



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DIASPARTATO PASIREOTIDA

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA SUBCUTANEA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas de la pituitaria e hipotalámicas y análogos, somatostatina y análogos.

Código ATC: H01CB05

3.1. Farmacodinamia

La Pasireotida es un ciclohexapéptido, análogo de la hormona somatostatina y al igual que las hormonas peptídicas naturales la somatostatina-14 y somatostatina-28 (también conocidas como factor inhibidor de liberación de somatotropina [SRIF]) y otros análogos de somatostatina, Pasireotida ejerce su actividad farmacológica mediante la unión a los receptores de somatostatina.

En los seres humanos se conocen cinco tipos de receptores de la somatostatina, a saber: hsst1, hsst2, hsst3, hsst4 y hsst5. Los receptores de la somatostatina no solo se expresan en diferentes tejidos en condiciones fisiológicas sino también, y en gran cantidad, en condiciones fisiopatológicas tales como en muchos tumores sólidos, especialmente en los tumores neuroendocrinos que secretan hormonas en cantidades excesivas, como ocurre en la Acromegalia (exceso de somatotropina), en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP) (exceso de serotonina, insulina y/o gastrina) y en la Enfermedad de Cushing (exceso de corticotropina-ACTH). Los análogos de la somatostatina activan a los receptores hsst con diferentes potencias y esta activación resulta en una menor actividad celular e inhibición de la secreción hormonal. De esta manera la Pasireotida se une con gran afinidad a cuatro de los cinco receptores humanos conocidos de la somatostatina. En comparación con la octreotida, la Pasireotida presenta una afinidad de fijación unas 30-40 veces mayor por los subtipos hsst1 y hsst5, 5 veces mayor por el subtipo hsst3 y 2,5 veces menor por el subtipo hsst2.

Los receptores de somatostatina se expresan en los principales tejidos, especialmente en tumores neuroendocrinos en los que se secretan hormonas en exceso, incluyendo la ACTH en la enfermedad de Cushing. Los estudios in vitro han mostrado que las células de los tumores corticotropos de los pacientes con enfermedad de Cushing muestran una alta expresión de hsst5, mientras que los otros subtipos de receptores o bien no se expresan o bien se expresan a niveles más bajos. Pasireotida se une y activa cuatro de





los cinco hssts, especialmente el hsst5, en adenomas corticotropos productores de ACTH, provocando una inhibición de la secreción de ACTH.

3.2. Farmacocinética

Absorción

En voluntarios sanos la Pasireotida se absorbe rápidamente y se alcanza la concentración pico plasmática en 0,25-0,5 h. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC son aproximadamente proporcionales a la dosis después de la administración de dosis únicas y múltiples.

Distribución

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

Metabolismo

La Pasireotida es metabólicamente muy estable y los datos in vitro muestran que Pasireotida no es un sustrato, inhibidor o inductor de ningún enzima importante de CYP450. En voluntarios sanos, Pasireotida se encuentra predominantemente en forma inalterada en plasma, orina y heces.

Biotransformación

Pasireotida es metabólicamente muy estable y los datos in vitro muestran que Pasireotida no es un sustrato, inhibidor o inductor de ningún enzima importante de CYP450. En voluntarios sanos, Pasireotida se encuentra predominantemente en forma inalterada en plasma, orina y heces.

Eliminación

Pasireotida se elimina principalmente vía aclaramiento hepático (excreción biliar), con una pequeña contribución de la vía renal. En un estudio ADME humano el $55,9 \pm 6,63\%$ de la dosis radioactiva se recuperó durante los primeros 10 días después de la administración, incluyendo un $48,3 \pm 8,16\%$ de la radioactividad en heces y un $7,63 \pm 2,03\%$ en orina. Pasireotida muestra un aclaramiento bajo ($CL/F \sim 7,6$ litros/h para voluntarios sanos y $\sim 3,8$ litros/h para pacientes con enfermedad de Cushing's). En base a los valores de AUC acumulados, la vida media efectiva calculada ($t_{1/2, eff}$) en voluntarios sanos fue de aproximadamente 12horas

Linealidad y dependencia del tiempo

En pacientes con enfermedad de Cushing's, Pasireotida demuestra una farmacocinética lineal e independiente del tiempo en el rango de dosis de 0,3mg a 1,2mg dos veces al día. El análisis farmacocinético de la población sugiere que en base a la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC, el 90% del estado estacionario en pacientes con enfermedad de Cushing se alcanza después de aproximadamente 1,5, y 15 días, respectivamente.

