

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Signifor 0,3 mg soluzione iniettabile
Signifor 0,6 mg soluzione iniettabile
Signifor 0,9 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Signifor 0,3 mg soluzione iniettabile

Una fiala da 1 ml contiene 0,3 mg di pasireotide (come pasireotide diaspartato).

Signifor 0,6 mg soluzione iniettabile

Una fiala da 1 ml contiene 0,6 mg di pasireotide (come pasireotide diaspartato).

Signifor 0,9 mg soluzione iniettabile

Una fiala da 1 ml contiene 0,9 mg di pasireotide (come pasireotide diaspartato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Treatmento di pazienti adulti con malattia di Cushing per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata è 0,6 mg di pasireotide due volte al giorno per iniezione sottocutanea.

Due mesi dopo l'inizio della terapia di Signifor, i pazienti devono essere valutati per il beneficio clinico. I pazienti che dimostrano una significativa riduzione dei livelli di cortisolo libero urinario (UFC) devono continuare a ricevere Signifor finché ottengono un beneficio. Un aumento della dose a 0,9 mg può essere considerato sulla base della risposta al trattamento, a condizione che la dose da 0,6 mg sia ben tollerata dal paziente. Per i pazienti che non rispondono a Signifor dopo due mesi di trattamento deve essere considerata l'interruzione.

La gestione di sospette reazioni avverse in qualsiasi momento durante il trattamento può richiedere una temporanea riduzione della dose di Signifor. Si suggerisce la riduzione della dose con decrementi di 0,3 mg due volte al giorno.

Se una dose viene omessa, l'iniezione successiva deve essere somministrata al tempo previsto. Non devono essere somministrate dosi doppie per compensare la dose dimenticata.

Passaggio dalla formulazione intramuscolare a quella sottocutanea

Non sono disponibili dati clinici sul passaggio dalla formulazione di pasireotide intramuscolare a quella sottocutanea. Se si dovesse rendere necessario il passaggio, si raccomanda di mantenere un intervallo di almeno 28 giorni tra l'ultima iniezione intramuscolare e la prima iniezione sottocutanea e di iniziare le iniezioni sottocutanee con un dosaggio di 0,6 mg di pasireotide due volte al giorno. Il paziente deve essere monitorato per la risposta e la tollerabilità e possono essere necessari ulteriori aggiustamenti della dose.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Signifor nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani (≥65 anni)

I dati riguardo l'uso di Signifor nei pazienti di età superiore ai 65 anni sono limitati, ma non ci sono evidenze che suggeriscano che in questi pazienti sia necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con lieve compromissione epatica (Child Pugh A). La dose iniziale raccomandata per i pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) è di 0,3 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 5.2). La dose massima raccomandata per questi pazienti è di 0,6 mg due volte al giorno. Signifor non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica severa (Child Pugh C) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Modo di somministrazione

Signifor deve essere somministrato con un'auto iniezione sottocutanea. Il personale medico o infermieristico deve istruire adeguatamente i pazienti su come iniettare Signifor per via sottocutanea.

Non è raccomandato l'uso della stessa sede di iniezione per due iniezioni consecutive. Le sedi che mostrano segni di infiammazione o irritazione devono essere evitate. Le sedi di iniezione preferibili per le iniezioni sottocutanee sono la parte superiore delle cosce e l'addome (eccetto l'ombelico o il giro vita).

Per ulteriori dettagli sulla manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Compromissione epatica severa (Child Pugh C).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Metabolismo del glucosio

Sono state frequentemente riportate alterazioni nei livelli di glucosio nel sangue nei volontari sani ed in pazienti trattati con pasireotide. Iperglicemia e, meno frequentemente, ipoglicemia, sono state osservate in soggetti che hanno partecipato a studi clinici con pasireotide (vedere paragrafo 4.8).

Il grado di iperglicemia sembrava essere più elevato nei pazienti con condizioni pre-diabetiche o con diabete mellito concomitante. Durante lo studio registrativo i livelli di HbA_{1c} aumentavano significativamente e si stabilizzavano ma non ritornavano ai valori basali (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti trattati con la dose di 0,9 mg due volte al giorno sono stati riportati più casi di interruzione e una percentuale maggiore di segnalazioni di eventi avversi severi causati da iperglicemia.

L'insorgenza di iperglicemia sembra essere correlata alla diminuzione nella secrezione di insulina (in particolare nel periodo successivo alla somministrazione), delle incretine (ad esempio glucagon-like peptide-1 [GLP-1] e del glucose-dependent insulinotropic polypeptide [GIP]).

Lo stato glicemico (glicemia a digiuno/emoglobina A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) deve essere valutato prima di iniziare il trattamento con pasireotide. Il monitoraggio del FPG/HbA_{1c} durante il trattamento deve seguire le linee guida correnti. L'auto monitoraggio della glicemia e/o le valutazioni del FPG devono essere effettuati settimanalmente per i primi due o tre mesi ed in seguito periodicamente, in modo clinicamente appropriato, così come dopo ogni aumento della dose nel corso delle prime due o quattro settimane. Inoltre, deve essere effettuato il monitoraggio di FPG 4 settimane dopo la fine del trattamento e dell'HbA_{1c} 3 mesi dopo la fine del trattamento.

Se si sviluppa iperglicemia in un paziente in trattamento con Signifor, è raccomandato l'inizio o l'aggiustamento del trattamento antidiabetico, seguendo le linee guida stabilite per la gestione dell'iperglicemia. Se non si riesce a controllare l'iperglicemia malgrado un'appropriate gestione medica, la dose di Signifor deve essere ridotta o il trattamento con Signifor deve essere interrotto (vedere anche paragrafo 4.5).

I pazienti con malattia di Cushing con scarso controllo glicemico (come definito da valori di HbA_{1c} >8% durante la terapia antidiabetica) sono a maggior rischio di sviluppare una iperglicemia severa e complicanze associate (ad esempio chetoacidosi). In pazienti con scarso controllo glicemico, devono essere intensificati il monitoraggio e la gestione del diabete prima dell'inizio e durante la terapia con pasireotide.

Test epatici

In pazienti trattati con pasireotide sono stati comunemente osservati aumenti lievi e transitori delle aminotransferasi. Sono stati osservati anche rari casi di concomitanti aumenti dell'ALT (alanina aminotransferasi) superiori a 3 x ULN e di bilirubina superiori a 2 x ULN (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda il monitoraggio della funzionalità epatica prima del trattamento con pasireotide e dopo una, due, quattro, otto e dodici settimane durante il trattamento. Successivamente la funzionalità epatica deve essere monitorata come clinicamente indicato.

I pazienti che manifestano aumenti dei livelli di transaminasi devono essere monitorati con una seconda valutazione della funzionalità epatica per confermare il risultato. Se il risultato è confermato, i pazienti devono essere seguiti con frequenti controlli della funzionalità epatica fino a che i valori non siano ritornati ai livelli pre-trattamento. La terapia con pasireotide deve essere interrotta se il paziente manifesta ittero o altri segni che suggeriscono una disfunzione epatica clinicamente significativa, nel caso di un aumento sostenuto di AST (aspartato aminotransferasi) o di ALT di 5 x ULN o superiore, o se un aumento di ALT o AST superiore a 3 x ULN si verifica in concomitanza con un aumento della bilirubina superiore a 2 x ULN. Dopo l'interruzione del trattamento con pasireotide, i pazienti devono essere monitorati fino alla risoluzione. Il trattamento non deve essere ripristinato.

Eventi cardiovascolari correlati

Con l'uso di pasireotide è stata riportata bradicardia (vedere paragrafo 4.8). È raccomandato un attento monitoraggio nei pazienti con disturbi cardiaci e/o con fattori di rischio per la bradicardia, come una bradicardia progressiva clinicamente significativa o infarto miocardico acuto, grave blocco cardiaco, insufficienza cardiaca congestizia (Classe NYHA III o IV), angina instabile, tachicardia ventricolare prolungata, fibrillazione ventricolare. Può essere necessario un aggiustamento della dose di medicinali come beta bloccanti, calcio-antagonisti o medicinali usati per il controllo dell'equilibrio elettrolitico (vedere anche paragrafo 4.5).

In due studi dedicati su volontari sani, pasireotide ha mostrato di prolungare l'intervallo QT dell'ECG. Il significato clinico di questo prolungamento è sconosciuto.

Negli studi clinici su pazienti con malattia di Cushing, è stato osservato in due pazienti su 201 un QTcF >500 msec. Questi episodi sono stati sporadici e di singola insorgenza senza conseguenze cliniche osservate. Non sono stati osservati episodi di torsade de pointes (torsione di punta) sia in questi studi sia negli studi clinici in altre popolazioni di pazienti.

Pasireotide deve essere usato con cautela e il rapporto beneficio/rischio attentamente valutato nei pazienti che sono a rischio significativo di sviluppare un prolungamento del QT, come quelli:

- con sindrome congenita del QT lungo.
- con disturbi cardiaci non controllati o significativi, incluso recente infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia, angina instabile o bradicardia clinicamente significativa.
- che assumono medicinali antiaritmici o altre sostanze note per causare un prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.5).
- con ipopotassiemia e/o ipomagnesemia.

Deve essere eseguito il monitoraggio per l'effetto sull'intervallo QTc e un ECG prima di iniziare la terapia con Signifor, una settimana dopo l'inizio del trattamento e successivamente come clinicamente indicato. L'ipopotassiemia e l'ipomagnesemia devono essere corrette prima della somministrazione di Signifor e devono essere monitorate periodicamente durante la terapia.

Ipocortisolismo

Il trattamento con Signifor porta ad una rapida soppressione della secrezione di ACTH (ormone adrenocorticotropo) nei pazienti con malattia di Cushing. Una soppressione rapida, completa o quasi completa di ACTH può portare ad una diminuzione dei livelli di cortisolo in circolo e potenzialmente ad un transitorio ipocortisolismo/iposurrenalismo.

È necessario quindi monitorare ed istruire i pazienti sui segni e sui sintomi associati all'ipocortisolismo (ad esempio debolezza, affaticamento, anoressia, nausea, vomito, ipotensione, iperpotassiemia, iponatremia, ipoglicemia). Nei casi documentati di ipocortisolismo, può essere necessaria una terapia sostitutiva con steroidi esogeni (glucocorticoidi) e/o una riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Signifor.

Colecisti ed eventi correlati

La colelitiasi è una reazione avversa nota associata all'uso prolungato degli analoghi della somatostatina ed è stata frequentemente riportata negli studi clinici con pasireotide (vedere paragrafo 4.8). È raccomandata pertanto un'indagine ecografica della cistifellea prima e durante la terapia con Signifor ad intervalli da 6 a 12 mesi. La presenza di calcoli biliari nei pazienti trattati con Signifor è in gran parte asintomatica; i calcoli sintomatici devono essere gestiti in base alla pratica clinica.

Ormoni pituitari

Poiché l'azione farmacologica di pasireotide imita quella della somatostatina, non si può escludere l'inibizione di ormoni ipofisari diversi dall'ACTH. Il monitoraggio delle funzioni ipofisarie (ad esempio TSH/T₄ libero, GH/IGF-1) prima e periodicamente durante la terapia con Signifor deve essere considerato in modo clinicamente appropriato.

Effetti sulla fertilità femminile

I benefici terapeutici di una riduzione o normalizzazione dei livelli di cortisolo serico nelle pazienti con malattia di Cushing potrebbero potenzialmente ripristinare la fertilità. Le pazienti in età fertile devono essere avvisate di usare un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento con Signifor (vedere paragrafo 4.6).

Compromissione renale

A causa dell'aumento di esposizione al medicinale libero, Signifor deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale grave o patologia renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche attese con effetti su pasireotide

L'influenza del verapamil inibitore P-gp sulla farmacocinetica del pasireotide somministrato per iniezione sottocutanea è stata valutata in uno studio di interazione farmaco-farmaco su volontari sani. Non sono state osservate variazioni nella farmacocinetica del pasireotide (tasso o grado di esposizione).

Interazioni farmacocinetiche attese con effetti su altri medicinali

Il pasireotide può diminuire la biodisponibilità relativa della ciclosporina. La co-somministrazione di pasireotide e ciclosporina può richiedere un aggiustamento della dose di ciclosporina per mantenere i livelli terapeutici.

