución de la cantidad de cuerpos lúteos y sitios de implantación. Con la dosis de 1  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  (5 veces la DCMR de la pasireotida por vía subcutánea o 4,5 veces la dosis máxima diaria calculada para la pasireotida LAR en términos de superficie corporal, en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) se observaron ciclos anormales o ausencia de ciclos.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de noviembre de 2016.