Farmacocinética en Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal: El aclaramiento renal tiene una contribución menor en la eliminación de Pasireotida en humanos.





En un ensayo clínico con una administración única subcutánea de 900 mcg de Pasireotida en individuos con alteración renal, insuficiencia renal de grado leve, moderado o grave, o enfermedad renal en estadio final (ESRD) no se observó un impacto significativo sobre la exposición plasmática total de Pasireotida. La exposición plasmática de Pasireotida no ligada (AUC_{inf, u}) aumentó en sujetos con insuficiencia renal (leve: 33%, moderada: 25%; grave: 99%, ESRD: 143%) comparado con individuos control.

Pacientes con insuficiencia hepática: En un ensayo clínico en individuos con alteración de la función hepática (Child-Pugh A, B y C), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en individuos con insuficiencia hepática moderada y grave (Child-Pugh B y C). En individuos con insuficiencia hepática moderada y grave, el AUC_{inf} aumentó un 60% y 79%, la C_{máx} aumentó un 67% y 69%, y el CL/F disminuyó un 37% y 44%, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): Se ha observado que la edad es una covariable en el análisis farmacocinético de la población de los pacientes con enfermedad de Cushing. Con el aumento de la edad se han observado una disminución del aclaramiento corporal total y un aumento en las exposiciones farmacocinéticas. En el rango de edad estudiado de 18-73 años, el área bajo la curva en el estado estacionario para un intervalo de dosis de 12 horas (AUC_{ss}) se espera que varíe desde 86% a 111% respecto a la del paciente tipo de 41 años. Esta variación es moderada y se considera con una significancia menor considerando el amplio rango de edad en el cual se observó el efecto. Los datos en pacientes con enfermedad de Cushing mayores de 65 años son limitados si bien no sugieren diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia respecto a pacientes más jóvenes.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos de seguridad no clínica no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y desarrollo. La mayoría de los hallazgos observados en los estudios de toxicidad repetida fueron reversibles y atribuibles a la farmacología de la Pasireotida. Los efectos en los estudios no clínicos se observaron solo a exposiciones consideradas suficientemente en exceso de la exposición humana máxima indicando poca relevancia en el uso clínico.

Pasireotida no fue genotóxica en los ensayos in vitro e in vivo.

Los estudios de carcinogenicidad realizados en ratas y ratones transgénicos no identificaron ningún potencial carcinogénico.

Se observó embriotoxicidad en ratas y conejos a dosis que causaron toxicidad materna pero no se observó potencial teratogénico.

Los datos disponibles en animales han mostrado excreción de Pasireotida en la leche.





4. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con Enfermedad de Cushing en los que la cirugía está contraindicada o ha fracasado.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos: 0,6 mg vía subcutánea cada 12 horas.

En base a la respuesta al tratamiento se puede considerar un aumento de dosis a 0,9 mg, siempre que la dosis de 0,6 mg sea bien tolerada por el paciente. Puede ser necesaria una reducción temporal de la dosis, en cualquier momento durante el tratamiento para manejar las posibles reacciones adversas. Se sugiere una reducción de la dosis en decrementos de 0,3mg dos veces al día

5.2. Dosis Máxima Diaria

0,9 mg vía subcutánea (SC) cada 12 horas.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): Los datos sobre el uso del producto en pacientes mayores de 65 años son limitados, pero no existe evidencia que sugiera una necesidad de ajustar la dosis en estos pacientes.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). La dosis inicial recomendada para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) es 0,3 mg cada 12 horas. La dosis máxima recomendada para estos pacientes es 0,6mg dos veces al día. No se debe utilizar el producto en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

5.4. Modo de empleo o forma de administración

La administración es por vía subcutánea mediante auto inyección. No se recomienda utilizar el mismo lugar de inyección dos veces consecutivas. Se deberán evitar las zonas que muestren signos de inflamación o irritación. Los sitios de inyección preferentes para inyecciones subcutáneas son la parte superior del muslo y el abdomen (excepto el ombligo o la cintura).

Si se olvida la administración de una dosis, la siguiente inyección se debe administrar a la hora que estaba pautada. No se deben doblar las dosis para compensar una dosis olvidada.

Para los pacientes que no respondan al tratamiento después de dos meses de tratamiento se deberá considerar la interrupción del tratamiento.