Interazioni farmacodinamiche attese

Medicinali che prolungano l'intervallo QT

Il pasireotide deve essere usato con cautela nei pazienti che stanno assumendo in concomitanza medicinali che prolungano l'intervallo QT, come antiaritmici di classe Ia (ad esempio chinidina, procainamide, disopiramide), antiaritmici di classe III (ad esempio amiodarone, dronedarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), alcuni antibatterici (eritromicina endovena, pentamidina iniettabile, claritromicina, moxifloxacin), alcuni antipsicotici (ad esempio clorpromazina, tioridazina, flufenazina, pimozide, aloperidolo, tiapride, amisulpride, sertindolo, metadone), alcuni antistaminici (ad esempio terfenadina, astemizolo, mizolastina), antimalarici (ad esempio cloroquina, alofantrina, lumefantrina), alcuni antifungini (chetoconazolo, eccetto nello shampoo) (vedere anche paragrafo 4.4).

Medicinali per la bradicardia

Il monitoraggio clinico della frequenza cardiaca, in particolare all'inizio del trattamento, è raccomandato nei pazienti che ricevono in concomitanza con pasireotide medicinali per la bradicardia, come beta-bloccanti (ad esempio metoprololo, carteololo, propanololo, sotalolo), inibitori dell'acetilcolinesterasi (ad esempio rivastigmina, fisostigmina), alcuni calcio-antagonisti (ad esempio verapamil, diltiazem, bepridil), alcuni antiaritmici (vedere anche paragrafo 4.4).

Insulina e medicinali antidiabetici

Può essere richiesto un aggiustamento della dose (diminuzione o incremento) di insulina e dei medicinali antidiabetici (ad esempio metformina, liraglutide, vildagliptin, nateglinide) quando sono somministrati in concomitanza con pasireotide (vedere anche paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi è una limitata quantità di dati relativi all'uso di pasireotide in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pasireotide non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Non è noto se pasireotide sia escreto nel latte materno. I dati disponibili sui ratti hanno mostrato l'escrezione di pasireotide nel latte (vedere paragrafo 5.3). L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Signifor.

Fertilità

Studi nei ratti hanno mostrato effetti sui parametri di riproduzione femminile (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di questi effetti nell'uomo non è nota.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Signifor può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti dovrebbero essere avvisati di usare cautela nella guida o nell'uso di macchinari se manifestano affaticamento, capogiri o mal di testa durante il trattamento con Signifor.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Un totale di 201 pazienti con malattia di Cushing hanno ricevuto Signifor in studi di fase II e III. Il profilo di sicurezza di Signifor era corrispondente a quello della classe degli analoghi della somatostatina, fatta eccezione per il verificarsi di ipocortisolismo e grado di iperglicemia.

I dati descritti di seguito riflettono l'esposizione a Signifor di 162 pazienti con malattia di Cushing nello studio di fase III. All'inizio dello studio i pazienti sono stati randomizzati a ricevere due dosi al giorno di 0,6 mg o 0,9 mg di Signifor. L'età media dei pazienti era di circa 40 anni e la maggioranza di questi (77,8%) erano donne. La maggior parte dei pazienti (83,3%) presentava malattia di Cushing persistente o ricorrente e pochi pazienti ($\leq 5\%$), in entrambi i gruppi, avevano ricevuto una precedente irradiazione dell'ipofisi. L'esposizione media al trattamento fino alla data di cut off per l'analisi di efficacia primaria e di sicurezza è stata 10,37 mesi (0,03-37,8) e un'esposizione di almeno sei mesi nel 66,0% dei pazienti.

Reazioni avverse di grado 1 e 2 sono state riportate nel 57,4% dei pazienti. Reazioni avverse di grado 3 sono state osservate nel 35,8% dei pazienti e reazioni avverse di grado 4 nel 2,5% dei pazienti. Le reazioni avverse di grado 3 e 4 erano per lo più relative all'iperglicemia. Le più comuni reazioni avverse (incidenza $\geq 10\%$) sono state diarrea, nausea, dolore addominale, colelitiasi, reazioni alla sede di iniezione, iperglicemia, diabete mellito, affaticamento e aumento dell'emoglobina glicosilata.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate fino alla data di cut off per l'analisi sono presentate nella Tabella 1. Le reazioni avverse sono elencate in accordo con la classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA. All'interno di ciascuna classe di sistema ed organo, le reazioni avverse sono riportate per ordine di frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono state definite come segue: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabella 1 Reazioni avverse nello studio di fase III in pazienti con malattia di Cushing

Classificazione per sistemi ed organi	Molto comune	Comunen	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia
Patologie endocrine		Insufficienza surrenalica	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia, diabete mellito	Diminuzione dell'appetito, diabete mellito di tipo 2, alterata tolleranza al glucosio	
Patologie del Sistema nervoso		Mal di testa, capogiri	
Patologie cardiache		Bradycardia sinusale, prolungamento dell'intervallo QT	
Patologie vascolari		Ipotensione	
Patologie gastrointestinali	Diarrea, dolore addominale, nausea	Vomito, dolore addominale superiore	
Patologie epatobiliari	Colelitiasi	Colecistite*, colestasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia, prurito	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia, artralgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di iniezione, affaticamento		
Esami diagnostici	Aumento dell'emoglobina glicosilata	Aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento dei livelli di alanina aminotransferasi, aumento della aspartato aminotransferasi, aumento della lipasi, aumento della glicemia, aumento dell'amilasi nel sangue, prolungamento del tempo di protrombina	

*La colecistite include la colecistite acuta

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi del metabolismo del glucosio

Un'aumentata glicemia è stata l'alterazione di laboratorio di grado 3 più frequentemente riportata (23,2% di pazienti) nello studio di fase III in pazienti con malattia di Cushing. L'aumento medio di HbA_{1c} era meno pronunciato nei pazienti con glicemia normale (n=62 in totale) all'inizio dello studio (5,29% e 5,22% al basale e 6,50% e 6,75% al mese 6 rispettivamente per i gruppi con dose 0,6 e 0,9 mg due volte al giorno) rispetto ai pazienti pre-diabetici (n=38 in totale; 5,77% e 5,71% al basale e 7,45% e 7,13% al mese 6) o ai pazienti diabetici (n=54 in totale; 6,50% e 6,42% al basale e 7,95% e 8,30% al mese 6). Comunemente i livelli medi di glicemia a digiuno aumentavano entro il primo mese di trattamento, una diminuzione e una stabilizzazione erano osservate nei mesi seguenti. I valori della glicemia a digiuno e dell'HbA_{1c} generalmente diminuiscono dopo i 28 giorni successivi all'interruzione del pasireotide ma rimangono al di sopra dei valori basali. Non sono disponibili dati di controlli a lungo termine. I pazienti con HbA_{1c} basale $\geq 7\%$ o che stavano assumendo farmaci antidiabetici prima della randomizzazione tendevano ad avere maggiori variazioni medie del glucosio nel plasma a digiuno e l'HbA_{1c} relativamente ad altri pazienti. Reazioni avverse di iperglicemia e diabete mellito hanno portato alla sospensione in 5 (3,1%) e 4 (2,5%) pazienti, rispettivamente. Sono stati riportati un caso di chetosi e un caso di chetoacidosi durante l'uso compassionevole con Signifor.

Si raccomanda il monitoraggio della glicemia nei pazienti trattati con Signifor (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Sono state riportate frequenti patologie gastrointestinali con Signifor. Queste reazioni sono state generalmente di basso grado, non hanno richiesto interventi e sono migliorate con la continuazione del trattamento.

Reazioni in sede di iniezione

Sono state riportate reazioni in sede di iniezione nel 13,6% dei pazienti arruolati nello studio di fase III nella malattia di Cushing. Reazioni in sede di iniezione sono state riportate anche in studi clinici in altre popolazioni. Le reazioni più frequentemente riportate sono state dolore localizzato, eritema, ematoma, emorragia e prurito. Queste reazioni si sono risolte spontaneamente e non hanno richiesto interventi.

Enzimi epatici

Transitori aumenti degli enzimi epatici sono stati riportati con l'uso degli analoghi della somatostatina e sono stati osservati anche in pazienti che hanno ricevuto pasireotide negli studi clinici. Gli aumenti sono stati in maggioranza asintomatici, di basso grado e reversibili durante la continuazione del trattamento. Sono stati osservati rari casi di aumenti concomitanti di ALT superiori a 3 x ULN e di bilirubina superiori a 2 x ULN. Tutti i casi di aumenti concomitanti sono stati identificati entro dieci giorni dall'inizio del trattamento con Signifor. I pazienti si sono ristabiliti senza conseguenze cliniche e i risultati dei test per la funzionalità epatica sono ritornati ai valori basali dopo l'interruzione del trattamento.

Si raccomanda il monitoraggio degli enzimi epatici prima e durante il trattamento con Signifor (vedere paragrafo 4.4) come clinicamente appropriato.

Enzimi pancreatici

Nei pazienti in trattamento con pasireotide negli studi clinici sono stati osservati aumenti asintomatici di lipasi e amilasi. Gli aumenti erano per la maggior parte di basso grado e reversibili durante la continuazione del trattamento. La pancreatite è una potenziale reazione avversa associata all'uso degli analoghi della somatostatina dovuta all'associazione tra colelitiasi e pancreatite acuta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono state utilizzate su volontari sani dosi fino a 2,1 mg due volte al giorno, con diarrea come reazione avversa molto frequente.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di iniziare un appropriato trattamento di supporto, come suggerito dalle condizioni cliniche del paziente, fino alla risoluzione dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni pituitari, ipotalamici ed analoghi, somatostatina ed analoghi, codice ATC: H01CB05

Meccanismo d'azione

Il pasireotide è un esapeptide ciclico, analogo della somatostatina iniettabile. Come gli ormoni peptidici naturali somatostatina-14 e somatostatina-28 (conosciuti anche come fattori inibitori del rilascio della somatotropina [SRIF]) ed altri analoghi della somatostatina, il pasireotide esercita la sua attività farmacologica legandosi ai recettori della somatostatina. Sono conosciuti cinque sottotipi del recettore umano per la somatostatina: hsst1, 2, 3, 4 e 5. Questi sottotipi del recettore, in condizioni fisiologiche normali, sono espressi in diversi tessuti. Gli analoghi della somatostatina si legano ai recettori hsst con diversi gradi di affinità (vedere Tabella 2). Il pasireotide si lega con alta affinità a quattro dei cinque hsts.

Tabella 2 Affinità di legame di somatostatina (SRIF-14), pasireotide, octreotide e lanreotide per i cinque sottotipi del recettore umano per la somatostatina (hsst1-5)

Composto	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatina (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasireotide	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1.000	0,16±0,01
Octreotide	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1.000	6,3±1,0
Lanreotide	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

I risultati sono la media±SEM dei valori IC₅₀ espressi come nmol/l.

Effetti farmacodinamici

I recettori della somatostatina sono espressi in molti tessuti, specialmente nei tumori neuroendocrini in cui gli ormoni sono secreti in eccesso, incluso l'ACTH nella malattia di Cushing.

Studi *in vitro* hanno mostrato che le cellule dei tumori corticotropi dei pazienti con malattia di Cushing hanno un'alta espressione di hsst5 mentre gli altri sottotipi del recettore non sono espressi o sono espressi a livelli più bassi. Il pasireotide si lega ed attiva quattro dei cinque hsts, specialmente l'hsst5, negli adenomi corticotropi con produzione di ACTH, con conseguente inibizione della secrezione di ACTH.

Efficacia e sicurezza clinica

Uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato è stato condotto per valutare la sicurezza e l'efficacia di dosi differenti di Signifor nel corso di un periodo di trattamento di dodici mesi in pazienti con malattia di Cushing con malattia persistente o ricorrente o pazienti *de novo* per i quali non era indicata o che avevano rifiutato la chirurgia.

Lo studio ha arruolato 162 pazienti con UFC basale $>1,5 \times \text{ULN}$ che sono stati randomizzati in rapporto 1:1 per ricevere ognuno una somministrazione sottocutanea di 0,6 mg o 0,9 mg di Signifor due volte al giorno. Dopo tre mesi di trattamento, i pazienti con UFC medio nelle 24 ore $\leq 2 \times \text{ULN}$ e inferiore o pari al valore basale hanno continuato il trattamento in cieco alla dose randomizzata fino al mese 6. I pazienti che non hanno soddisfatto questi criteri sono passati al trattamento in aperto e la dose è stata aumentata di 0,3 mg due volte al giorno. Dopo i 6 mesi iniziali nello studio, i pazienti sono entrati in un ulteriore periodo di trattamento in aperto di 6 mesi. Se la risposta non era stata raggiunta dopo 6 mesi o se la risposta non era stata mantenuta durante il periodo di trattamento in aperto, la dose poteva essere aumentata di 0,3 mg due volte al giorno. La dose poteva essere ridotta con decrementi di 0,3 mg due volte al giorno in qualsiasi momento dello studio in caso di non tollerabilità.

L'end-point primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale di pazienti in ogni braccio che aveva raggiunto la normalizzazione dei livelli medi di UFC nelle 24 ore ($\text{UFC} \leq \text{ULN}$) dopo 6 mesi di trattamento e che non aveva avuto un aumento della dose (relativamente alla dose randomizzata) durante questo periodo. Gli end-points secondari includevano, tra gli altri, le variazioni dal basale nel: UFC nelle 24 ore, ACTH plasmatico, livelli di cortisolo sierici, e segni clinici e sintomi della malattia di Cushing. Tutte le analisi sono state condotte in base ai gruppi di dose randomizzati.

I dati demografici basali erano ben bilanciati tra i due gruppi di dose randomizzati ed erano coerenti con l'epidemiologia della malattia. L'età media dei pazienti era approssimativamente di 40 anni e la maggioranza dei pazienti (77,8%) erano donne. La maggior parte dei pazienti (83,3%) presentava malattia di Cushing persistente o ricorrente e pochi pazienti ($\leq 5\%$) in entrambi i gruppi di trattamento avevano ricevuto una precedente irradiazione dell'ipofisi.

Le caratteristiche di base erano bilanciate tra i due gruppi di dose randomizzati, fatta eccezione per le marcate differenze nel valore medio di UFC basale nelle 24-ore (1156 nmol/24 h per il gruppo 0,6 mg due volte al giorno e 782 nmol/24 h per il gruppo 0,9 mg due volte al giorno; range di normalità 30-145 nmol/24 h).

Risultati

Al mese 6, la normalizzazione dei livelli medi di UFC è stata osservata nel 14,6% (95% CI 7,0-22,3) e nel 26,3% (95% CI 16,6-35,9) dei pazienti randomizzati con pasireotide 0,6 mg e 0,9 mg due volte al giorno rispettivamente. Lo studio ha raggiunto l'obiettivo primario di efficacia per il gruppo trattato con 0,9 mg due volte al giorno dal momento che il limite inferiore del CI 95% è superiore al limite prestabilito del 15%. La risposta nel braccio con dose 0,9 mg sembrava essere più alta per i pazienti con un più basso UFC medio al basale. La percentuale di responder al mese 12 era paragonabile al mese 6, con il 13,4% ed il 25,0% di responder nel gruppo 0,6 mg e 0,9 mg due volte al giorno rispettivamente.

È stata condotta un'analisi di efficacia supportiva nella quale i pazienti sono stati ulteriormente classificati in 3 categorie di risposta, indipendentemente dalla titolazione della dose al mese 3: controllati completamente ($\text{UFC} \leq 1,0 \times \text{ULN}$), controllati parzialmente ($\text{UFC} > 1,0 \times \text{ULN}$ ma con una riduzione $\geq 50\%$ dell'UFC rispetto al basale) o non controllati (riduzione dell'UFC $< 50\%$). La proporzione totale dei pazienti con controllo parziale o totale dell'UFC media al mese 6 era del 34% e 41% dei pazienti randomizzati a ricevere la dose di 0,6 mg e 0,9 mg, rispettivamente. I pazienti che non erano controllati sia al mese 1 sia al mese 2 avevano un'elevata probabilità (90%) di rimanere non controllati al mese 6 e 12.

In entrambi i gruppi di dose, Signifor ha portato ad una diminuzione dell'UFC medio dopo 1 mese di trattamento che si è mantenuta nel tempo.

Diminuzioni sono state dimostrate anche dalla percentuale complessiva di variazioni medie e mediane dei livelli di UFC al mese 6 e 12 rispetto ai valori basali (vedere Tabella 3). Riduzioni dei livelli di ACTH nel plasma erano anche osservate in ogni momento per ogni gruppo di dose.

Tabella 3 Percentuale di variazioni dei livelli medi e mediani di UFC gruppo di dose randomizzato al mese 6 ed al mese 12 confrontati con i valori al basale

		Pasireotide 0,6 mg due volte al giorno Variazione % (n)	Pasireotide 0,9 mg due volte al giorno Variazione % (n)
Variazione media dell'UFC (% rispetto al basale)	Mese 6	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	Mese 12	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Variazione mediana dell'UFC (% rispetto al basale)	Mese 6	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	Mese 12	-67,6 (37)	-62,4 (35)

* Include un paziente con risultati significativamente fuori range che ha avuto una variazione percentuale dal basale di +542,2%.

Diminuzioni della pressione arteriosa sistolica e diastolica da seduti, dell'indice di massa corporea (BMI) e del colesterolo totale sono stati osservate in entrambi i gruppi di dose al mese 6. Complessivamente le riduzioni di questi parametri sono state osservate nei pazienti con il controllo completo e parziale dell'UFC medio ma tendevano ad essere maggiori nei pazienti con UFC normalizzato. Tendenze simili sono state osservate al mese 12.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Signifor in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la malattia di Cushing di origine ipofisaria, ipersecrezione di ACTH ipofisario e ipercorticosurrenalismo causato dall'ipofisi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In volontari sani, il pasireotide è rapidamente assorbito e la concentrazione di picco nel plasma è raggiunta entro 0,25-0,5 h. La C_{max} e l'AUC sono approssimativamente proporzionali alla dose dopo la somministrazione di dosi singole e multiple.

Non sono stati condotti studi per valutare la biodisponibilità di pasireotide nell'uomo.

Distribuzione

In volontari sani, il pasireotide è largamente distribuito con un ampio volume apparente di distribuzione ($V_z/F > 100$ litri). La distribuzione tra cellule del sangue e plasma è indipendente dalla concentrazione e dimostra che il pasireotide è primariamente localizzato nel plasma (91%). Il legame alle proteine plasmatiche è moderato (88%) e indipendente dalla concentrazione.

Sulla base dei dati *in vitro* il pasireotide sembra essere un substrato per il trasportatore di efflusso P-gp (P-glycoprotein). Sulla base dei dati *in vitro* il pasireotide non è un substrato della pompa di efflusso BCRP (breast cancer resistance protein), né dei trasportatori di efflusso OCT1 (organic cation transporter 1), OATP (organic anion-transporting polypeptide) 1B1, 1B3 o 2B1. A dosi

terapeutiche il pasireotide inoltre non è un inibitore di UGT1A1, OATP, 1B1 o 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 e BSEP.

Biotrasformazione

Il pasireotide è metabolicamente molto stabile e dati *in vitro* mostrano che il pasireotide non è un substrato, inibitore o induttore di qualsiasi principale enzima del CYP450. Nei volontari sani, il pasireotide si è distribuito soprattutto nel plasma, nelle urine e nelle feci, in forma non modificata.

Eliminazione

Il pasireotide è eliminato principalmente per via epatica (escrezione biliare), con un minimo contributo della via renale. In uno studio ADME sull'uomo il 55,9±6,63% della dose radioattiva è stato recuperato nei primi 10 giorni dopo la somministrazione, il 48,3±8,16% della radioattività nelle feci e il 7,63±2,03% nelle urine.

Il pasireotide dimostra una bassa clearance (CL/F ~7,6 litri/h per i volontari sani e ~3,8 litri/h per i pazienti con malattia di Cushing). Sulla base dei tassi di accumulo dell'AUC, l'emivita ($t_{1/2,eff}$) effettiva calcolata nei volontari sani era approssimativamente di 12 ore.

Linearità e tempo di dipendenza

Nei pazienti con malattia di Cushing, il pasireotide dimostra una farmacocinetica lineare e tempo-indipendente nel range di dose da 0,3 mg a 1,2 mg due volte al giorno. L'analisi della farmacocinetica di popolazione suggerisce che sulla base della C_{max} e AUC, il 90% dello stato stazionario nei pazienti con malattia di Cushing si raggiunge dopo circa 1,5, e 15 giorni, rispettivamente.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi nei pazienti pediatrici.

Compromissione renale

La clearance renale ha un ruolo minore nell'eliminazione del pasireotide nell'uomo. In uno studio clinico con la somministrazione di 900 µg di pasireotide in una singola dose sottocute, in pazienti con compromissione renale, una compromissione di grado lieve, moderato o grave o una patologia renale allo stadio terminale (ESRD) non si è avuto un impatto significativo sull'esposizione totale plasmatica di pasireotide. L'esposizione plasmatica di pasireotide libero ($AUC_{inf,u}$) è aumentata nei soggetti con compromissione renale (lieve: 33%; moderata: 25%, grave: 99%, ESRD: 143%) rispetto ai soggetti di controllo.

Compromissione epatica

In uno studio clinico in pazienti con compromissione epatica (Child-Pugh A, B e C), sono state riscontrate differenze statisticamente significative in soggetti con compromissione epatica moderata e grave (Child-Pugh B e C). In soggetti con compromissione epatica moderata e grave, l' AUC_{inf} era aumentato del 60% e del 79%, la C_{max} era aumentata del 67% e del 69%, e la CL/F era diminuita del 37% e del 44%, rispettivamente.

Anziani (≥65 anni)

L'età ha mostrato una covariata nelle analisi farmacocinetiche di popolazione nei pazienti con malattia di Cushing. Sono stati osservati una diminuzione della clearance corporea totale ed una maggiore esposizione farmacocinetica con l'aumentare dell'età. Negli studi su un range di età tra 18-73 anni, l'area sotto la curva a regime per un intervallo di somministrazione di 12 ore (AUC_{ss}) si prevede in un range da 86% a 111% del valore tipico di un paziente di 41 anni. Questa variazione è moderata e considerata di scarsa rilevanza in considerazione dell'ampio intervallo di età in cui l'effetto è stato osservato.

I dati dai pazienti con malattia di Cushing con età superiore a 65 anni sono limitati e non suggeriscono differenze clinicamente significative nella sicurezza e nell'efficacia rispetto ai pazienti più giovani.

Demografia

L'analisi farmacocinetica di popolazione di Signifor suggerisce che la razza ed il sesso non influenzano i parametri farmacocinetici.

Il peso corporeo ha mostrato una covarianza nell'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti con malattia di Cushing. Per un intervallo di 60-100 kg la riduzione dell' AUC_{ss} con un aumento del peso si prevede essere di circa il 27%, ed è quindi considerata di lieve entità e di scarsa rilevanza clinica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici di sicurezza non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. La maggior parte dei risultati osservati in studi di tossicità ripetuta erano reversibili ed attribuibili alla farmacologia del pasireotide. In studi non-clinici sono stati osservati effetti solo ad esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto alla massima esposizione nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza clinica.

Il pasireotide non è risultato essere genotossico dai test *in vitro* e *in vivo*.

Studi di carcinogenicità condotti su ratti e topi transgenici non hanno identificato nessun potenziale carcinogenico.

Il pasireotide non ha influenzato la fertilità in ratti maschi, ma, come previsto dalla farmacologia del pasireotide, le femmine hanno presentato cicli anormali o aciclicità, e numero ridotto di corpi lutei e siti di impianto. È stata notata tossicità embrionale nei ratti e nei conigli a dosi che causano tossicità materna ma non è stato rilevato un potenziale teratogeno. In studi pre- e postnatali nei ratti, il pasireotide non ha avuto effetti sul travaglio e il parto, ma ha causato un lieve ritardo nel progressivo distacco del padiglione auricolare ed una riduzione del peso corporeo della prole.

I dati di tossicità sugli animali disponibili hanno mostrato escrezione di pasireotide nel latte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Acido tartarico
Idrossido di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una fiala di vetro di tipo I con punto di rottura facilitato, incolore, contenente 1 ml di soluzione.

Ogni fiala è confezionata in una vaschetta di cartone contenuta in una scatola esterna.