6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Anemia

Trastornos Endocrinos:

Frecuentes: Insuficiencia adrenal

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuente: Hiperglucemia, diabetes mellitus

Frecuente: Disminución del apetito, diabetes mellitus tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareos

Trastornos cardiacos: Frecuentes

Bradicardia sinusal, prolongación del intervalo QT

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, dolor abdominal, náuseas

Frecuentes: Vómitos, dolor abdominal superior

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Colelitiasis

Frecuente: Colecistitis (Colecistitis incluye colecistitis aguda), colestasis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Alopecia, prurito





Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgia, artralgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacción en el lugar de inyección, fatiga

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Aumento de la hemoglobina glicosilada

Frecuentes: Aumento de gamma-glutamilttransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de lipasa, aumento de glucosa sanguínea, aumento de amilasa sanguínea, prolongación del tiempo de protrombina.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Medicamentos que prolongan el intervalo QT: La Pasireotida se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT, tales como antiarrítmicos de clase Ia (p.ej. quinidina, procainamida, disopiramida), antiarrítmicos de clase III (p.ej. amiodarona, dronedarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), algunos antibacterianos (eritromicina intravenosa, inyección de pentamidina, claritromicina, moxifloxacino), algunos antipsicóticos (p.ej. clorpromacina, tioridazina, flufenazina, pimozida, haloperidol, tiaprida, amisulprida, sertindol, metadona), algunos antihistamínicos (p.ej. terfenadina, astemizol, mizolastina), antimaláricos (p.ej. cloroquina, halofantina, lumefantrina), algunos antifúngicos (ketoconazol, excepto en champú).

Medicamentos bradicardicos: Se recomienda la monitorización clínica del ritmo cardiaco, principalmente al inicio del tratamiento, en pacientes que reciben la Pasireotida de forma concomitante con medicamentos bradicardicos, como beta bloqueantes (p.ej. metoprolol, carteolol, propanolol, sotalol), anticolinérgicos (p.ej. bromuro de ipratropio, oxibutinina), algunos bloqueantes de los canales de calcio (p.ej. verapamilo, diltiazem, bepridil).

Insulina y medicamentos antidiabéticos: Puede ser necesario un ajuste de dosis (aumento o disminución) de insulina y medicamentos antidiabéticos (p.ej. metformina, liraglutina, vildagliptina, nateglinida) cuando se administra de forma concomitante con la Pasireotida.

Pasireotida puede disminuir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina. La administración concomitante de Pasireotida y ciclosporina puede requerir ajustes de la dosis de ciclosporina para mantener los niveles terapéuticos.





7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Este producto puede producir hiperglicemia por lo que se debe evaluar el estado glucémico (glucosa plasmática en ayunas/hemoglobina A1c[GPA/HbA1c] del paciente antes, durante y al finalizar el tratamiento.

El grado de hiperglucemia fue aparentemente superior en pacientes en situación pre-diabética o con diabetes mellitus establecida. Durante el ensayo pivotal los niveles de HbA1c aumentaron significativamente y se estabilizaron pero no volvieron a los valores basales. En pacientes tratados con la dosis de 0,9 mg dos veces al día se registraron más casos de interrupción del tratamiento y una tasa superior de notificaciones de acontecimientos adversos graves debidos a hiperglucemia.

La aparición de hiperglucemia parece estar relacionada con una disminución de la secreción de insulina (principalmente en el periodo posterior a la administración) y de hormonas incretinas (es decir péptido-1 similar al glucagón [GLP-1] y polipéptido insulínico dependiente de la glucosa [GIP]).

El autocontrol de la glucosa en la sangre y/o las valoraciones de GPA se deben realizar semanalmente durante los primeros dos a tres meses y después de forma periódica, según se considere clínicamente adecuado, así como durante las primeras dos a cuatro semanas después de cualquier aumento de dosis. Además, se debe realizar un control de GPA 4 semanas después del final del tratamiento y de HbA1c 3 meses después del final del tratamiento. Si se desarrolla hiperglucemia en un paciente tratado, se recomienda iniciar o ajustar el tratamiento antidiabético, siguiendo las directrices de tratamiento establecidas para el manejo de la hiperglucemia. Si persiste la hiperglucemia no controlada a pesar del adecuado manejo clínico, se debe reducir la dosis del producto o se debe interrumpir el tratamiento.

Los pacientes con enfermedad de Cushing y con mal control glucémico (definido por valores de HbA1c > 8% mientras reciben tratamiento antidiabético) pueden presentar un mayor riesgo de desarrollo de hiperglucemia grave y las complicaciones asociadas (p.ej. cetoacidosis). En pacientes con mal control glucémico se debe intensificar el manejo y control de la diabetes antes del inicio y durante el tratamiento con Pasireotida.

Durante el tratamiento deben realizarse controles periódicos de laboratorio de la función hipofisaria y hepática. Se recomienda controlar la función hepática antes de iniciar el tratamiento con Pasireotida y después de una, dos, cuatro, ocho y doce semanas durante el tratamiento. Posteriormente deberá controlarse la función hepática según esté clínicamente indicado.

El tratamiento con Pasireotida se debe interrumpir si el paciente presenta ictericia u otros signos indicativos de una alteración hepática clínicamente significativa, en caso de un aumento sostenido de AST (aspartato aminotransferasa) o de ALT de 5xLSN o superior,





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

o si las elevaciones de ALT o AST superiores a 3xLSN aparecen conjuntamente con elevaciones de bilirrubina superiores a 2xLSN. Tras la interrupción del tratamiento con Pasireotida, se debe controlar a los pacientes hasta la resolución. No se debe iniciar de nuevo el tratamiento.

Se recomienda un control cuidadoso en pacientes con enfermedad cardíaca y/o con factores de riesgo para bradicardia, tales como antecedentes de bradicardia clínicamente significativa o infarto agudo de miocardio, bloqueo cardíaco de alto grado, insuficiencia cardíaca congestiva (Clase III o IV de NYHA), angina inestable, taquicardia ventricular prolongada, fibrilación auricular. Puede ser necesario un ajuste de dosis de medicamentos como beta bloqueantes, bloqueantes de canales de calcio, o medicamentos para controlar el desequilibrio de electrolitos. Se ha demostrado que Pasireotida prolonga el intervalo QT en el ECG en dos estudios específicos con voluntarios sanos. Se desconoce la relevancia clínica de esta prolongación.

El tratamiento con Pasireotida da lugar a una rápida supresión de la secreción de ACTH (hormona adrenocorticotropa) en los pacientes con enfermedad de Cushing. Esta supresión rápida, completa o casi completa de ACTH puede suponer una disminución de los niveles circulantes de cortisol y un posible hipocortisolismo/hipoadrenocortisolismo transitorio. Por lo tanto es necesario controlar e instruir a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados con el hipocortisolismo (p.ej. debilidad, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión, hiperpotasemia, hiponatremia, hipoglucemia). En caso de un hipocortisolismo documentado, puede ser necesario un tratamiento temporal sustitutivo con esteroides exógenos (glucocorticoides) y/o una reducción o interrupción de la dosis del producto.

Precaución en pacientes con patologías hepato-biliares. Se recomienda un examen ultrasónico de la vesícula biliar antes del tratamiento y a intervalos de 6 a 12 meses durante el tratamiento con Pasireotida. La presencia de cálculos biliares en pacientes tratados con Pasireotida es mayoritariamente asintomático; los cálculos sintomáticos deben manejarse según la práctica clínica.

En mujeres con enfermedad de Cushing los beneficios terapéuticos de una reducción o normalización de los niveles plasmáticos de cortisol pueden de forma potencial restaurar la fertilidad. Se debe advertir a las pacientes en edad fértil que tomen las medidas anticonceptivas necesarias durante el tratamiento con Pasireotida.

Debido al aumento en la exposición al fármaco no ligado, se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal en fase terminal

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.





8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El producto puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que tengan cuidado cuando conduzcan o utilicen máquinas si experimentan fatiga, mareo cefalea durante el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
Pacientes con Insuficiencia Hepática Severa.

10. SOBREDOSIS

10.1 Signos y síntomas

En voluntarios sanos se utilizaron dosis de hasta 2,1 mg dos veces al día, siendo la diarrea la reacción adversa observada con mayor frecuencia.

10.2. Tratamiento

Si se produjera sobredosis, se recomienda cesar la administración del fármaco inmediatamente, iniciar el tratamiento de soporte adecuado, según el estado clínico del paciente, hasta la resolución de los síntomas. Monitorizar cuidadosamente el estado clínico del paciente incluyendo la función renal y hepática.

11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: VIA SUBCUTANEA

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia

Manténgase fuera del alcance de los niños

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este medicamento, leer el prospecto interno

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