Le confezioni contengono 6 fiale o confezioni multiple contenenti 18 (3 x 6), 30 (5 x 6) o 60 (10 x 6) fiale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Signifor soluzione iniettabile deve essere libero da particelle visibili, trasparente ed incolore. Non usare Signifor se la soluzione non è limpida o contiene particelle.

Per informazioni sulle istruzioni per l'uso, si prega di vedere alla fine del foglio illustrativo "Come iniettare Signifor".

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Signifor 0,3 mg soluzione iniettabile
EU/1/12/753/001-004

Signifor 0,6 mg soluzione iniettabile
EU/1/12/753/005-008

Signifor 0,9 mg soluzione iniettabile
EU/1/12/753/009-0012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 aprile 2012

Data del rinnovo più recente: 18 novembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Signifor 10 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile
Signifor 20 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile
Signifor 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile
Signifor 40 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile
Signifor 60 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Signifor 10 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile

Un flaconcino contiene 10 mg di pasireotide (come pasireotide pamoato).

Signifor 20 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile

Un flaconcino contiene 20 mg di pasireotide (come pasireotide pamoato).

Signifor 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile

Un flaconcino contiene 30 mg di pasireotide (come pasireotide pamoato).

Signifor 40 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile

Un flaconcino contiene 40 mg di pasireotide (come pasireotide pamoato).

Signifor 60 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile

Un flaconcino contiene 60 mg di pasireotide (come pasireotide pamoato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile).

Polvere: polvere da leggermente giallastra a giallastra.

Solvente: soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla o leggermente marrone.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti con acromegalia per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o non è stato risolutivo e che non sono adeguatamente controllati con il trattamento con un altro analogo della somatostatina.

Trattamento di pazienti adulti con malattia di Cushing per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace.

La concentrazione di 60 mg deve essere usata solo per il trattamento dell'acromegalia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Acromegalia

La dose iniziale raccomandata per il trattamento dell'acromegalia è di 40 mg di pasireotide ogni 4 settimane.

La dose può essere aumentata fino a un massimo di 60 mg per i pazienti nei quali i livelli dell'ormone della crescita (GH) e/o del fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) non sono completamente controllati dopo 3 mesi di trattamento con Signifor alla dose di 40 mg.

La gestione di sospette reazioni avverse o di una risposta eccessiva al trattamento (IGF-1 < limite inferiore di normalità) può richiedere una temporanea riduzione della dose di Signifor. La dose può essere ridotta temporaneamente o permanentemente.

Malattia di Cushing

La dose iniziale raccomandata per il trattamento della malattia di Cushing è di 10 mg di pasireotide mediante iniezione intramuscolare profonda ogni 4 settimane.

Il paziente deve essere valutato per il beneficio clinico dopo il primo mese di trattamento e periodicamente in seguito. La dose può essere titolata ogni 2-4 mesi in base alla risposta e alla tollerabilità. La dose massima di Signifor nella malattia di Cushing è di 40 mg ogni 4 settimane. Se non si osserva un beneficio clinico, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

La gestione di sospette reazioni avverse o di una risposta eccessiva al trattamento (livelli di cortisolo < limite inferiore di normalità) può richiedere una riduzione della dose, un'interruzione o una sospensione di Signifor.

Passaggio dalla formulazione sottocutanea a quella intramuscolare per la malattia di Cushing

Non sono disponibili dati clinici sul passaggio dalla formulazione di pasireotide sottocutanea a quella intramuscolare. Se si dovesse rendere necessario il passaggio, la dose iniziale raccomandata per il trattamento della malattia di Cushing è di 10 mg di pasireotide per iniezione intramuscolare profonda ogni 4 settimane. Il paziente deve essere monitorato per la risposta e la tollerabilità e possono essere necessari ulteriori aggiustamenti della dose.

Dose omessa

Se una dose di Signifor viene omessa, l'iniezione omessa deve essere somministrata il prima possibile. La dose successiva deve quindi essere pianificata 4 settimane dopo l'iniezione, in modo da ripristinare il normale schema di una dose ogni 4 settimane.

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)

I dati riguardo l'uso di Signifor nei pazienti di età superiore ai 65 anni sono limitati, ma non ci sono evidenze che suggeriscano che in questi pazienti sia necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A).

Acromegalia: la dose iniziale raccomandata per i pazienti con acromegalia con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) è di 20 mg ogni 4 settimane e la dose massima raccomandata per questi pazienti è di 40 mg ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.2).

Malattia di Cushing: la dose iniziale raccomandata per i pazienti con malattia di Cushing con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) è di 10 mg ogni 4 settimane e la dose massima raccomandata per questi pazienti è di 20 mg ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.2).

Signifor non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica severa (Child Pugh C) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Signifor nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Signifor deve essere somministrato con un'iniezione intramuscolare profonda da un operatore sanitario esperto. La sospensione di Signifor deve essere preparata immediatamente prima della somministrazione.

La sede per le iniezioni intramuscolari ripetute deve essere alternata tra il gluteo sinistro e quello destro.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Compromissione epatica severa (Child Pugh C).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Metabolismo del glucosio

Sono state frequentemente riportate alterazioni nei livelli di glucosio nel sangue nei volontari sani ed in pazienti trattati con pasireotide. Iperglicemia e, meno frequentemente, ipoglicemia, sono state osservate in soggetti che hanno partecipato a studi clinici con pasireotide (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti che hanno manifestato iperglicemia, questa è risultata generalmente rispondente alla terapia anti diabetica. Le riduzioni di dose o la sospensione del trattamento con pasireotide dovuta all'iperglicemia sono state non frequenti negli studi clinici con pasireotide.

L'insorgenza di iperglicemia sembra essere correlata alla diminuzione nella secrezione di insulina e delle incretine (ad esempio glucagon-like peptide-1 [GLP-1] e del glucose-dependent insulinotropic polypeptide [GIP]).

Lo stato glicemico (glicemia a digiuno/emoglobina A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) deve essere valutato prima di iniziare il trattamento con pasireotide. Il monitoraggio del FPG/HbA_{1c} durante il trattamento deve seguire le linee guida correnti. L'auto monitoraggio della glicemia e/o le valutazioni del FPG devono

essere effettuati settimanalmente per i primi tre mesi ed in seguito periodicamente, in modo clinicamente appropriato, così come dopo ogni aumento della dose nel corso delle prime quattro o sei settimane. Inoltre, deve essere effettuato il monitoraggio di FPG 4 settimane dopo la fine del trattamento e dell'HbA_{1c} 3 mesi dopo la fine del trattamento.

Se si sviluppa iperglicemia in un paziente in trattamento con Signifor, è raccomandato l'inizio o l'aggiustamento del trattamento antidiabetico, seguendo le linee guida stabilite per la gestione dell'iperglicemia. Se non si riesce a controllare l'iperglicemia malgrado un'appropriata gestione medica, la dose di Signifor deve essere ridotta o il trattamento con Signifor deve essere interrotto (vedere anche paragrafo 4.5).

I pazienti con scarso controllo glicemico (come definito da valori di HbA_{1c} >8% durante la terapia antidiabetica) sono a maggior rischio di sviluppare una iperglicemia severa e complicanze associate (ad esempio chetoacidosi). In pazienti con scarso controllo glicemico, devono essere intensificati il monitoraggio e la gestione del diabete prima dell'inizio e durante la terapia con pasireotide.

Test epatici

In pazienti trattati con pasireotide sono stati comunemente osservati aumenti lievi e transitori delle aminotransferasi. Sono stati osservati anche rari casi di concomitanti aumenti dell'ALT (alanina aminotransferasi) superiori a 3 x ULN e di bilirubina superiori a 2 x ULN (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda il monitoraggio della funzionalità epatica prima del trattamento con pasireotide per uso intramuscolare e dopo le prime due o tre settimane, quindi mensilmente per tre mesi di trattamento. Successivamente la funzionalità epatica deve essere monitorata come clinicamente indicato.

I pazienti che manifestano aumenti dei livelli di transaminasi devono essere monitorati frequentemente fino a che i valori non siano ritornati ai livelli pre-trattamento. La terapia con pasireotide deve essere interrotta se il paziente manifesta ittero o altri segni che suggeriscono una disfunzione epatica clinicamente significativa, nel caso di un aumento sostenuto di AST (aspartato aminotransferasi) o di ALT di 5 x ULN o superiore, o se un aumento di ALT o AST superiore a 3 x ULN si verifica in concomitanza con un aumento della bilirubina superiore a 2 x ULN. Dopo l'interruzione del trattamento con pasireotide, i pazienti devono essere monitorati fino alla risoluzione. Il trattamento non deve essere ripristinato se si sospetta che le anomalie della funzione epatica siano correlate al pasireotide.

Eventi cardiovascolari correlati

Con l'uso di pasireotide è stata riportata bradicardia (vedere paragrafo 4.8). È raccomandato un attento monitoraggio nei pazienti con disturbi cardiaci e/o con fattori di rischio per la bradicardia, come una bradicardia pregressa clinicamente significativa o infarto miocardico acuto, grave blocco cardiaco, insufficienza cardiaca congestizia (Classe NYHA III o IV), angina instabile, tachicardia ventricolare prolungata, fibrillazione ventricolare. Può essere necessario un aggiustamento della dose di medicinali come beta bloccanti, calcio-antagonisti o medicinali usati per il controllo dell'equilibrio elettrolitico (vedere anche paragrafo 4.5).

In due studi dedicati su volontari sani effettuati con la formulazione per uso sottocutaneo, pasireotide ha mostrato di prolungare l'intervallo QT dell'ECG. Il significato clinico di questo prolungamento non è noto. Gli studi clinici di fase III in pazienti con acromegalia non hanno identificato differenze clinicamente significative negli eventi di prolungamento del QT tra pasireotide per uso intramuscolare e gli analoghi della somatostatina che sono stati testati come controllo attivo. Tutti gli eventi avversi correlati al QT sono stati transitori e si sono risolti senza intervento terapeutico.

Non sono stati osservati episodi di torsione di punta in nessuno studio clinico con pasireotide.

Pasireotide deve essere usato con cautela e il rapporto beneficio/rischio attentamente valutato nei pazienti che sono a rischio significativo di sviluppare un prolungamento del QT, come quelli:

- con sindrome congenita del QT lungo.
- con disturbi cardiaci non controllati o significativi, incluso recente infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia, angina instabile o bradicardia clinicamente significativa.
- che assumono medicinali antiaritmici o altre sostanze note per causare un prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.5).
- con ipopotassiemia e/o ipomagnesemia.

Si raccomanda di eseguire un ECG di riferimento prima di iniziare la terapia con Signifor. È consigliabile il monitoraggio dell'effetto sull'intervallo QTc 21 giorni dopo l'inizio del trattamento e successivamente come clinicamente indicato. L'ipopotassiemia e l'ipomagnesemia devono essere corrette prima della somministrazione di Signifor e devono essere monitorate periodicamente durante la terapia.

Ipercortisolismo

La soppressione della secrezione di ACTH (ormone adrenocorticotropo) può provocare ipocortisolismo nei pazienti trattati con Signifor. È necessario quindi monitorare ed istruire i pazienti sui segni e sui sintomi associati all'ipocortisolismo (ad esempio debolezza, affaticamento, anoressia, nausea, vomito, ipotensione, iperpotassiemia, iponatremia, ipoglicemia). Nei casi documentati di ipocortisolismo, può essere necessaria una terapia sostitutiva con steroidi esogeni (glucocorticoidi) e/o una riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Signifor. Le riduzioni rapide dei livelli di cortisolo possono essere associate a diminuzione del numero dei globuli bianchi.

Colecisti ed eventi correlati

La colelitiasi è una reazione avversa nota associata all'uso degli analoghi della somatostatina ed è stata frequentemente riportata negli studi clinici con pasireotide (vedere paragrafo 4.8). È raccomandata pertanto un'indagine ecografica della cistifellea prima e durante la terapia con Signifor ad intervalli da 6 a 12 mesi. La presenza di calcoli biliari nei pazienti trattati con Signifor è in gran parte asintomatica; i calcoli sintomatici devono essere gestiti in base alla pratica clinica.

Ormoni pituitari

Poiché l'azione farmacologica di pasireotide imita quella della somatostatina, non si può escludere l'inibizione di ormoni ipofisari diversi dal GH e/o IGF-1 in pazienti con acromegalia e ACTH/cortisolo in pazienti con malattia di Cushing. Il monitoraggio delle funzioni ipofisarie (ad esempio TSH/T₄ libero) prima e periodicamente durante la terapia con Signifor deve essere considerato in modo clinicamente appropriato.

Effetti sulla fertilità femminile

I benefici terapeutici della riduzione dei livelli di ormone della crescita (GH), la normalizzazione della concentrazione del fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) in pazienti di sesso femminile affette da acromegalia e della riduzione o normalizzazione dei livelli di cortisolo sierico in pazienti di sesso femminile con malattia di Cushing potrebbero potenzialmente ripristinare la fertilità. Le pazienti in età fertile devono essere informate di usare, se necessario, un'adeguata contraccezione durante il trattamento con Signifor (vedere paragrafo 4.6).

Anomalie della coagulazione

I pazienti con significativi incrementi dei valori del tempo di protrombina (PT) e tempo di tromboplastina parziale (PTT) o pazienti che hanno ricevuto anticoagulanti derivati della cumarina o dell'eparina sono stati esclusi dagli studi clinici con pasireotide in quanto la sicurezza della combinazione con questi anticoagulanti non è stata stabilita. Se non può essere evitato l'uso concomitante di anticoagulanti derivati della cumarina o dell'eparina con Signifor per uso intramuscolare, i pazienti devono essere monitorati regolarmente per le alterazioni nei loro parametri di coagulazione (PT e PTT) e la dose di anticoagulante deve essere aggiustata di conseguenza.

Compromissione renale

A causa dell'aumento di esposizione al medicinale libero, Signifor deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale grave o patologia renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche attese con effetti su pasireotide

L'influenza del verapamil inibitore P-gp sulla farmacocinetica del pasireotide somministrato per iniezione sottocutanea è stata valutata in uno studio di interazione farmaco-farmaco su volontari sani. Non sono state osservate variazioni nella farmacocinetica del pasireotide (tasso o grado di esposizione).

Interazioni farmacocinetiche attese con effetti su altri medicinali

Il pasireotide può diminuire la biodisponibilità relativa della ciclosporina. La co-somministrazione di pasireotide e ciclosporina può richiedere un aggiustamento della dose di ciclosporina per mantenere i livelli terapeutici.

Interazioni farmacodinamiche attese

Medicinali che prolungano l'intervallo QT

Il pasireotide deve essere usato con cautela nei pazienti che stanno assumendo in concomitanza medicinali che prolungano l'intervallo QT, come antiaritmici di classe Ia (ad esempio chinidina, procainamide, disopiramide), antiaritmici di classe III (ad esempio amiodarone, dronedarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), alcuni antibatterici (eritromicina endovena, pentamidina iniettabile, claritromicina, moxifloxacina), alcuni antipsicotici (ad esempio clorpromazina, tioridazina, flufenazina, pimozide, aloperidolo, tiapride, amisulpride, sertindolo, metadone), alcuni antistaminici (ad esempio terfenadina, astemizolo, mizolastina), antimalarici (ad esempio cloroquina, alofantrina, lumefantrina), alcuni antifungini (chetoconazolo, eccetto nello shampoo) (vedere anche paragrafo 4.4).

Medicinali per la bradicardia

Il monitoraggio clinico della frequenza cardiaca, in particolare all'inizio del trattamento, è raccomandato nei pazienti che ricevono in concomitanza con pasireotide medicinali per la bradicardia, come beta-bloccanti (ad esempio metoprololo, carteololo, propanololo, sotalolo), inibitori dell'acetilcolinesterasi (ad esempio rivastigmina, fisostigmina), alcuni calcio-antagonisti (ad esempio verapamil, diltiazem, bepridil), alcuni antiaritmici (vedere anche paragrafo 4.4).

Insulina e medicinali antidiabetici

Può essere richiesto un aggiustamento della dose (diminuzione o incremento) di insulina e dei medicinali antidiabetici (ad esempio metformina, liraglutide, vildagliptin, nateglinide) quando sono somministrati in concomitanza con pasireotide (vedere anche paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi è una limitata quantità di dati relativi all'uso di pasireotide in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali in cui il pasireotide è stato somministrato per via sottocutanea hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pasireotide non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Non è noto se pasireotide sia escreto nel latte materno. I dati disponibili sui ratti nei quali il pasireotide è stato somministrato per via sottocutanea hanno mostrato l'escrezione di pasireotide nel latte (vedere paragrafo 5.3). L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Signifor.

Fertilità

Studi nei ratti nei quali il pasireotide è stato somministrato per via sottocutanea hanno mostrato effetti sui parametri di riproduzione femminile (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di questi effetti nell'uomo non è nota.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Signifor può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti dovrebbero essere avvisati di usare cautela nella guida o nell'uso di macchinari se manifestano affaticamento, capogiri o mal di testa durante il trattamento con Signifor.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di pasireotide per uso intramuscolare è coerente con la classe degli analoghi della somatostatina, ad eccezione dell'elevato grado e frequenza di iperglicemia osservati con pasireotide per uso intramuscolare. Il profilo di sicurezza di pasireotide per uso intramuscolare è stato in gran parte simile per le indicazioni acromegalia e malattia di Cushing.

Acromegalia

Nell'acromegalia, la valutazione della sicurezza è stata basata su 491 pazienti affetti da acromegalia che hanno ricevuto pasireotide (419 pazienti hanno ricevuto pasireotide per uso intramuscolare e 72 per uso sottocutaneo) in studi di fase I, II e III. Le più comuni reazioni avverse (incidenza $\geq 1/10$) dai dati di sicurezza raccolti dagli studi di fase III C2305 e C2402 sono state (in ordine decrescente): diarrea (più comune nello studio C2305), colelitiasi, iperglicemia (più comune nello studio C2402) e diabete mellito. Reazioni avverse di grado 3 e 4 secondo il Common Toxicity Criteria (CTC) sono state per lo più correlate all'iperglicemia.

Malattia di Cushing

Nella malattia di Cushing, la valutazione della sicurezza della formulazione intramuscolare è stata basata su 150 pazienti che hanno ricevuto pasireotide nello studio di fase III G2304 (durata mediana dell'esposizione: 57 settimane). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1: 1 a ricevere dosi iniziali di 10 mg o 30 mg di pasireotide, con possibilità di titolare fino a una dose massima di 40 mg ogni 28 giorni. Le reazioni avverse più comuni (incidenza $\geq 1/10$) nello studio di fase III G2304 sono state iperglicemia, diarrea, colelitiasi e diabete mellito. La frequenza e la gravità delle reazioni avverse tendevano ad essere più elevate con la dose iniziale più alta (30 mg), ma questo non è stato coerente per tutte le reazioni avverse.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse nella Tabella 1 includono gli eventi riportati negli studi registrativi con la formulazione intramuscolare nei pazienti con acromegalia e con malattia di Cushing. Le reazioni avverse sono elencate in accordo con la classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA. All'interno di ciascuna classe di sistema ed organo, le reazioni avverse sono riportate per ordine di frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono state definite come segue: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabella 1 Reazioni avverse per termine preferito con pasireotide per uso intramuscolare

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	
Patologie endocrine		Insufficienza surrenalica*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia, diabete mellito	Diabete mellito di tipo 2, alterata tolleranza al glucosio, diminuzione dell'appetito	

Patologie del sistema nervoso		Mal di testa, capogiri	
Patologie cardiache		Bradycardia sinusale*, prolungamento dell'intervallo QT	
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea, dolore addominale*	Distensione addominale, vomito	
Patologie epatobiliari	Colelitiasi	Colecistite*, colestasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia, prurito	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza*	Reazioni in sede di iniezione*	
Esami diagnostici		Aumento dell'emoglobina glicosilata, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento della glicemia, incremento della creatina fosfochinasi ematica, aumento della lipasi	Aumento dell'amilasi, tempo di protrombina prolungato
* Termini raggruppati: l'insufficienza surrenalica include insufficienza surrenalica e diminuzione del cortisolo. La bradicardia sinusale include bradicardia e bradicardia sinusale. Il dolore addominale include dolore addominale e dolore addominale superiore. Le reazioni in sede di iniezione includono dolore in sede di iniezione, noduli in sede di iniezione, fastidio in sede di iniezione, lividi in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, ipersensibilità in sede di iniezione e gonfiore in sede di iniezione. La colecistite include colecistite acuta e colecistite cronica. La stanchezza include l'affaticamento e l'astenia.			

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi del metabolismo del glucosio

Acromegalia

Nei pazienti con acromegalia le alterazioni di laboratorio di grado 3/4 più frequentemente riportate nei due studi di fase III sono stati i livelli elevati di glucosio a digiuno. Nello studio C2305 sono stati riportati elevati livelli di glucosio a digiuno di grado 3 nel 9,7% e 0,6% e di grado 4 nello 0,6% e 0% dei pazienti con acromegalia trattati rispettivamente con pasireotide per uso intramuscolare e octreotide per uso intramuscolare. Nello studio C2402 sono stati riportati elevati livelli di glucosio a digiuno nel 14,3% e nel 17,7% dei pazienti trattati rispettivamente con pasireotide 40 mg e 60 mg per uso intramuscolare, ed in nessun paziente del gruppo di controllo attivo. In seguito ad un aumento della dose di pasireotide a 60 mg in pazienti non sottoposti precedentemente a trattamento medico sono stati riportati due casi di emergenza correlata ad iperglicemia (chetoacidosi diabetica e coma diabetico iperglicemico); rispettivamente uno in un paziente con iperglicemia non trattata e HbA_{1c} >8% prima dell'inizio della terapia con pasireotide e l'altro in un paziente con iperglicemia non trattata e glicemia a digiuno di 359 mg/dl. In entrambi gli studi, i livelli medi di FPG e HbA_{1c} raggiungevano il picco entro i primi tre mesi di trattamento con pasireotide per uso intramuscolare. In

pazienti non sottoposti precedentemente a trattamento medico (studio C2305), l'aumento medio assoluto di FPG e HbA_{1c} è stato simile nella maggior parte dei tempi di rilevazione per tutti i pazienti trattati con pasireotide per uso intramuscolare indipendentemente dai valori basali.

Il grado e la frequenza di iperglicemia osservati nei due studi registrativi nei pazienti con acromegalia erano più elevati con Signifor per uso intramuscolare rispetto al controllo attivo (octreotide per uso intramuscolare o lanreotide per iniezione sottocutanea profonda). In un'analisi aggregata dei due studi registrativi, l'incidenza complessiva di reazioni avverse correlate all'iperglicemia era il 58,6% (tutti i gradi) e il 9,9% (CTC Gradi 3 e 4) per Signifor per uso intramuscolare contro il 18,0% (tutti i gradi) e l'1,1% (CTC Gradi 3 e 4) per il controllo attivo. Nello studio registrativo con i pazienti non controllati in modo adeguato con un altro analogo della somatostatina, la percentuale di pazienti non precedentemente trattati con agenti anti-diabetici che ha richiesto l'inizio della terapia anti-diabetica durante lo studio è stata di 17,5% e 16,1% nei bracci Signifor 40 mg e 60 mg rispetto a 1,5% nel braccio di controllo attivo. Nello studio registrativo con pazienti che non avevano ricevuto un trattamento medico precedente, la percentuale di pazienti che ha richiesto l'inizio della terapia anti-diabetica durante lo studio è stata del 36% nel braccio Signifor rispetto al 4,4% nel braccio di controllo attivo.

Malattia di Cushing

Nei pazienti con malattia di Cushing, le alterazioni di laboratorio CTC di Grado 3 più frequentemente riportate (14,7% dei pazienti) nello studio di fase III G2304, sono stati i livelli elevati di FPG, senza alcun caso di Grado 4 riportato. Gli aumenti medi di HbA_{1c} erano meno evidenti nei pazienti con glicemia normale al momento dell'entrata nello studio rispetto ai pazienti pre-diabetici o ai pazienti diabetici. I livelli medi di FPG sono aumentati comunemente nel primo mese del trattamento con diminuzioni e stabilizzazione osservate nei mesi successivi. Gli incrementi di FPG e HbA_{1c} sono stati dose dipendenti e i valori sono generalmente diminuiti dopo l'interruzione del trattamento con pasireotide per uso intramuscolare ma sono rimasti al di sopra dei valori di base. L'incidenza complessiva di reazioni avverse correlate all'iperglicemia era del 75,3% (tutti i gradi) e del 22,7% (CTC Grado 3). Le reazioni avverse di iperglicemia e diabete mellito hanno determinato la sospensione dello studio rispettivamente in 3 (2,0%) e 4 pazienti (2,7%).

Gli aumenti della glicemia a digiuno e dell'HbA_{1c} osservati durante il trattamento con pasireotide per uso intramuscolare sono stati reversibili dopo l'interruzione.

Si raccomanda il monitoraggio della glicemia nei pazienti trattati con Signifor (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Sono state riportate frequenti patologie gastrointestinali con Signifor. Queste reazioni sono state generalmente di basso grado, non hanno richiesto interventi e sono migliorate con la continuazione del trattamento. Nei pazienti con acromegalia, le patologie gastrointestinali erano meno frequenti nei pazienti non adeguatamente controllati rispetto ai pazienti non sottoposti precedentemente a trattamento medico.

Reazioni in sede di iniezione

Negli studi di fase III, le reazioni avverse correlate alla sede di somministrazione (es. dolore in sede di iniezione, fastidio nella sede di iniezione) erano soprattutto di gravità di grado 1 o 2. L'incidenza di questi eventi era più alta nei primi 3 mesi di trattamento. Negli studi sull'acromegalia, gli eventi sono stati comparabili tra i pazienti trattati con pasireotide per uso intramuscolare e quelli trattati con octreotide per uso intramuscolare e sono state meno frequenti nei pazienti non adeguatamente controllati rispetto ai pazienti non sottoposti precedentemente a trattamento medico.

Prolungamento dell'intervallo QT

Nello studio sull'acromegalia C2305, la percentuale di pazienti con intervalli QT/QTc di nuova insorgenza degni di nota è stata comparabile tra i gruppi che hanno utilizzato pasireotide e octreotide per uso intramuscolare fino al *crossover*, con pochi valori anomali di rilievo. Un QTcF > di 480 ms è stato riportato per 3 pazienti verso 2 pazienti trattati rispettivamente nei gruppi pasireotide e octreotide per uso intramuscolare ed un prolungamento dal basale di QTcF >60 ms è stato riportato in 2 pazienti verso 1 paziente nei rispettivi gruppi. Nello studio C2402 l'unico valore anomalo di rilievo è stato un valore QTcF >480 ms in 1 paziente nel gruppo pasireotide per uso intramuscolare 40 mg. Nello studio sulla malattia di Cushing G2304, un valore QTcF > 480 ms è stato riportato per 2 pazienti. Nessun valore QTcF > 500 ms è stato osservato negli studi registrativi.

Enzimi epatici

Transitori aumenti degli enzimi epatici sono stati riportati con l'uso degli analoghi della somatostatina e sono stati osservati anche in soggetti sani e in pazienti che hanno ricevuto pasireotide negli studi clinici. Gli aumenti sono stati in maggioranza asintomatici, di basso grado e reversibili durante la continuazione del trattamento. Sono stati osservati pochi casi di aumenti concomitanti di ALT superiori a 3 x ULN e di bilirubina superiori a 2 x ULN con la formulazione sottocutanea, ma nessuno nei pazienti trattati con pasireotide per uso intramuscolare. Tutti i casi osservati di aumenti concomitanti sono stati identificati entro dieci giorni dall'inizio del trattamento. I pazienti si sono ristabiliti senza conseguenze cliniche e i risultati dei test per la funzionalità epatica sono ritornati ai valori basali dopo l'interruzione del trattamento.

Si raccomanda il monitoraggio degli enzimi epatici prima e durante il trattamento con Signifor (vedere paragrafo 4.4) come clinicamente appropriato.

Enzimi pancreatici

Nei pazienti in trattamento con pasireotide negli studi clinici sono stati osservati aumenti asintomatici di lipasi e amilasi. Gli aumenti erano per la maggior parte di basso grado e reversibili durante la continuazione del trattamento. La pancreatite è una potenziale reazione avversa associata all'uso degli analoghi della somatostatina dovuta all'associazione tra colelitiasi e pancreatite acuta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di iniziare un appropriato trattamento di supporto, come suggerito dalle condizioni cliniche del paziente, fino alla risoluzione dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni pituitari, ipotalamici ed analoghi, somatostatina ed analoghi, codice ATC: H01CB05

Meccanismo d'azione

Il pasireotide è un esapeptide ciclico, analogo della somatostatina iniettabile. Come gli ormoni peptidici naturali somatostatina-14 e somatostatina-28 (conosciuti anche come fattori inibitori del rilascio della somatotropina [SRIF]) ed altri analoghi della somatostatina, il pasireotide esercita la sua attività farmacologica legandosi ai recettori della somatostatina. Sono conosciuti cinque sottotipi del recettore umano per la somatostatina: hsst1, 2, 3, 4 e 5. Questi sottotipi del recettore, in condizioni fisiologiche normali, sono espressi in diversi tessuti. Gli analoghi della somatostatina si legano ai recettori hsst con diversi gradi di affinità (vedere Tabella 2). Il pasireotide si lega con alta affinità a quattro dei cinque hssts.

Tabella 2 Affinità di legame di somatostatina (SRIF-14), pasireotide, octreotide e lanreotide per i cinque sottotipi del recettore umano per la somatostatina (hsst1-5)

Composto	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatina (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasireotide	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>100	0,16±0,01
Octreotide	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1.000	6,3±1,0
Lanreotide	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

I risultati sono la media±SEM dei valori IC₅₀ espressi come nmol/l.

Effetti farmacodinamici

I recettori della somatostatina sono espressi in molti tessuti, specialmente nei tumori neuroendocrini in cui gli ormoni sono secreti in eccesso, incluso il GH nell'acromegalia e ACTH nella malattia di Cushing.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che le cellule tumorali corticotrope dei pazienti affetti da malattia di Cushing presentano un'elevata espressione di hsst5, mentre gli altri sottotipi del recettore non sono espressi o sono espressi a livelli più bassi. Il pasireotide lega e attiva quattro dei cinque hssts, in particolare hsst5, negli adenomi corticotropi che producono ACTH, con conseguente inibizione della secrezione di ACTH.

Grazie alla sua alta affinità di legame ai recettori della somatostatina, il pasireotide ha la potenzialità di stimolare sia i recettori di sottotipo hsst2 che hsst5, rilevanti nell'inibizione della secrezione del GH e dell'IGF-1 e quindi di essere efficace per il trattamento dell'acromegalia.

Metabolismo del glucosio

In uno studio randomizzato in doppio cieco condotto su volontari sani, l'insorgenza di iperglicemia con pasireotide somministrato come pasireotide per uso sottocutaneo alle dosi di 0,6 e 0,9 mg due volte al giorno è stato associato ad una significativa diminuzione della secrezione di insulina così come di incretine (glucagon-like peptide-1 [GLP-1] e polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente [GIP]). Il pasireotide non ha influenzato la sensibilità all'insulina.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia del pasireotide per uso intramuscolare è stata dimostrata in due studi multicentrici di fase III in pazienti con acromegalia e in uno studio multicentrico di fase III in pazienti con malattia di Cushing.

Studio C2402 nell'acromegalia, pazienti non adeguatamente controllati

Lo studio C2402 era uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato, per gruppi paralleli suddiviso in tre gruppi con pasireotide per uso intramuscolare 40 mg e 60 mg in doppio cieco verso octreotide per uso intramuscolare 30 mg o lanreotide per iniezione sottocutanea profonda 120 mg in aperto in pazienti con acromegalia non adeguatamente controllata. Un totale di 198 pazienti sono stati randomizzati a ricevere pasireotide per uso intramuscolare 40 mg (n=65), pasireotide per uso intramuscolare 60 mg (n=65) o controllo attivo (n=68). Sono stati trattati 192 pazienti. Un totale di 181 pazienti ha completato la fase principale (24 settimane) dello studio.

I pazienti non adeguatamente controllati nello studio C2402 sono stati definiti come pazienti con una concentrazione media di GH di un profilo a 5 punti su un periodo di 2 ore $>2,5 \mu\text{g/l}$ e IGF-1 $>1,3 \times$ ULN aggiustato per sesso ed età. I pazienti dovevano essere stati trattati per almeno 6 mesi prima della randomizzazione con le dosi massime indicate di octreotide per uso intramuscolare (30 mg) o lanreotide per iniezione sottocutanea profonda (120 mg). I tre quarti dei pazienti erano stati precedentemente trattati con octreotide per uso intramuscolare ed un quarto con lanreotide per iniezione sottocutanea profonda. Quasi la metà dei pazienti ha avuto un precedente trattamento per l'acromegalia diverso dagli analoghi della somatostatina. Due terzi di tutti i pazienti erano stati sottoposti in precedenza ad intervento chirurgico. Il GH medio basale era di $17,6 \mu\text{g/l}$, $12,1 \mu\text{g/l}$ e $9,5 \mu\text{g/l}$ rispettivamente nei gruppi trattati con 40 mg, 60 mg e controllo attivo. I valori medi di IGF-1 basali erano rispettivamente di 2,6, 2,8 e $2,9 \times$ ULN.

L'endpoint primario di efficacia era confrontare la percentuale di pazienti che avevano ottenuto un controllo biochimico (definito come livelli medi di GH $<2,5 \mu\text{g/l}$ e la normalizzazione dell'IGF-1 aggiustato per sesso ed età) alla settimana 24 con pasireotide per uso intramuscolare 40 mg o 60 mg versus la continuazione del trattamento con controllo attivo (octreotide per uso intramuscolare 30 mg o lanreotide per iniezione sottocutanea profonda 120 mg) separatamente. Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di efficacia per entrambi i dosaggi di pasireotide per uso intramuscolare. La percentuale di pazienti che ha raggiunto il controllo biochimico è stata rispettivamente del 15,4% (valore di $p = 0,0006$) e 20,0% (valore di $p < 0,0001$) per il pasireotide per uso intramuscolare 40 mg e 60 mg alla settimana 24 rispetto a zero nel braccio di controllo attivo (tabella 3).

Tabella 3 Risultati principali alla settimana 24 (Studio C2402)

	Signifor per uso intramuscolare 40 mg N=65 n (%), valore di p	Signifor per uso intramuscolare 60 mg N=65 n (%), valore di p	Controllo attivo N=68 n (%)
GH $<2,5 \mu\text{g/l}$ e IGF-1 normalizzato*	10 (15,4%), p=0,0006	13 (20,0%), p<0,0001	0 (0%)
Normalizzazione dell'IGF-1	16 (24,6%), p<0,0001	17 (26,2%), p<0,0001	0 (0%)
GH $<2,5 \mu\text{g/l}$	23 (35,4%)	28 (43,1%)	9 (13,2%)

*Endpoint primario (i pazienti con IGF-1 $<$ del limite inferiore del normale (LLN) non sono stati considerati "responders").

Nei pazienti trattati con pasireotide per uso intramuscolare nei quali sono state osservate riduzioni nei livelli di GH e IGF-1, questi cambiamenti si sono verificati durante i primi 3 mesi di trattamento e sono stati mantenuti fino alla settimana 24.

La percentuale di pazienti con una riduzione o nessun cambiamento nel volume del tumore ipofisario alla settimana 24 era dell'81,0% e del 70,3% nel gruppo trattato con pasireotide per uso intramuscolare 40 e 60 mg e del 50,0% nel gruppo del controllo attivo. Inoltre una percentuale maggiore di pazienti trattati con pasireotide per uso intramuscolare (18,5% e 10,8% rispettivamente per il 40 mg e 60 mg) rispetto al controllo attivo (1,5%) ha ottenuto una riduzione del volume del tumore di almeno il 25%.

La qualità della vita per gli aspetti correlati alla salute misurata con il *Acromegaly Quality of Life Questionnaire* (AcroQoL) ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi rispetto al basale alla settimana 24 nei punteggi per l'aspetto fisico, psicologico e globale per il gruppo trattato con 60 mg e nel punteggio parziale per l'aspetto fisico per il gruppo trattato con 40 mg. I cambiamenti per il gruppo trattato con octreotide per uso intramuscolare o lanreotide per iniezione sottocutanea profonda non sono stati statisticamente significativi. Il miglioramento osservato fino alla settimana 24 tra i gruppi di trattamento è stato inoltre non statisticamente significativo.

Studio C2305 nell'acromegalia, pazienti che non hanno ricevuto un precedente trattamento medico

Uno studio di fase III multicentrico, randomizzato, in cieco è stato condotto per valutare la sicurezza e l'efficacia del pasireotide per uso intramuscolare versus octreotide per uso intramuscolare in pazienti con acromegalia attiva non sottoposti precedentemente a trattamento medico. Sono stati randomizzati e trattati un totale di 358 pazienti. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ciascuno dei due gruppi di trattamento nei seguenti due strati: 1) pazienti che avevano subito uno o più interventi chirurgici all'ipofisi ma non erano stati sottoposti a trattamento medico o 2) pazienti *de novo* che presentavano un adenoma ipofisario visibile alla RMI che avevano rifiutato l'intervento chirurgico all'ipofisi o per i quali l'intervento chirurgico all'ipofisi era controindicato.

I due gruppi di trattamento erano ben bilanciati al basale in termini di dati demografici e caratteristiche della malattia. Il 59,7 ed il 56% dei pazienti nei gruppi di trattamento con pasireotide per uso intramuscolare e con octreotide per uso intramuscolare rispettivamente, erano pazienti non sottoposti in precedenza ad intervento chirurgico all'ipofisi (*de novo*).

La dose iniziale era 40 mg per il pasireotide per uso intramuscolare e 20 mg per l'octreotide per uso intramuscolare. L'aumento della dose per il raggiungimento dell'efficacia è stata lasciata alla discrezione dello sperimentatore dopo tre o sei mesi di trattamento se i parametri biochimici mostravano un GH medio $\geq 2,5$ $\mu\text{g/l}$ e/o un IGF-1 $> \text{ULN}$ (correlato all'età e al sesso). La dose massima consentita è stata 60 mg per il pasireotide per uso intramuscolare e 30 mg per l'octreotide per uso intramuscolare.

L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di pazienti con una riduzione dei livelli medi di GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ e la normalizzazione di IGF-1 entro i limiti normali (correlati all'età e al sesso) al mese 12. L'endpoint primario di efficacia è stato raggiunto; la percentuale di pazienti che hanno raggiunto il controllo biochimico è stata 31,3% e 19,2% rispettivamente per il gruppo trattato con pasireotide e quello trattato con octreotide per uso intramuscolare, mostrando un risultato superiore statisticamente significativo a favore del pasireotide per uso intramuscolare (valore di $p = 0,007$) (tabella 4)

Tabella 4 Risultati principali al mese 12 – studio di fase III in pazienti con acromegalia

	Pasireotide per uso intramuscolare n (%) N=176	Octreotide per uso intramuscolare n (%) N=182	Valore di p
GH <2,5 µg/l e normalizzazione IGF-1*	31,3%	19,2%	p=0,007
GH <2,5 µg/l e IGF-1 ≤ULN	35,8%	20,9%	-
Normalizzazione IGF-1	38,6%	23,6%	p=0,002
GH <2,5 µg/l	48,3%	51,6%	p=0,536

* *Endpoint* primario di efficacia (pazienti con IGF-1 <limite più basso del normale (LLN) non sono stati considerati “responders”).

ULN = limite superiore al normale

Il controllo biochimico è stato raggiunto all’inizio dello studio (mese 3) da una più alta percentuale di pazienti nel braccio del pasireotide per uso intramuscolare rispetto a quello dell’octreotide per uso intramuscolare (30,1% e 21,4%) ed è stato mantenuto durante tutte le valutazioni successive durante la fase principale.

Al mese 12, la riduzione nel volume del tumore era confrontabile tra i gruppi di trattamento e nei pazienti con o senza un precedente intervento chirurgico all’ipofisi. La percentuale di pazienti con una riduzione del volume del tumore più grande del 20% al mese 12 era del 80,8% per il pasireotide per uso intramuscolare e del 77,4% per l’octreotide per uso intramuscolare.

La qualità della vita per gli aspetti correlati alla salute misurata con AcroQol ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi nei punteggi per l’aspetto fisico, psicologico e globale in entrambi i gruppi di trattamento al mese 12. I miglioramenti medi dal basale sono stati maggiori con il pasireotide per uso intramuscolare rispetto all’octreotide per uso intramuscolare senza significatività statistica.

Fase di estensione

Al termine della fase principale, i pazienti che avevano ottenuto un controllo biochimico o che avevano avuto benefici dal trattamento come valutato dallo sperimentatore, potevano continuare ad essere trattati nella fase di estensione con il trattamento dello studio in cui erano stati inizialmente randomizzati.

Durante la fase di estensione, 74 pazienti hanno continuato a ricevere pasireotide per uso intramuscolare e 46 pazienti hanno continuato con il trattamento con octreotide per uso intramuscolare. Al mese 25, il 48,6% dei pazienti (36/74) nel gruppo pasireotide per uso intramuscolare ed il 45,7% (21/46) nel gruppo octreotide per uso intramuscolare hanno raggiunto il controllo biochimico. La percentuale dei pazienti che avevano valori medi di GH <2,5 µg/l e IGF-1 normalizzato allo stesso tempo di rilevazione era comparabile tra i due bracci di trattamento.

La riduzione del volume del tumore è proseguita durante la fase di estensione.

Fase crossover

Alla termine della fase principale, ai pazienti che non hanno risposto adeguatamente alla terapia iniziale è stato permesso di passare all’altro trattamento. 81 pazienti sono passati dall’octreotide per uso intramuscolare al pasireotide per uso intramuscolare e 38 pazienti sono passati dal pasireotide per uso intramuscolare all’octreotide per uso intramuscolare.

Venti mesi dopo il passaggio, la percentuale di pazienti che ha ottenuto un controllo biochimico era del 17,3% (14/81) per il pasireotide per uso intramuscolare e lo 0% (0/38) per l'octreotide per uso intramuscolare. La percentuale di pazienti che ha raggiunto il controllo biochimico, inclusi quei pazienti con IGF-1 < LLN, era del 25,9% nel gruppo pasireotide per uso intramuscolare e dello 0% nel gruppo octreotide per uso intramuscolare.

È stata osservata un'ulteriore riduzione del volume del tumore al mese 12 dopo il passaggio in entrambi i gruppi di trattamento e questa è stata maggiore nei pazienti che sono passati al pasireotide per uso intramuscolare (-24,7%) rispetto ai pazienti che sono passati all'octreotide per uso intramuscolare (-17,9%).

Studio G2304 nella malattia di Cushing

L'efficacia e la sicurezza di pasireotide per uso intramuscolare sono state valutate in uno studio multicentrico di fase III durante un periodo di trattamento di 12 mesi in pazienti con malattia di Cushing con malattia persistente o ricorrente o pazienti *de novo* per i quali non era indicata la chirurgia o che avevano rifiutato la chirurgia. I criteri di ammissibilità includevano un valore medio di cortisolo urinario (mUFC) compreso tra 1,5 e 5 volte il limite superiore di normalità (ULN) allo screening. Lo studio ha arruolato 150 pazienti. L'età media era di 35,8 anni e la maggioranza dei pazienti erano donne (78,8%). La maggior parte dei pazienti (82,0%) era stata sottoposta precedentemente ad un intervento chirurgico all'ipofisi e la mUFC media al basale era di 470 nmol/24h (ULN: 166,5 nmol/24h).

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1: 1 con una dose iniziale di 10 mg o 30 mg di pasireotide per uso intramuscolare ogni 4 settimane. Dopo quattro mesi di trattamento, i pazienti con $mUFC \leq 1,5xULN$ hanno continuato con la dose attribuita in cieco al momento della randomizzazione e, i pazienti con $mUFC > 1,5xULN$ hanno avuto un aumento delle loro dosi in cieco da 10 mg a 30 mg o da 30 mg a 40 mg, a condizione che non vi fossero problemi di tollerabilità. Sono stati autorizzati ulteriori aggiustamenti della dose (fino ad un massimo di 40 mg) ai mesi 7 e 9 della fase principale. L'end point primario di efficacia era la proporzione dei pazienti in ciascun braccio che avevano raggiunto i livelli medi di UFC nelle 24 ore $\leq ULN$ dopo 7 mesi di trattamento, indipendentemente dall'incremento della dose precedente. Gli end points secondari includevano variazioni dal basale di: UFC nelle 24 ore, ACTH nel plasma, livelli di cortisolo sierico e segni e sintomi clinici della malattia di Cushing. Tutte le analisi sono state condotte in base ai gruppi di dose randomizzati.

Risultati

Lo studio ha raggiunto l'obiettivo primario di efficacia per entrambi i gruppi di dose (limite inferiore del 95% IC per il tasso di risposta di ciascun braccio di trattamento > 15%). Al mese 7, una risposta mUFC è stata raggiunta nel 41,9% e nel 40,8% dei pazienti randomizzati a dosi iniziali rispettivamente di 10 mg e 30 mg. La percentuale di pazienti che hanno raggiunto mUFC ≤ULN o una riduzione di mUFC rispetto al basale di almeno il 50% era del 50,0% nel gruppo di dosaggio da 10 mg e nel 56,6% nei gruppi di dosaggio da 30 mg (Tabella 5).

In entrambi i gruppi di dose, Signifor ha determinato una diminuzione della UFC media dopo 1 mese di trattamento, e questo è stato mantenuto nel tempo. Le diminuzioni sono state anche dimostrate dalla variazione percentuale dal basale dei livelli di UFC medi e mediani al mese 7 e 12. Sono stati osservate riduzioni del cortisolo sierico e dei livelli di ACTH nel plasma anche al mese 7 e 12 per ogni gruppo di dosaggio.

Tabella 5 Risultati principali – studio di fase III in pazienti con malattia di Cushing (formulazione intramuscolare)

	Pasireotide 10 mg N=74	Pasireotide 30 mg N=76
Percentuale di pazienti con:		
mUFC ≤ULN al mese 7 (95% IC)*	41,9 (30,5, 53,9)	40,8 (29,7, 52,7)
mUFC ≤ULN e nessun aumento della dose precedente al mese 7 (95% IC)	28,4 (18,5, 40,1)	31,6 (21,4, 43,3)
Diminuzione del mUFC ≤ULN o ≥50% dal basale al mese 7 (95% IC)	50,0 (38,1, 61,9)	56,6 (44,7, 67,9)
Variazione mediana (min, max) % del mUFC dal basale al mese 7	-47,9 (-94,2, 651,1)	-48,5 (-99,7, 181,7)
Variazione mediana (min, max) % del mUFC dal basale al mese 12	-52,5 (-96,9, 332,8)	-51,9 (-98,7, 422,3)

*Endpoint primario usando LOCF (last observation carried forward)

mUFC: cortisolo libero urinario medio; ULN: limite superiore di normalità; IC: intervallo di confidenza

In entrambi i gruppi di dose sono state osservate al mese 7 diminuzioni nella pressione sanguigna sistolica e diastolica e nel peso corporeo. Le riduzioni complessive di questi parametri tendevano ad essere maggiori nei pazienti responders per mUFC. Andamenti simili sono stati osservati al mese 12.

Al mese 7, la maggior parte dei pazienti ha dimostrato sia miglioramenti o segni stabili della malattia di Cushing come irsutismo, strie, ecchimosi e forza muscolare. Il rossore del viso è migliorato nel 43,5% (47/108) dei pazienti, e più di un terzo dei pazienti ha dimostrato un miglioramento nell'accumulo di grasso sopraclavicolare (34,3%) e dorsale (34,6%). Risultati simili sono stati osservati anche al mese 12.

La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata mediante un "patient reported outcome" specifico per la malattia (CushingQoL) e una valutazione generica della qualità della vita (SF-12v2 General Health Survey). Sono stati osservati miglioramenti in entrambi i gruppi di dosaggio per il CushingQoL e il Mental Component Summary (MCS) di SF-12v2 ma non per il Physical Component Summary (PCS) di SF-12v2.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Signifor in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'acromegalia ed il gigantismo ipofisario e nella malattia di Cushing ipofisi-dipendente, la sovrapproduzione dell'ACTH ipofisario e l'iperadrenocorticismo dipendente dall'ipofisi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il pasireotide per uso intramuscolare è formulato in microsfele per un rilascio a lunga durata. Dopo una singola iniezione, la concentrazione plasmatica del pasireotide mostra un picco iniziale il giorno di iniezione, seguito da una flessione dal giorno 2 al giorno 7, poi un aumento lento fino alla concentrazione massima intorno al giorno 21 e una fase di declino lento nelle successive settimane, in concomitanza con la fase di degradazione terminale della matrice polimerica della formulazione.

Assorbimento

La biodisponibilità relativa del pasireotide per uso intramuscolare rispetto al pasireotide per uso sottocutaneo è completa. Non sono stati condotti studi per valutare la biodisponibilità assoluta di pasireotide nell'uomo.

Distribuzione

In volontari sani, il pasireotide per uso intramuscolare è largamente distribuito con un ampio volume apparente di distribuzione ($V_z/F > 100$ litri). La distribuzione tra cellule del sangue e plasma è indipendente dalla concentrazione e dimostra che il pasireotide è primariamente localizzato nel plasma (91%). Il legame alle proteine plasmatiche è moderato (88%) e indipendente dalla concentrazione.

Sulla base dei dati *in vitro* il pasireotide sembra essere un substrato per il trasportatore di efflusso P-gp (P-glycoprotein). Sulla base dei dati *in vitro* il pasireotide non è un substrato della pompa di efflusso BCRP (breast cancer resistance protein), né dei trasportatori di efflusso OCT1 (organic cation transporter 1), OATP (organic anion-transporting polypeptide) 1B1, 1B3 o 2B1. A dosi terapeutiche il pasireotide inoltre non è un inibitore di UGT1A1, OATP1B1 o 1B3, OAT1 o OAT3, OCT1 o OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 e BSEP.

Biotrasformazione

Il pasireotide è metabolicamente molto stabile e dati *in vitro* mostrano che il pasireotide non è un substrato, inibitore o induttore del CYP450. Nei volontari sani, il pasireotide si è distribuito soprattutto nel plasma, nelle urine e nelle feci, in forma non modificata.

Eliminazione

Il pasireotide è eliminato principalmente per via epatica (escrezione biliare), con un minimo contributo della via renale. In uno studio ADME sull'uomo il 55,9±6,63% della dose radioattiva di pasireotide per uso sottocutaneo è stato recuperato nei primi 10 giorni dopo la somministrazione, il 48,3±8,16% della radioattività nelle feci e il 7,63±2,03% nelle urine.

La clearance apparente (CL/F) di pasireotide per uso sottocutaneo in volontari sani è in media di 4,5-8,5 litri/h. Sulla base delle analisi di farmacocinetica di popolazione (PK), il CL/F stimato era di circa 4,8-6,5 litri/h per i tipici pazienti con malattia di Cushing e circa 5,6 - 8,2 litri/h per i tipici pazienti con acromegalia

Linearità e tempo di dipendenza

Lo stato stazionario farmacocinetico per il pasireotide per uso intramuscolare è ottenuto dopo tre mesi. A seguito di dosi multiple mensili, il pasireotide per uso intramuscolare dimostra esposizioni farmacocinetiche approssimativamente proporzionali alla dose nell'intervallo di dosaggio da 10 mg a 60 mg ogni 4 settimane.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi nei pazienti pediatrici.

Compromissione renale

La clearance renale ha un ruolo minore nell'eliminazione del pasireotide nell'uomo. In uno studio clinico con la somministrazione di 900 µg di pasireotide in una singola dose sottocute in pazienti con compromissione renale, una compromissione di grado lieve, moderato o grave o una patologia renale allo stadio terminale (ESRD) non si è avuto un impatto significativo sull'esposizione totale plasmatica di pasireotide. L'esposizione plasmatica di pasireotide libero ($AUC_{inf,u}$) è aumentata nei soggetti con compromissione renale (lieve: 33%; moderata: 25%, grave: 99%, ESRD: 143%) rispetto ai soggetti di controllo.

Compromissione epatica

Non sono stati effettuati studi clinici in soggetti con compromissione epatica con pasireotide per uso intramuscolare. In uno studio clinico di una singola dose sottocutanea di pasireotide in pazienti con compromissione della funzione epatica, sono state riscontrate differenze statisticamente significative in soggetti con compromissione epatica moderata e grave (Child-Pugh B e C). In soggetti con compromissione epatica moderata e grave, l' AUC_{inf} era aumentato del 60% e del 79%, la C_{max} era aumentata del 67% e del 69%, e la CL/F era diminuita del 37% e del 44%, rispettivamente.

Anziani (>65 anni)

L'età non è una covariata significativa nelle analisi farmacocinetiche di popolazione.

Demografia

L'analisi PK di popolazione di pasireotide per uso intramuscolare suggerisce che la razza non influenza i parametri della PK. Le esposizioni PK hanno avuto una lieve correlazione con il peso corporeo nello studio con pazienti non trattati, ma non nello studio con pazienti non adeguatamente controllati. Pazienti con acromegalia di sesso femminile avevano una maggiore esposizione del 32% e del 51% rispetto a pazienti di sesso maschile rispettivamente nello studio con pazienti non sottoposti precedentemente a trattamento medico e pazienti non adeguatamente controllati; queste differenze nell'esposizione non erano clinicamente rilevanti sulla base dei dati di efficacia e sicurezza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici di sicurezza da studi effettuati con pasireotide somministrato per via sottocutanea non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Inoltre, sono stati condotti studi di tollerabilità e tossicità a dosi ripetute con pasireotide somministrato per via intramuscolare. La maggior parte dei risultati osservati in studi di tossicità ripetuta erano reversibili ed attribuibili alla farmacologia del pasireotide. In studi non-clinici sono stati osservati effetti solo ad esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto alla massima esposizione nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza clinica.

Il pasireotide somministrato per via sottocutanea non ha influenzato la fertilità in ratti maschi, ma, come previsto dalla farmacologia del pasireotide, le femmine hanno presentato cicli anormali o aciclicità, e numero ridotto di corpi lutei e siti di impianto. È stata notata tossicità embrionale nei ratti e nei conigli a dosi che causano tossicità materna ma non è stato rilevato un potenziale teratogeno. In studi pre- e postnatali nei ratti, il pasireotide non ha avuto effetti sul travaglio e il parto, ma ha causato un lieve ritardo nel progressivo distacco del padiglione auricolare ed una riduzione del peso corporeo della prole.

I dati di tossicità sugli animali disponibili hanno mostrato escrezione di pasireotide nel latte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Poli(D,L-lattide-co-glicolide) (50-60:40-50)

Poli(D,L-lattide-co-glicolide) (50:50)

Solvente

Sodio carmellosio

Mannitolo

Poloxamer 188

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere: flaconcino di colore scuro (vetro) con tappo in gomma (gomma clorobutilica), contenente il principio attivo pasireotide.

Solvente: siringa preriempita, incolore (vetro) con setto posizionato nella parte anteriore e guarnizione sullo stantuffo (gomma clorobutilica), contenente 2 ml di solvente.

Confezioni singole (per tutti i dosaggi): ciascuna confezione singola contiene un blister con un kit per iniezione (un flaconcino e, in una sezione sigillata separata, una siringa preriempita, un adattatore per il flaconcino e un ago per iniezione con dispositivo di sicurezza).

Confezioni multiple (solo per i dosaggi 40 mg e 60 mg): ciascuna confezione multipla contiene 3 confezioni intermedie, ciascuna contenente un blister con un kit per iniezione (un flaconcino e, in una sezione sigillata separata, una siringa preriempita, un adattatore per il flaconcino e un ago per iniezione con dispositivo di sicurezza).

È possibile che non tutte le confezioni o dosaggi siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ci sono due fasi critiche nella ricostituzione di Signifor. **Non eseguirle può compromettere la riuscita dell'iniezione.**

- **Il kit per iniezione deve raggiungere la temperatura ambiente.** Prima della ricostituzione rimuovere dal frigo il kit per iniezione e lasciarlo a temperatura ambiente per un minimo di 30 minuti, ma per un tempo non superiore alle 24 ore.
- Dopo l'aggiunta del solvente, **agitare moderatamente il flaconcino** per almeno 30 secondi **fino alla formazione di una sospensione uniforme.**

Incluso nel kit per iniezione:

- a Un flaconcino contenente la polvere
- b Una siringa preriempita contenente il solvente
- c Un adattatore per il flaconcino per la ricostituzione del medicinale
- d Un ago per iniezione (20G x 1,5") con dispositivo di sicurezza

Seguire attentamente le seguenti istruzioni per garantire la corretta ricostituzione di Signifor polvere e solvente per sospensione iniettabile prima dell'iniezione intramuscolare profonda.

La sospensione di Signifor deve essere preparata solo immediatamente prima della somministrazione.

Signifor deve essere somministrato solo da un operatore sanitario qualificato.

Per preparare Signifor per l'iniezione intramuscolare profonda, si prega di attenersi alle seguenti istruzioni:

1. Rimuovere il kit per iniezione di Signifor dal frigorifero. **ATTENZIONE: è essenziale iniziare il procedimento di ricostituzione solo dopo aver portato il kit a temperatura ambiente. Prima della ricostituzione lasciare il kit a temperatura ambiente per un minimo di 30 minuti, ma non superare le 24 ore.** Il kit per iniezione può essere reinserto in frigorifero se non viene usato entro le 24 ore.
2. Rimuovere il tappo di plastica dal flaconcino e pulire il tappo di gomma del flaconcino con un batuffolo imbevuto di alcol.
3. Rimuovere la pellicola che chiude la confezione dell'adattatore del flaconcino, ma NON rimuovere l'adattatore dalla confezione.
4. Tenendo la confezione dell'adattatore del flaconcino, posizionarlo sulla parte superiore del flaconcino e spingerlo completamente verso il basso fino a farlo scattare in posizione, operazione confermata da un "click".
5. Rimuovere la confezione dell'adattatore del flaconcino sollevandola verso l'alto.
6. Rimuovere il tappo dalla siringa preriempita con il solvente ed **avvitare** la siringa sull'adattatore del flaconcino.
7. Spingere lentamente lo stantuffo fino in fondo per trasferire tutto il solvente nel flaconcino.
8. **ATTENZIONE:** tenere lo stantuffo premuto ed agitare il flaconcino **moderatamente per un minimo di 30 secondi** in modo che la polvere risulti completamente sospesa. **Agitare nuovamente con moderazione per altri 30 secondi se la polvere non è completamente sospesa.**
9. Capovolgere la siringa ed il flaconcino, tirare **lentamente** lo stantuffo ed aspirare l'intero contenuto del flaconcino nella siringa.
10. Svitare la siringa dall'adattatore del flaconcino.
11. Avvitare l'ago per iniezione con protezione di sicurezza sulla siringa.

12. Togliere la copertura protettiva dell'ago. Per evitare la sedimentazione, si può agitare delicatamente la siringa per mantenere una sospensione uniforme. Picchiettare la siringa delicatamente per eliminare eventuali bolle visibili ed espellerle. Signifor ricostituito è ora pronto per l'**immediata** somministrazione.
13. Signifor deve essere somministrato solo con un'iniezione intramuscolare profonda. Preparare la sede di iniezione con un batuffolo imbevuto di alcol. Inserire completamente l'ago nel gluteo sinistro o destro con un angolo di 90° rispetto alla cute. Tirare indietro lentamente lo stantuffo per controllare che nessun vaso sanguigno sia stato interessato (riposizionare l'ago se è stato interessato un vaso sanguigno). Premere lentamente lo stantuffo fino a quando la siringa non è vuota. Estrarre l'ago dalla sede di iniezione ed attivare il dispositivo di sicurezza.
14. Attivare il dispositivo di sicurezza sopra l'ago in uno dei due metodi indicati:
 - o premendo la sezione a cerniera del dispositivo di protezione verso il basso su di una superficie dura
 - oppure spingendo la cerniera in avanti con un ditoUn "click" udibile conferma la corretta attivazione. Gettare immediatamente la siringa in un contenitore per rifiuti taglienti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Signifor 10 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile
EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile
EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile
EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile
EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile
EU/1/12/753/016-017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 aprile 2012

Data del rinnovo più recente: 18 novembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco