

UPELIOR®
(diaspartato de pasireotida)

Recordati Rare Diseases Comércio de
Medicamentos Ltda
Solução injetável

Bula Profissional

UPELIOR®

diaspartato de pasireotida

APRESENTAÇÕES

Solução injetável

Upelior 0,6 mg/1 mL - embalagens contendo 60 ampolas de 1 mL.

Upelior 0,9 mg/1 mL - embalagens contendo 60 ampolas de 1 mL.

VIA SUBCUTÂNEA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada ampola com 1 mL de solução injetável de Upelior® 0,6 mg contém 0,7524 mg de diaspartato de pasireotida (equivalente a 0,6 mg de pasireotida base).

Cada ampola com 1 mL de solução injetável de Upelior® 0,9 mg contém 1,1286 mg de diaspartato de pasireotida (equivalente a 0,9 mg de pasireotida base).

Excipientes: manitol, ácido tartárico, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DA SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Upelior® é um análogo da somatostatina indicado para o tratamento de pacientes adultos com Doença de Cushing, nos quais a cirurgia hipofisária não é uma opção ou não foi curativa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA^{1,2,3}

Um estudo de Fase III, multicêntrico e randomizado foi conduzido para avaliar a segurança e a eficácia de diferentes doses de Upelior® em um período de tratamento de doze meses com pacientes com Doença de Cushing persistente ou recorrente para os quais a cirurgia não era indicada ou que recusaram a cirurgia.

O estudo incluiu 162 pacientes com cortisol livre urinário basal $>1,5 \times$ LSN – limite superior da normalidade que foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber uma dose de 0,6 mg 2x/dia s.c. ou 0,9 mg 2x/dia s.c. de Upelior®. Após três meses de tratamento, os pacientes que tinham média de cortisol livre urinário de 24 horas $\leq 2 \times$ LSN e abaixo ou igual aos seus valores basais, continuaram o tratamento cego na dose randomizada até o 6º mês. Os pacientes que não satisfizeram esses critérios tiveram seu tratamento revelado e a dose foi aumentada em 0,3 mg 2x/dia. Após os 6 meses iniciais do estudo, os pacientes entraram em um período de tratamento adicional de 6 meses com rótulo aberto. Caso a resposta não fosse alcançada em 6 meses ou não fosse mantida durante o período de tratamento aberto, a dosagem podia ser aumentada em 0,3 mg s.c. 2x/dia. A dose máxima administrada aos pacientes foi de 1,2 mg s.c. 2x/dia. A dose podia ser diminuída em reduções de 0,3 mg 2x/dia a qualquer momento durante o estudo em caso de intolerância.

O critério primário de eficácia foi a proporção de pacientes em cada braço que alcançaram normalização do cortisol livre urinário médio de 24 horas (cortisol livre urinário $\leq$ LSN) após 6 meses de tratamento e que não sofreram elevação da dose (com relação à dose randomizada) durante este período. Critérios secundários incluíram, entre outros, alterações com relação aos valores iniciais antes do início do tratamento: cortisol livre urinário de 24 horas, ACTH plasmático, níveis de cortisol sérico, sinais e sintomas da Doença de Cushing e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) conforme medida pelo Cushing QoL⁴. Todas as análises foram conduzidas com base nos grupos de dose randomizada.

Os dados demográficos basais foram bem equilibrados entre os dois grupos e consistentes com a epidemiologia da doença. A idade média dos pacientes foi de aproximadamente 40 anos, com uma predominância de mulheres (77,8%). A maioria dos pacientes tinha Doença de Cushing persistente ou recorrente (83,3%) e poucos pacientes ($\leq 5\%$) de ambos os grupos de tratamento tinham recebido irradiação prévia na hipófise.

As características basais foram equilibradas entre os dois grupos randomizados, exceto por marcantes diferenças no valor médio do cortisol livre urinário de 24 horas basal (1.156 nmol/24 hs para o grupo de 0,6 mg 2x/dia e 782 nmol/24 hs para o grupo de 0,9 mg 2x/dia); faixa normal de 30 a 145 nmol/24 hs.

Resultados

No 6º mês, a normalização dos níveis de cortisol livre urinário médios foi observada em 14,6% (IC 95% 7,0 a 22,3) e 26,3% (IC 95% 16,6 a 35,9) dos pacientes randomizados para pasireotida 0,6 mg 2x/dia e 0,9 mg 2x/dia, respectivamente. O estudo alcançou o objetivo primário de eficácia para o grupo de 0,9 mg 2x/dia, uma vez que o limite inferior para um Intervalo de Confiança de 95% é maior do que o limite pré-especificado de 15%. A resposta no braço de dose de 0,9 mg pareceu ser maior no caso de pacientes com média de cortisol livre urinário basal mais baixo (Tabela 1). A maioria dos que apresentaram resposta (55,6%) no 6º mês também o fizeram no 12º mês. A taxa de respostas no 12º mês foi comparável com a do 6º mês, com 13,4% e 25,0% no grupo de 0,6 mg 2x/dia e 0,9 mg 2x/dia, respectivamente.

Tabela 1 Taxa de resposta no 6º mês dividida por grupo de dose e de acordo com o cortisol livre urinário basal médio - análise de eficácia primária

	pasireotida 0,6 mg 2x/dia	pasireotida 0,9 mg 2x/dia
Categoria de cortisol livre urinário basal médio	n/N (%) CI 95%	n/N (%) CI 95%
> LSN a $\leq$ 2 x LSN	1/12 (8,3) (0,0, 24,0)	7/14 (50,0) (23,8, 76,2)
> 2 x LSN a $\leq$ 5 x LSN	7/26 (26,9) (9,9, 44,0)	10/40 (25,0) (11,6, 38,4)
> 5 x LSN a $\leq$ 10 x LSN	3/28 (10,7) (0,0, 22,2)	1/13 (7,7) (0,0, 22,2)
> 10 x LSN	1/11 (9,1) (0,0, 26,1)	0/9 (0,0) N/A
Indisponível*	0/5 (0,0) N/A	3/4 (75,0) (32,6, 100,0)

* Pacientes com menos do que as três amostras de CLU necessárias no basal para o cálculo de cortisol livre urinário médio.

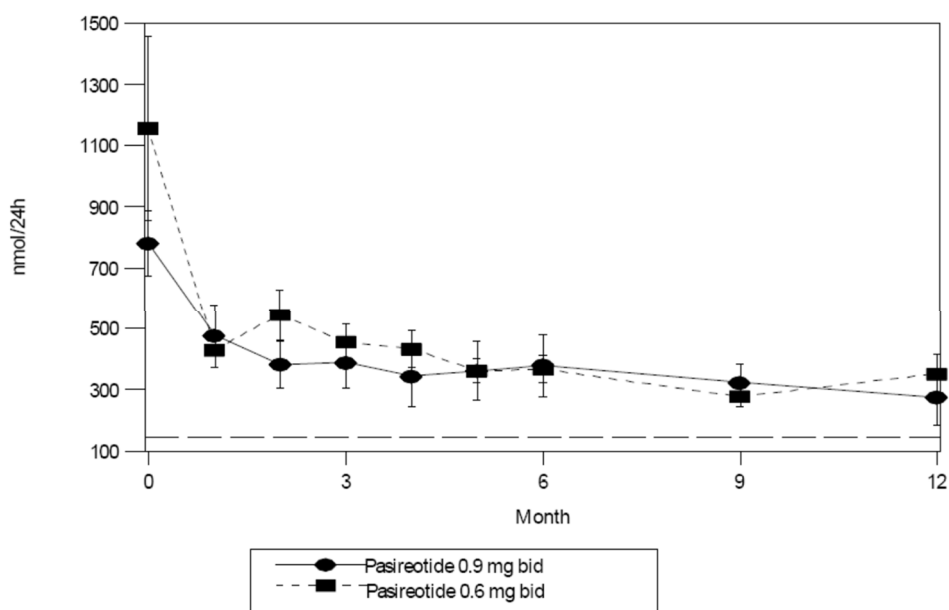
Uma análise de eficácia de apoio foi conduzida na qual os pacientes foram classificados novamente em 3 categorias de resposta independentemente da elevação da titulação no 3º mês: controlados (cortisol livre urinário $\leq$ 1,0 x LSN), parcialmente controlados (cortisol livre urinário > 1,0 x LSN mas com redução de cortisol livre urinário $\geq$ 50% em comparação com os valores basais) ou não controlados (todos os outros pacientes). As taxas de resposta para aqueles considerados controlados e parcialmente controlados no 6º mês constituíram 34% e 41% (0,6 mg 2x/dia e 0,9 mg 2x/dia, respectivamente) de pacientes randomizados (Tabela 2). Os pacientes que não evidenciavam controle tanto no 1º mês quanto no 2º mês tinham probabilidade de 90% de permanecer sem controle no 6º mês ou no 12º mês.

Tabela 2 Taxas de resposta no 6º mês de acordo com o grupo - análise de eficácia de suporte

Categoria de resposta	pasireotida 0,6 mg 2x/dia (N=82) n (%)	pasireotida 0,9 mg 2x/dia (N=80) n (%)
Controlados	13 (15,9%)	23 (28,8%)
Parcialmente controlados	15 (18,3%)	10 (12,5%)
Não controlados	54 (66%)	47 (59%)

Em ambos os grupos de dose, o Upelior® resultou em uma redução rápida e robusta do cortisol livre urinário médio após o 1º mês de tratamento o qual foi mantido com o tempo (Figura 1). Reduções e elevações da dose pareceram ter efeito mínimo sobre a resposta do cortisol livre urinário, ainda que alguns pacientes tenham experimentado maior redução dos níveis de cortisol livre urinário com a titulação da dose.

Figura 1 Média de Cortisol urinário médio ($\pm$ DP) (nmol/24 hs) nos pontos temporais até o 12º mês por grupo



Observação: os pacientes foram randomizados para o Upelior® 0,6 mg ou 0,9 mg na linha de base. Pelo menos 3 amostras de cortisol livre urinário de 24 horas contribuíram para os resultados da média dos pacientes nos meses 0 (referência basal), 3, 6 e 12. Pelo menos 2 amostras de cortisol livre urinário de 24 horas contribuíram para os resultados médios nos outros pontos temporais. A linha de referência é o limite superior da normalidade para o cortisol livre urinário, que é de 145 nmol/24 h. (+/- erros-padrão são exibidos).

Reduções robustas também foram demonstradas pelo percentual geral de alteração nos níveis de cortisol livre urinário médios e medianos nos 6º mês e no 12º mês em comparação com os valores basais (Tabela 3). Reduções do cortisol sérico médio e dos níveis de ACTH plasmático também foram observadas em cada ponto temporal para cada grupo.

Tabela 3 Alteração percentual dos níveis de cortisol livre urinário médios e medianos por grupo no 6º mês e no 12º mês em comparação com os valores basais

		pasireotida 0,6 mg 2x/dia % alteração (n)	pasireotida 0,9 mg 2x/dia % alteração (n)
Alteração média do CLU (% da referência basal)	Mês 6	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	Mês 12	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Alteração mediana do CLU (% da referência basal)	Mês 6	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	Mês 12	-67,6 (37)	-62,4 (35)

* Inclui um paciente com resultados significativamente atípicos que teve uma alteração percentual em relação à linha de base de +542,2%.

No geral, no mês 6, houve mudanças favoráveis em praticamente todos os sinais e sintomas estudados associados à Doença de Cushing (isto é, pressão sanguínea sistólica sentada, pressão sanguínea diastólica sentada, IMC, circunferência da cintura, colesterol total, escore da depressão de Beck, escore do hirsutismo de Ferriman-Galway e % da composição corporal-gordura localizada) em ambos os grupos. As reduções gerais desses parâmetros tendem a ser maiores nos pacientes que tiveram normalização dos níveis de cortisol livre urinário. Tendências similares foram observadas no 12º mês, com redução dos triglicerídeos séricos também nesse ponto temporal. Nenhuma alteração da densidade mineral óssea foi observada.

O rubor facial melhorou em 36,7% (18/49) e 59,6% (28/47) dos pacientes tratados com 0,6 e 0,9 mg 2x/dia, respectivamente. Mais de um terço dos pacientes de ambos os grupos de tratamento também demonstrou melhoria do acúmulo de gordura supraclavicular e dorsal. Efeitos similares foram registrados na consulta do 12º mês.

Os escores médios e globais médios no Cushing QoL foram similares para os dois grupos na primeira consulta. Na consulta do 3º mês, os pacientes de ambos os grupos relataram elevações dos escores, indicando melhora da QVRS relatada pelo paciente. No 6º mês, as melhorias medianas em relação à primeira consulta foram de

13,2% e 30% nos grupos de 0,6 e 0,9 mg 2x/dia, respectivamente. No 12º mês, as melhorias medianas em relação a primeira consulta foram de 26% e 20,6% nos grupos de 0,6 e 0,9 mg 2x/dia, respectivamente.

Referências bibliográficas

1. 2.5 Clinical Overview - Cushing's Disease. Novartis Pharma AG. Aug 2010.
2. Study CSOM230B2305 - A randomised, double-blind study to assess the safety and efficacy of different dose levels of Pasireotide (SOM230) s.c. over a 6 month treatment period in patients with de novo, persistent or recurrent Cushing's disease.
3. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy - Cushing's disease. Novartis Pharma AG. Aug 2010.
4. [Webb SM, Badia X, Barahona MJ et al (2008)] Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. Eur J Endocrinol; 158(5):623-30.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico

Somatostatina e análogos, H01CB05.

Mecanismo de ação

A pasireotida é um novo ciclohexapeptídeo injetável análogo da somatostatina. Assim como os hormônios peptídicos naturais, a somatostatina-14 e a somatostatina-28 (também conhecidos como Fator de Inibição da Liberação da Somatotropina [SRIF]) e outros análogos da somatostatina, a pasireotida exerce sua atividade farmacológica via ligação aos receptores da somatostatina (SSTR). Cinco subtipos de receptores da somatostatina humana são conhecidos: SSTR 1, 2, 3, 4 e 5. Esses subtipos de receptores são expressos em diferentes tecidos sob condições fisiológicas normais. Os análogos da somatostatina se ligam com potências diferentes a receptores SSTR (Tabela 4). A pasireotida se liga com alta afinidade a quatro dos cinco SSTRs.

Tabela 4 Afinidades de ligação da somatostatina (SRIF-14), da pasireotida, da octreotida e da lanreotida a cinco subtipos de receptores humanos SSTR (SSTR 1-5)

Composto	SSTR 1	SSTR 2	SSTR 3	SSTR 4	SSTR 5
somatostatina (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
pasireotida	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	> 100	0,16±0,01
octreotida	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	> 1000	6,3±1,0
lanreotida	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Os resultados são valores de média ± DPM de IC₅₀ expressados como nmol/L (nM).

Farmacodinâmica

Os receptores da somatostatina são expressos em muitos tecidos, especialmente em tumores neuroendócrinos nos quais hormônios são secretados em excesso, incluindo o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na Doença de Cushing. Devido ao seu amplo perfil de ligação aos receptores da somatostatina, a pasireotida tem o potencial de tratar doenças caracterizadas pela expressão desses receptores nos tecidos-alvo.

Estudos in vitro mostraram que células tumorais corticotróficas de pacientes com Doença de Cushing apresentam altos níveis de SSTR 5, enquanto os outros subtipos de receptores ou não são expressos ou são expressos em um nível mais baixo. A pasireotida se liga aos receptores SSTR dos corticotrofos de adenomas produtores de ACTH e os ativa, resultando em inibição da secreção de ACTH. A alta afinidade da pasireotida para quatro dos cinco SSTR, especialmente ao SSTR 5 (vide Tabela 4), proporciona a base para que o tratamento com a pasireotida seja eficaz para pacientes com Doença de Cushing.

Metabolismo da glicose

Em um estudo duplo-cego randomizado realizado em voluntários sadios para estudar o mecanismo do desenvolvimento da hiperglicemia após administração da pasireotida (Upelior® s.c) em doses de 600 e 900 microgramas 2x/dia observou-se reduções significativas na secreção de insulina, bem como das incretinas (ou seja, peptídeo semelhante ao glucagon do tipo 1 [GLP-1] e polipeptídeos insulínotropicos dependentes da glicose [GIP]). A pasireotida não afetou a sensibilidade à insulina. Em outro estudo randomizado realizado em voluntários sadios, os efeitos da pasireotida na glicose sanguínea foram investigados através da comparação entre as administrações de Upelior® s.c. 600 microgramas 2x/dia em monoterapia e com a coadministração de um medicamento anti-hiperglicêmico (metformina, nateglinida, vildagliptina ou liraglutida, respectivamente. A insulina não foi estudada) ao longo de um período de 7 dias. Nesse estudo, a terapia com incretinomiméticos (agonistas GLP-1 e inibidores DDP-IV) foi mais eficaz no tratamento da hiperglicemia associada a pasireotida em voluntários sadios.

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito da pasireotida (administrada como Upelior® s.c.) sobre o intervalo QT foi avaliado em dois estudos desenhados para avaliação do QT, aberto, controlados e cruzados. No primeiro estudo que investigou uma dose

de 1950 µg administrada 2x/dia, a alteração média máxima de QTcF com subtração do placebo com relação à referência basal ($\Delta\Delta\text{QTcI}$) foi de 17,5 ms (IC 90%: 15,53; 19,38). No segundo estudo, que investigou doses de 600 µg e 1950 µg 2x/dia, as alterações médias máximas do QTcF com subtração do placebo com relação às referências basais ($\Delta\Delta\text{QTcI}$) foram de 13,19 ms (IC 90%: 11,38; 15,01) e 16,12 ms (IC 90%: 14,30; 17,95 ms), respectivamente. Em ambos os estudos a alteração média máxima com subtração do placebo com relação à referência basal, ocorreu após 2 horas da dose. Ambas as doses de Upelior® reduziram a frequência cardíaca com uma diferença máxima em relação ao placebo observada em 1 hora para a dose de 600 µg 2x/dia (-10,39 bpm) e a 0,5 hora para a dose de 1950 µg 2x/dia (-14,91 bpm). Nenhum episódio de torsade de pointes foi observado (vide “Advertências e precauções”).

O aumento do intervalo QT com a administração de pasireotida não é mediado por um efeito sobre o canal de potássio hERG. Restituição cardíaca, a capacidade do coração para se recuperar a partir de cada batida anterior, foi medida em contínuos ECGs de 24 horas para determinar o efeito da pasireotida na vulnerabilidade arritmica. A pasireotida melhorou significativamente todos os parâmetros de restituição, na presença de prolongamento do intervalo QT, indicando que o prolongamento do intervalo QT mediado pela pasireotida pode não estar associado a um aumento do risco de pró-arritmia. Além disso, a análise morfológica quantitativa da onda T não mostrou alterações indicativas de heterogeneidade espacial que comprometesse a repolarização cardíaca durante o tratamento com a pasireotida.

Farmacocinética

Em voluntários saudáveis, a pasireotida demonstra farmacocinética aproximadamente linear para um intervalo que variou de 0,0025 a 1,5 mg em dose única. Em pacientes com Doença de Cushing, a pasireotida demonstra uma relação dose-exposição linear em um intervalo de dose de 0,3 a 1,2 mg com doses 2x/dia.

- Absorção

Em voluntários saudáveis, a pasireotida s.c. é rapidamente absorvida e o pico de concentração plasmática é alcançado em um $T_{\max}$ de 0,25-0,5 horas. A $C_{\max}$ e ASC são aproximadamente proporcionais à dose após a administração tanto de uma dose única quanto de doses múltiplas.

Nenhum estudo foi conduzido para avaliar a biodisponibilidade da pasireotida em humanos. Com base nos dados de biodisponibilidade absoluta de estudos pré-clínicos com ratos e macacos, prevê-se que a biodisponibilidade absoluta da pasireotida s.c. seja completa em humanos.

É improvável que haja efeito de alimentos, uma vez que o Upelior® é administrado pela via parenteral.

- Distribuição

Em voluntários saudáveis, a pasireotida é amplamente distribuída com um aparente volume de distribuição amplo ($V_z/F > 100$ L). A distribuição entre o sangue e o plasma é independente da concentração e mostra que a pasireotida se localiza principalmente no plasma (91%). A ligação às proteínas plasmáticas é moderada (88%) e independente da concentração.

A pasireotida tem permeabilidade passiva baixa e tem probabilidade de ser um substrato de P-gp, mas espera-se que o impacto da P-gp sobre o ADME (absorção, distribuição, metabolismo, excreção) da pasireotida seja baixo. Em doses terapêuticas, a pasireotida não é um substrato da BCRP (proteína de resistência ao câncer de mama), do OCT1 (transportador 1 de cátions orgânicos) nem dos OATP (polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos) 1B1, 1B3 ou 2B1.

- Biotransformação/metabolismo

A pasireotida demonstrou alta estabilidade metabólica em microsomos do fígado e do rim humanos. Em voluntários saudáveis, a pasireotida em sua forma inalterada é a forma predominantemente encontrada no plasma, na urina e nas fezes.

- Eliminação

A pasireotida s.c. é eliminada principalmente pela via hepática (excreção biliar) com uma pequena contribuição da via renal. No estudo do ADME humano com pasireotida s.c. administrada em dose única de 600 microgramas, $55,9 \pm 6,63\%$ da dose de radioatividade foi recuperada após os primeiros 10 dias após a administração, incluindo $48,3 \pm 8,16\%$ da radioatividade nas fezes e $7,63 \pm 2,03\%$ na urina.

A eliminação (CL/F) da pasireotida em voluntários saudáveis e em pacientes com Doença de Cushing é de ~7,6 litros/h e ~3,8 litros/h, respectivamente.

- Farmacocinética no estado de equilíbrio

Após múltiplas doses s.c., a pasireotida demonstra farmacocinética linear e independente do tempo no intervalo de dose de 0,05 a 0,6 mg 1x/dia em voluntários saudáveis, e 0,3 mg a 1,2 mg 2x/dia em pacientes com Doença de Cushing. Com base na taxa de acúmulo ASC, a meia-vida efetiva ($t_{1/2, \text{eff}}$) em voluntários saudáveis foi de aproximadamente 12 horas (em média entre 10 e 13 horas para as doses de 0,05, 0,2 e 0,6 mg 1x/dia) (vide “Posologia e modo de usar”).

Populações especiais

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Descobriu-se que a idade é uma covariável na análise farmacocinética da população de pacientes com Doença de Cushing. Redução da eliminação corporal total e elevação das exposições da farmacocinética foram vistas com o aumento da idade. Em estudos na faixa etária de 18 a 73 anos, a área sob a curva no estado de equilíbrio para um intervalo de dosagem de 12 horas (ASC_{ss}) varia de 86% a 110% da área para um paciente típico de 41 anos. Esta variação é moderada e considerada de menor significância considerando a ampla faixa de idade na qual o efeito foi observado.

Os dados referentes a pacientes com Doença de Cushing com mais de 65 anos de idade são limitados, mas não sugerem nenhuma diferença clinicamente significativa na segurança e eficácia em relação a pacientes mais jovens.

- Pacientes pediátricos

Nenhum estudo foi realizado com pacientes pediátricos.

- Pacientes com insuficiência renal

A via renal contribui pouco para a eliminação da pasireotida em humanos.

Em um estudo clínico com administração de dose única de 900µg de pasireotida como Upelior® em pacientes com função renal comprometida, insuficiência renal leve, moderada, grave ou em estágio terminal, não teve impacto significativo na farmacocinética de pasireotida.

- Pacientes com insuficiência hepática

Em um estudo clínico com administração de dose única de 600µg de pasireotida administrada como Upelior® em pacientes com função hepática comprometida (Child-Pugh A, B e C), pacientes com comprometimento hepático moderado e grave (Child-Pugh B e C) apresentaram exposições significativamente mais elevadas do que pacientes com função hepática normal. Com a correção de efeito de covariáveis (idade, IMC e albumina), a ASC_{inf} foi elevada em 60% e 79%, a C_{max} se elevou em 67% e 69% e a CL/F se reduziu em 37% e 44%, respectivamente, nos grupos de comprometimento moderado e grave em relação ao grupo de controle.

- Demografia

Análise populacional da farmacocinética da pasireotida (administrada como Upelior® s.c.) sugerem que a raça e o gênero não influenciam os parâmetros farmacocinéticos.

Descobriu-se que o peso corporal magro, que subtrai a gordura do peso corporal total estimado, é uma covariável na análise farmacocinética da população dos pacientes com Doença de Cushing. Na faixa de peso corporal magro estudada de 33 a 83 kg, prevê-se que a ASC_s varia de 67% a 134% da do paciente típico de 49 kg (a faixa de peso corporal total correspondente foi de 43,0 a 175 kg, com uma média de 77,4 kg). Esta variação é considerada moderada e de menor significado clínico.

Dados de segurança pré-clínicos

Os estudos de segurança pré-clínicos incluem farmacologia de segurança, toxicidade com doses repetidas, genotoxicidade e potencial carcinogênico, toxicidade para a reprodução e desenvolvimento. A maioria dos efeitos vistos nos estudos da toxicidade com doses repetidas foram reversíveis e atribuíveis à farmacologia da pasireotida. Efeitos em estudos pré-clínicos foram observados nas exposições consideradas similares a, ou além da exposição humana máxima.

Nos estudos da farmacologia de segurança, a pasireotida não teve efeitos adversos sobre a função respiratória ou cardiovascular. Reduções da atividade geral e comportamental foram observadas em camundongos na dose de 12 mg/kg, equivalente a aproximadamente 32 vezes a dose terapêutica máxima recomendada a humanos com base na superfície corporal.

A pasireotida não foi genotóxica em uma bateria de ensaios in vitro (teste de mutação de Ames em *Salmonella* e *E. coli*. e teste de mutação em linfócitos periféricos humanos). A pasireotida não foi genotóxica em um teste com medula óssea de ratos in vivo com doses de até 50 mg/kg, aproximadamente 250 vezes a dose terapêutica máxima recomendada a humanos com base na superfície corporal, mg/m².

Estudos da carcinogenicidade conduzidos em ratos e camundongos transgênicos não identificaram nenhum potencial carcinogênico.

Em estudos de desenvolvimento embrio-fetal com ratos e coelhos, a pasireotida não foi teratogênica em doses maternalmente tóxicas (respectivamente 10 e 5 mg/kg/dia), levando a exposições (ASC 0 a 24 horas) respectivamente 145 e 40 vezes maiores do que a dose terapêutica máxima recomendada a humanos. A uma razão de 10 mg/kg/dia em ratos, a frequência de reabsorções precoces/totais e membros com má rotação foi elevada. A uma razão de 5 mg/kg/dia em coelhos, foram observados mais abortos, fetos com pesos menores e variações esqueléticas. Fetos com peso reduzido e subsequente retardo da ossificação foram observados com 1 mg/kg/dia (6,5 vezes a dose terapêutica máxima recomendada a humanos). A pasireotida não apresentou efeito sobre o parto em ratos que receberam até 10 mg/kg/dia (52 vezes a dose terapêutica máxima recomendada a humanos com base na superfície corporal, mg/m²). Os dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram a excreção da pasireotida no leite. O retardo do crescimento fisiológico, atribuído à inibição do GH, foi observado com 2 mg/kg/dia (10 vezes a dose terapêutica máxima recomendada a humanos com base na superfície corporal, mg/m²) durante um estudo pré e pós-natal em ratos. Após o desmame, os ganhos de peso corporal nos filhotes de ratos expostos a pasireotida foram comparáveis

aos dos controles, mostrando reversibilidade. A pasireotida não afetou a fertilidade em ratos do sexo masculino em doses de até 10 mg/kg/dia (uma dose 52 vezes maior do que a dose terapêutica máxima recomendada a humanos com base na superfície corporal, mg/m²). Nas ratas, como esperado pela farmacologia da pasireotida, a fertilidade foi reduzida em doses diárias de 0,1 mg/kg/dia (0,6 vezes a dose terapêutica máxima recomendada a humanos com base na superfície corporal, mg/m²), conforme demonstrado por números reduzidos de corpos lúteos e locais de implantação. Ciclos anormais ou aciclicidade foram observados com 1 mg/kg/dia (administração 5 vezes maior do que a dose terapêutica máxima recomendada a humanos com base na superfície corporal, mg/m²).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Insuficiência hepática grave (*Child Pugh C*).

Hipersensibilidade a pasireotida ou a qualquer outro componente da fórmula.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipocortisolismo

O tratamento com Upelior® leva a uma rápida supressão da secreção de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) em pacientes com Doença de Cushing. Como qualquer outra terapia bem-sucedida direcionada à hipófise, a rápida e completa ou quase completa supressão do ACTH pode levar a uma redução dos níveis de cortisol circulante e potencialmente a hipocortisolismo/hipoadrenalismo temporário. Casos de hipocortisolismo foram relatados no estudo de Fase III em pacientes com Doença de Cushing (vide “Reações adversas”), geralmente nos primeiros dois meses de tratamento. Exceto por um caso no qual o tratamento foi descontinuado, todos os outros casos foram tratáveis mediante redução da dose de Upelior® e/ou adição de terapia com glicocorticoides em baixa dosagem e por curto período.

Portanto, é necessário monitorar e instruir os pacientes sobre os sinais e sintomas associados ao hipocortisolismo (p. ex. fraqueza, fadiga, anorexia, náusea, vômitos, hipotensão, hiponatremia ou hipoglicemia). Em caso de hipocortisolismo comprovado, terapia de substituição temporária exógena de esteroides (glicocorticoide) e/ou redução da dose ou interrupção do tratamento com Upelior® pode ser necessária.

Metabolismo da glicose

Alterações dos níveis plasmáticos de glicose foram observadas em voluntários saudáveis e pacientes tratados com pasireotida. Hiperglicemia e, menos frequentemente, hipoglicemia, foram observadas em participantes dos estudos clínicos com pasireotida (vide “Reações adversas”).

O desenvolvimento de hiperglicemia parece estar relacionado a uma redução da secreção de insulina (particularmente no período pós-administração), assim como dos hormônios incretina (p. ex., Peptídeo 1 semelhante ao Glucagon [GLP-1] e Polipeptídeo Insulinotrófico Glicose-dependente [GIP]). O grau de hiperglicemia parece ser mais elevado em pacientes com quadro clínico de pré-diabetes ou diabetes mellitus estabelecido. O início do tratamento com medicamentos antidiabéticos foi associado à diminuição na HbA1c < 7% e GPJ < 130 mg/dL em 43% e 72% dos pacientes com Doença de Cushing, respectivamente. Reduções da dose ou interrupção do tratamento com pasireotida devido à hiperglicemia foram infrequentes.

O status glicêmico (glicemia de jejum/hemoglobina A1c [GPJ/HbA1c]) deve ser avaliado antes do início do tratamento com pasireotida. O monitoramento de GPJ/HbA1c durante o tratamento deve seguir as diretrizes estabelecidas. O automonitoramento da glicose sanguínea e/ou avaliações da GPJ devem ser realizadas semanalmente nos primeiros dois ou três meses e periodicamente a partir daí, como clinicamente apropriado, assim como ao longo das primeiras 2 a 4 semanas após qualquer aumento da dose. Após a interrupção do tratamento, monitoramento glicêmico (p. ex., GPJ ou HbA1c) deve ser feito de acordo com a prática clínica. Caso se desenvolva hiperglicemia em um paciente tratado com Upelior®, recomenda-se que se inicie ou ajuste o tratamento antidiabético seguindo-se as diretrizes de tratamento estabelecidas para o trato da hiperglicemia. Se a hiperglicemia não controlada persistir apesar do tratamento médico apropriado, a dose de Upelior® deverá ser reduzida ou o tratamento descontinuado.

Houve casos pós-comercialização de cetoacidose com Upelior® em pacientes com e sem histórico de diabetes. Em alguns casos, fatores predisponentes à cetoacidose, como doença aguda, infecção, distúrbios pancreáticos (p. ex.: malignidade pancreática ou cirurgia pancreática) e abuso de álcool estavam presentes. Pacientes que apresentam sinais e sintomas consistentes com acidose metabólica grave devem ser avaliados quanto à cetoacidose, independentemente do histórico de diabetes.

Em pacientes com controle glicêmico inadequado (conforme definido pelos valores de HbA1c > 8% enquanto recebe terapia antidiabética), o controle e o monitoramento da diabetes devem ser intensificados antes do início e durante o tratamento com a pasireotida.

Eventos cardiovasculares relacionados

Bradicardia foi relatada com o uso de pasireotida (vide “Reações adversas”). Pacientes com doença cardíaca e/ou fatores de risco para bradicardia, tais como: histórico de bradicardia clinicamente significativa ou infarto agudo do miocárdio, bloqueio cardíaco de alto grau, insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe III ou IV), angina instável, taquicardia ventricular prolongada, fibrilação ventricular, devem ser monitorados cuidadosamente. Ajustes da dose de fármacos tais como betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio ou agentes para controle do equilíbrio eletrolítico podem ser necessários.

Foi demonstrado que a pasireotida administrada como Upelior® s.c. prolongou o intervalo QT em indivíduos saudáveis com base em dois estudos (vide “Características farmacológicas”). Análises adicionais dos dados QT ao longo do estudo, incluindo análise da restituição cardíaca do batimento quantitativo no ECG, mostraram que a pasireotida não altera a repolarização cardíaca, da mesma maneira como os medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT, que estão associados com pró-arritmia (vide “Características farmacológicas - eletrofisiologia cardíaca”).

Em estudos clínicos com pacientes com Doença de Cushing, QTcF > 500 msec foi observado em dois de 201 pacientes. Esses episódios foram esporádicos e de ocorrência única, sem observação de qualquer consequência clínica. Episódios de torsades de pointes não foram observados em nenhum estudo clínico com pasireotida.

A pasireotida deve ser usada com cautela em pacientes com risco significativo de desenvolver prolongamento de QT, incluindo:

- síndrome congênita do prolongamento de QT;
- doença cardíaca não controlada ou significativa, incluindo infarto do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou bradicardia clinicamente significativa;
- administração de medicamentos antiarrítmicos ou outras substâncias que tem ação conhecida de prolongamento de QT (vide “Interações medicamentosas”);
- hipocalemia e/ou hipomagnesemia.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Um ECG basal é recomendado antes do início da terapia com o Upelior® e o monitoramento do efeito sobre o intervalo QTc é aconselhável quando se inicia o tratamento com Upelior®, quando clinicamente indicado. Hipocalemia ou hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração do Upelior® e os eletrólitos devem ser monitorados periodicamente durante a terapia.

Exames do fígado

Elevações leves e temporárias de aminotransferases são comumente observadas em indivíduos saudáveis e pacientes tratados com pasireotida. Alguns casos de elevações concomitantes de ALT (alanina aminotransferase) maior que 3 x LSN e bilirrubina superior a 2x LSN também foram observadas (vide “Reações adversas”).

O monitoramento da função hepática é recomendado antes do tratamento com o Upelior® e após a primeira ou segunda semanas, e então mensalmente nos primeiros 3 meses de tratamento. Após esse período, a função hepática deverá ser monitorada conforme clinicamente indicada.

Pacientes que desenvolvem níveis de transaminase elevados devem ser monitorados com uma segunda avaliação da função hepática para confirmação do resultado. Se o resultado for confirmado, o paciente deverá ser acompanhado com monitoramento frequente da função hepática até que os valores retornem aos níveis pré-tratamento. A terapia com pasireotida deve ser interrompida se o paciente desenvolver icterícia ou outros sinais sugestivos de comprometimento hepático clinicamente significativo, em caso de aumento progressivo da AST (aspartato aminotransferase) ou ALT de 5x LSN ou mais, ou ALT ou AST com elevações superiores a 3x LSN ocorrerem concomitantemente com elevações da bilirrubina maiores que 2x LSN. Após a interrupção do tratamento com pasireotida, os pacientes devem ser monitorados até o desfecho. O tratamento não deve ser reiniciado se suspeitar-se que as anormalidades da função hepática estão relacionadas ao Upelior®.

Vesícula biliar e eventos relacionados

A coledocistite (cálculos biliares) é uma reação adversa conhecida associada com o uso prolongado de análogos da somatostatina e foi frequentemente relatada em estudos clínicos com a pasireotida (vide “Reações adversas”). Houve casos pós-comercialização de colangite em pacientes que utilizavam Upelior®, que na maioria dos casos foram relatados como uma complicação de cálculos biliares. É recomendado, portanto, o exame por ultrassom da vesícula biliar antes, e a intervalos de 6 a 12 meses durante a terapia com Upelior®. A presença de cálculos biliares em pacientes tratados com Upelior® é em sua grande maioria assintomática; cálculos sintomáticos devem ser tratados de acordo com a prática clínica.

Hormônios hipofisários

A deficiência de hormônios secretados pela hipófise é comum após a cirurgia transfenoidal e ainda mais frequentemente observada após a radioterapia hipofisária. Pacientes com Doença de Cushing com doença persistente ou recorrente podem, portanto, apresentar deficiência de um ou mais hormônios hipofisários. A atividade farmacológica da pasireotida mimetiza a da somatostatina, a inibição de hormônios hipofisários,

diferente do ACTH, não pode ser descartada. Portanto, o monitoramento do funcionamento da hipófise (p. ex., TSH/T₄ livre, GH/IGF-1) antes do início da terapia com Upelior® e periodicamente durante o tratamento, deve ser conduzido conforme clinicamente apropriado.

Interação medicamento-medicamento

A pasireotida pode reduzir a biodisponibilidade relativa da ciclosporina (vide “Interações medicamentosas”). A administração concomitante de Upelior® e ciclosporina pode exigir ajuste da dose da ciclosporina para a manutenção dos níveis terapêuticos do fármaco.

Gravidez e amamentação

- Mulheres em idade fértil e medidas contraceptivas

Estudos em animais demonstraram que pasireotida é prejudicial ao feto em desenvolvimento. Mulheres com potencial reprodutivo são recomendadas a usar método contraceptivo eficaz durante o tratamento com pasireotida e, também, devem ser avisadas que o tratamento com pasireotida pode levar a uma melhora na fertilidade.

- Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados com mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). O risco potencial para humanos é desconhecido. O Upelior® deve ser prescrito para mulheres grávidas apenas se os benefícios superarem os riscos potenciais para o feto.

Este medicamento pertence à categoria C de risco na gravidez. Portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- Parto

Não existem dados disponíveis em humanos. Estudos com ratos não demonstraram efeitos sobre o parto (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

- Amamentação

Não se sabe se a pasireotida é excretada no leite humano. Dados disponíveis referentes a ratos com pasireotida via s.c. demonstraram excreção da pasireotida no leite (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). Como não podem ser excluídos riscos para lactantes, o Upelior® não deve ser usado por mulheres que estejam amamentando.

- Fertilidade

Estudos com ratos com pasireotida via S.C. demonstraram efeitos sobre os parâmetros de reprodução em fêmeas (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). A relevância clínica desses efeitos em humanos é desconhecida. Os benefícios terapêuticos de uma redução ou normalização dos níveis séricos de cortisol em pacientes femininos com doença de Cushing tratados com pasireotida pode conduzir a uma melhora na fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A pasireotida tem uma ligação moderada às proteínas e é altamente estável metabolicamente. A pasireotida parece ser um substrato da transportadora de efluxo P-gp (glicoproteína P), mas não é inibidor ou indutor da P-gp. Além disso, em níveis de dosagem terapêutica, não se espera que a pasireotida seja:

- um substrato, inibidor ou indutor da CYP450 (citocromo P450);
- um substrato da transportadora de efluxo BCRP (proteína de resistência ao câncer de mama) nem dos transportadores de influxo OCT1 (transportador 1 de cátions orgânicos) e OATP (polipeptídeo transportador de ânions orgânicos) 1B1, 1B3 ou 2B1;
- um inibidor da UGT1A1 (uridina difosfato glucuronosiltransferase 1A1, transportador de influxo OAT1 ou OAT3, OATP 1B1 ou 1B3 e OCT1 ou OCT2, transportador de efluxo P-gp, BCRP, MRP2 (proteína da resistência multi-droga 2) ou BSEP (bomba de transporte de sais biliares).

Com base em todos esses dados in vitro, o potencial para ligação às proteínas, metabolismo e/ou transporte mediado DDI é baixo entre a pasireotida e comedicamentos in vivo.

Interações farmacocinéticas antecipadas resultantes em efeitos sobre a pasireotida

A influência de um inibidor da P-gp na farmacocinética da pasireotida subcutânea foi testada em um estudo de interação medicamento-medicamento com coadministração de verapamil em voluntários saudáveis. Nenhuma alteração na taxa ou na extensão da disponibilidade da pasireotida foi observada.

Interações antecipadas resultantes em efeitos sobre outros fármacos

Dados limitados publicados sugerem que análogos da somatostatina podem ter um efeito indireto sobre a diminuição do clearance (depuração) metabólico em compostos metabolizados por enzimas CYP450, através da supressão do hormônio do crescimento. A possibilidade de que a pasireotida exerça tal efeito indireto não

pode ser excluída com base nos dados disponíveis. Deve-se ter cautela ao administrar-se a pasireotida concomitantemente com fármacos de baixo índice terapêutico e que sejam metabolizados principalmente pela CYP3A4 (p. ex., quinidina, terfenadina).

Em cães, descobriu-se que a pasireotida reduz o nível sanguíneo de ciclosporina ao reduzir sua absorção intestinal. Não se sabe se tal interação ocorre nos humanos. Portanto pode ser necessário ajustar a dose de ciclosporina durante a coadministração de pasireotida e ciclosporina (vide “Advertências e precauções”).

Dados limitados referentes a outros análogos da somatostatina sugerem que a coadministração com bromocriptina pode aumentar a disponibilidade de bromocriptina. Os dados disponíveis não podem excluir a possibilidade da pasireotida exercer tal efeito.

Interações farmacodinâmicas antecipadas

Medicamentos que prolongam o intervalo QT

Upelior® deve ser utilizado com cautela em pacientes que estão concomitantemente tomando medicamentos que prolongam o intervalo QT, como antiarrítmicos classe I (ex. quinidina, procainamida, disopiramida), antiarrítmicos de classe III (ex. amiodarona, dronedarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), certos antibacterianos (eritromicina intravenosa, pentamidina injetável, claritromicina, moxifloxacina), certos antipsicóticos (ex. clorpromazina, tiorizadina, flufenazina, pimozida, haloperidol, tiaprida, amisulprida, sertindol, metadona), certos anti-histamínicos (ex. terfenadina, astemizol, mizolastina), antimaláricos (ex. cloroquina, halofantrina, lumefantrina), certos antifúngicos (cetoconazol, exceto em shampoo). É necessário cautela ao se coadministrar Upelior® com medicamentos antiarrítmicos e outros fármacos que possam prolongar o intervalo de QT (vide “Advertências e precauções”).

Medicamentos para bradicardia

Monitoramento clínico da frequência cardíaca, particularmente no início do tratamento, é recomendável em pacientes recebendo pasireotida concomitantemente com medicamentos para bradicardia, como os beta-bloqueadores (ex. metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol), inibidores da acetilcolinesterase (ex. rivastigmina, fisostigmina), certos bloqueadores do canal de cálcio (ex. verapamil, diltiazem, bepridil), certos antiarrítmicos.

Insulina e medicamentos para diabetes

Ajustes de dose (aumento ou diminuição) de insulina e medicamentos para diabetes (ex. metformina, liraglutida, vildagliptina, nateglinida) podem ser requeridos quando administrados concomitantemente com a pasireotida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Upelior® é uma solução injetável fornecida em uma ampola contendo 1 mL de uma solução incolor e transparente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

ATENÇÃO: MANTER O PRODUTO DENTRO DO ENVOLTÓRIO INTERMEDIÁRIO E DA EMBALAGEM SECUNDÁRIA.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

Upelior® deve ser administrado por via subcutânea por autoinjeção. Os pacientes devem receber instruções do médico ou de um profissional de saúde sobre como injetar o Upelior® por via subcutânea.

O uso do mesmo local de aplicação para duas injeções consecutivas não é recomendado. Locais que apresentarem sinais de inflamação ou irritação devem ser evitados. Os locais de aplicação preferidos para injeções subcutâneas são a parte superior das coxas e o abdome (excluindo o umbigo e a linha da cintura).

Para reduzir o desconforto local, recomenda-se que a solução esteja à temperatura ambiente antes da injeção. Para garantir a administração apropriada do medicamento, o paciente deve ser instruído por um médico ou outro profissional de saúde sobre como usar a ampola de Upelior®. Para obter instruções sobre como usar a ampola de Upelior®, consulte a bula do paciente na embalagem.

As ampolas devem ser abertas imediatamente antes da administração e qualquer porção não utilizada deve ser descartada.

Incompatibilidades

Não há dados de compatibilidade com outros produtos. A pasireotida solução para injeção deve ser utilizada sem qualquer diluição e não deve ser misturada com outros medicamentos.

Precauções especiais de descarte

Qualquer produto não utilizado e materiais residuais devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

Posologia

População-alvo geral

- Pacientes adultos

A dose inicial recomendada de Upelior® é 0,9 mg por injeção subcutânea (S.C.) duas vezes ao dia. No caso de pacientes com pré-diabetes ou diabetes mellitus, a dose inicial recomendada é de 0,6 mg duas vezes ao dia (vide “Advertências e precauções”).

O ajuste da dose é baseado na resposta e tolerabilidade. Para pacientes que iniciaram com 0,6 mg duas vezes ao dia, um aumento da dose para 0,9 mg duas vezes ao dia deve ser considerado com base na resposta ao tratamento, uma vez que a dose de 0,6 mg seja bem tolerada pelo paciente. A redução individualizada da dose pode ser considerada no caso de pacientes com resposta estável a critério do médico responsável.

Os pacientes devem ser avaliados em relação à resposta ao tratamento (redução clinicamente significativa dos níveis [cortisol livre urinário] e/ou melhora dos sinais e sintomas da doença) e devem continuar recebendo a terapia com o Upelior® enquanto estiveram se beneficiando do tratamento. Redução máxima do cortisol livre urinário é normalmente observada em dois meses de tratamento. Deve-se considerar a interrupção para os pacientes que não apresentam benefício clínico com Upelior®.

O tratamento de reações adversas suspeitas pode exigir redução temporária da dose de Upelior®. É recomendada a diminuição da dose por decréscimos de 0,3 mg duas vezes ao dia.

Se a dose de Upelior® for perdida, a próxima injeção deve ser administrada no horário programado. As doses não devem ser duplicadas para compensar uma dose perdida.

Populações especiais

- Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário o ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal (vide “Características farmacológicas”).

- Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário o ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve (*Child-Pugh A*). Para pacientes com a função hepática moderadamente comprometida (*Child-Pugh B*) a dose inicial recomendada é de 0,3 mg duas vezes ao dia (vide “Características farmacológicas”) e a dose máxima recomendada é de 0,6 mg duas vezes ao dia. Upelior® não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh C*) (vide “Contraindicações” e “Advertências e precauções”).

- Pacientes pediátricos

Upelior® não é recomendado para uso em pacientes pediátricos com Doença de Cushing, uma vez que não há dados clínicos disponíveis para pacientes menores de 18 anos de idade.

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Há dados limitados sobre o uso de Upelior® em pacientes com mais de 65 anos de idade, mas não há evidências que sugiram que o ajuste da dose é necessário em pacientes idosos (vide “Características farmacológicas”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Um total de 201 pacientes com Doença de Cushing receberam Upelior® em estudos de Fase II e Fase III. O perfil de segurança do Upelior® foi consistente com o da classe de análogos da somatostatina, exceto pela ocorrência de hipocortisolismo e graus variados de hiperglicemia.

Os dados descritos abaixo refletem a exposição de 162 pacientes com Doença de Cushing ao Upelior® em um estudo de Fase III. Ao entrar no estudo, os pacientes foram randomizados para receber duas doses diárias de 0,6 mg ou 0,9 mg de Upelior®. A idade média dos pacientes foi de aproximadamente 40 anos, com uma predominância de mulheres (77,8%). A maioria dos pacientes tinha Doença de Cushing persistente ou recorrente (83,3%) e poucos pacientes ($\leq 5\%$) de cada grupo de tratamento tinham recebido anteriormente irradiação hipofisária. A exposição média ao tratamento até a data de corte da eficácia primária e de segurança de análise foi de 10,37 meses (0,03 a 37,8), com 67,9% dos pacientes com pelo menos seis meses de exposição. A frequência e a gravidade das reações adversas ao fármaco (RAFs) foi comparável entre os dois grupos. Critérios de terminologia comum para reações adversas v.03 (CTC) RAFs de graus 1 e 2 foram relatadas em 57,4% dos pacientes. CTC RAFs de grau 3 foram observadas em 35,8% dos pacientes e CTC RAFs de grau 4 foram observados em 2,5% dos pacientes. CTC RAFs de graus 3 e 4 se relacionaram em sua maioria à

hiperglicemia. As RAFs mais comuns (incidência $\geq 10\%$) foram diarreia, náusea, dores abdominais, coletíase, hiperglicemia, diabetes mellitus, fadiga, reações no local da injeção e elevação da hemoglobina glicada. Não houve mortes durante o estudo. As reações adversas relacionadas até a data de corte da análise, suspeitas pelo pesquisador de estarem relacionadas ao fármaco do estudo, e com frequência geral acima de 5%, estão apresentadas na Tabela 5 por grupo de dose randomizada e geral.

Resumo tabulado de reações adversas ao fármaco provenientes de estudos clínicos

As RAFs de estudos clínicos (Tabela 5) estão listadas de acordo com o MedDRA. Dentro de cada sistema, as RAFs estão classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente de cada reação adversa está baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabela 5 Reações adversas ao fármaco suspeitas pelo pesquisador de estarem relacionadas ao medicamento com frequência geral de mais que 5% e outras RAFs em destaque que ocorreram com frequência igual ou menor que 5% em estudo de Fase III com pacientes com Doença de Cushing

Classe de sistema orgânico primária Termo preferido	pasireotida 0,6 mg 2x/dia N=82 n (%)	pasireotida 0,9 mg 2x/dia N=80 n (%)	Geral N=162 n (%)	Intervalo de frequência (Geral)
Distúrbios endócrinos				
Insuficiência adrenal	4(4,9)	5(6,3)	9(5,6)	Comum
Distúrbios de metabolismo e nutrição				
Hiperglicemia	31(37,8)	32(40,0)	63(38,9)	Muito comum
Diabetes mellitus	13(15,9)	16(20,0)	29(17,9)	Muito comum
Diabetes mellitus tipo 2	10(12,2)	5(6,3)	15(9,3)	Comum
Redução do apetite	6(7,3)	7(8,8)	13(8,0)	Comum
Tolerância a glicose prejudicada	2(2,4)	2(2,5)	4(2,5)	Comum
Distúrbios do sistema nervoso				
Dor de cabeça	5(6,1)	7(8,8)	12(7,4)	Comum
Tontura	3(3,8)	3(3,8)	6(3,7)	Comum
Distúrbios cardíacos				
Bradicardia sinusal	6(7,3)	1(1,3)	7(4,3)	Comum
Prolongamento QT	3(3,7)	3(3,8)	6(3,7)	Comum
Distúrbios vasculares				
Hipotensão	2(2,4)	4(5,0)	6(3,7)	Comum
Distúrbios do sangue e sistema linfático				
Anemia	0(0,0)	1(1,3)	1(0,6)	Incomum
Distúrbios gastrintestinais				
Diarreia	46(56,1)	43(53,8)	89(54,9)	Muito comum
Náusea	33(40,2)	43(53,8)	76(46,9)	Muito comum
Dores abdominais	14(17,1)	19(23,8)	33(20,4)	Muito comum
Vômitos	2(2,4)	8(10,0)	10(6,2)	Comum
Dor na parte superior do abdome	6(7,3)	3(3,8)	9(5,6)	Comum
Distúrbios hepatobiliares				
Colelitíase	25(30,5)	23(28,8)	48(29,6)	Muito comum
Colecistite	4(4,9)	1(1,3)	5(3,1)	Comum
Colestase	2(2,4)	2(2,5)	4(2,5)	Comum
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia	4(4,9)	5(6,3)	9(5,6)	Comum
Distúrbios gerais e condições do local da aplicação				
Reação no local da injeção	10(12,2)	12(15,0)	22(13,6)	Muito comum
Fadiga	7(8,5)	12(15,0)	19(11,7)	Muito comum

Classe de sistema orgânico primária Termo preferido	pasireotida 0,6 mg 2x/dia N=82 n (%)	pasireotida 0,9 mg 2x/dia N=80 n (%)	Geral N=162 n (%)	Intervalo de frequência (Geral)
Laboratoriais				
Elevação da hemoglobina glicada	10(12,2)	7(8,8)	17(10,5)	Muito comum
Elevação da alanina aminotransferase	9(11,0)	5(6,3)	14(8,6)	Comum
Elevação da aspartato aminotransferase	5(6,1)	3(3,8)	8(4,9)	Comum
Elevação da gamaglutamiltransferase	8(9,8)	7(8,8)	15(9,3)	Comum
Elevação da lipase	7(8,5)	5(6,3)	12(7,4)	Comum
Elevação da glicose no sangue	6(7,3)	3(3,8)	9(5,6)	Comum
Elevação da amilase no sangue	4(4,9)	0(0,0)	4(2,5)	Comum
Prolongamento do tempo de protrombina	0(0,0)	2(2,5)	2(1,2)	Comum

¹ Colecistite inclui Colecistite aguda

Reações adversas a medicamentos decorrentes da experiência pós-comercialização (frequência desconhecida)

A seguinte reação adversa ao medicamento foi derivada da experiência pós-comercialização com Upelior®. Como essa reação foi relatada voluntariamente em uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida.

Tabela 6 Reação adversa a medicamentos derivada da experiência pós-comercialização (frequência desconhecida)

Distúrbios do metabolismo e nutrição	
	Cetoacidose diabética
	Esteatorréia, Fezes descoloridas*

*Incluindo fezes esbranquiçadas

Descrição de RAFs selecionadas

- Distúrbios do metabolismo da glicose

A elevação do nível da glicose em jejum foi a anormalidade laboratorial CTC de grau 3 mais frequentemente relatada (23,2% dos pacientes) no estudo de Fase III com pacientes com Doença de Cushing. As elevações médias de HbA1c foram menos pronunciadas em pacientes com glicemia normal na entrada no estudo em comparação com pacientes pré-diabéticos ou pacientes diabéticos (Tabela 6).

Tabela 7 Alterações da HbA1c média no 6º mês de acordo com o status glicêmico na entrada no estudo

Status glicêmico na entrada no estudo (n = número geral de pacientes)	600 ug 2x/dia		900 ug 2x/dia	
	Basal	6º mês	Basal	6º mês
Pacientes normoglicêmicos (n=62)	5,29	6,50	5,22	6,75
Pacientes pré-diabéticos (n=38)	5,77	7,45	5,71	7,13
Pacientes diabéticos (n=54)	6,50	7,95	6,42	8,30

Níveis médios da glicose plasmática em jejum (GPJ) comumente elevados no primeiro mês de tratamento, com reduções e estabilização observadas nos meses subsequentes. Os valores da glicose plasmática em jejum e de HbA1c no geral reduziram nos 28 dias após a interrupção da pasireotida, mas permaneceram acima dos valores basais. Dados de acompanhamento de longo prazo não estão disponíveis. Reações adversas de hiperglicemia e diabetes mellitus levaram à interrupção do estudo em 5 (3,1%) e 4 pacientes (2,5%), respectivamente. Recomenda-se o monitoramento dos níveis de glicose no sangue dos pacientes tratados com o Upelior® (vide “Advertências e precauções”).

- Distúrbios gastrintestinais

Como no caso de outros análogos da somatostatina, distúrbios gastrintestinais foram relatados frequentemente com o uso do Upelior®. Esses eventos foram geralmente de baixo grau CTC, não exigiram intervenção e melhoraram com a continuação do tratamento.

- Reações no local da injeção

Foram relatadas reações no local da injeção em 13,6% dos pacientes registrados no estudo de Fase III da Doença de Cushing. Reações no local de injeção também foram relatadas em estudos clínicos com outras populações. Os eventos relatados como mais frequência foram dores locais, eritema, hematoma, hemorragia e prurido. Esses eventos se resolveram espontaneamente e não exigiram intervenção.

- Funcionamento da tireoide

O hipotireoidismo central é uma comorbidade frequentemente descrita na Doença de Cushing. A disfunção da tireoide também é uma reação adversa comum associada ao uso de análogos da somatostatina.

O hipotireoidismo com o uso do Upelior® foi relatado em sete pacientes que participaram do estudo de Fase III da Doença de Cushing, dois dos quais foram considerados pelo pesquisador relacionados ao fármaco do estudo. Contudo, todos os sete pacientes apresentaram TSH próximo ou abaixo do limite inferior da normalidade na época da entrada no estudo, o que exclui um relacionamento conclusivo entre o evento adverso e o uso do Upelior®.

- Enzimas hepáticas

Elevações temporárias das enzimas hepáticas foram relatadas com o uso de análogos da somatostatina e também foram observadas em pacientes saudáveis e pacientes que receberam pasireotida em estudos clínicos. As elevações foram em sua maioria assintomáticas, de baixo grau CTC e reversíveis com a continuação do tratamento. Alguns casos de elevações concomitantes da ALT maiores do que 3x LSN e da bilirrubina maiores do que 2x LSN foram observadas. Todos os casos de elevações concomitantes foram identificados no prazo de dez dias após o início do tratamento com Upelior®. Os indivíduos se recuperaram sem sequelas clínicas e os testes da função hepática retornaram aos valores basais após a suspensão do tratamento.

O monitoramento das enzimas hepáticas é recomendado antes e durante o tratamento com o Upelior® (vide “Advertências e precauções”), conforme clinicamente apropriado.

- Enzimas pancreáticas

Elevações assintomáticas da lipase e da amilase foram observadas em pacientes que receberam pasireotida em estudos clínicos. As elevações foram em sua maioria de baixo grau CTC e reversíveis com a continuação do tratamento. A pancreatite é uma reação adversa potencial associada ao uso de análogos da somatostatina devido à associação entre a colelitíase e a pancreatite aguda.

Atenção: Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdose foi relatado em pacientes recebendo pasireotida por via subcutânea. Doses de até 2,1 mg duas vezes ao dia em voluntários saudáveis com reações adversas como diarreia foi observado com alta frequência.

Em caso de superdose, recomenda-se que tratamento de suporte adequado seja iniciado, conforme determinado pelo status clínico do paciente, até a resolução dos sintomas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7126.0004

Importado e Registrado por:

Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos LTDA

Av. Piraíba, 355, andar 2, sala 6 - Barueri - SP - Brasil

CNPJ: 53.056.057/0001-79

Produzido por: Delpharm Dijon, Quetigny – França

® = Marca registrada em nome de Recordati AG.



SAC: 0800 040 8009

Venda sob prescrição.

VPS15

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/04/2017	0672020/17-0	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	0541522/14-8	MEDICAMENT O NOVO – Registro Eletrônico de Medicament o Novo	11/07/2016	NA	VP5	solução injetável 0,3 mg/ 1 mL solução injetável 0,6 mg/ 1 ML solução injetável 0,9 mg/ 1 mL
							NA	VPS5	
18/05/2017	0930255/17-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	18/05/2017	0930255/17-7	MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	18/05/207	- Apresentações - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP6	solução injetável 0,3 mg/ 1 mL solução injetável 0,6 mg/ 1 ML solução injetável 0,9 mg/ 1 mL
							- Apresentações - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e Precauções - Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS6	
11/02/2020	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	11/02/2020	NA	MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto	11/02/2020	- Logo - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP7	solução injetável 0,3 mg/ 1 mL solução injetável 0,6 mg/ 1 ML solução injetável 0,9 mg/ 1 mL

					de Bula		- Logo - Advertências e Precauções - Reações adversas	VPS7	
26/11/2020	4179639200	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula		1233932/20-6	MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	03/08/2020 efetivo em 01/11/2020	-Alteração dos dizeres legais devido transferência de titularidade - Logo Recordati	VP8	solução injetável 0,3 mg/ 1 mL solução injetável 0,6 mg/ 1 mL solução injetável 0,9 mg/ 1 mL
							-Alteração dos dizeres legais devido transferência de titularidade -Logo Recordati - Alteração da frase de alerta no item 9 da bula ao profissional de saúde para adequação a RDC 406/2020.	VPS8	
04/12/2020	4287039/20-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula		3637637/20-1	7162 - AFE - alteração - medicamentos e insumos farmacêuticos - importadora - endereço matriz	26/11/2020	Dizeres legais: - alteração do endereço da Recordati Rare Diseases no Brasil.	VP9 VPS9	solução injetável 0,3 mg/ 1 mL solução injetável 0,6 mg/ 1 mL solução injetável 0,9 mg/ 1 mL
03/11/2022	4897668/22-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula		3032449/22-1	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	31/10/2022	Cuidados de armazenamento do medicamento: alterado prazo de validade de 24 meses para 36 meses.	VPS10	solução injetável 0,3 mg/ 1 mL solução injetável 0,6 mg/ 1 mL solução injetável 0,9 mg/ 1 mL

21/03/2023	0284009/23-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	01/06/2022	4239618/22-2	11041 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento estéril	13/02/2023	Dizeres legais: - Substituição do fabricante do produto terminado de “Novartis Pharma Stein” para “Delpharm Dijon”.	VP10 VPS11	solução injetável 0,3 mg/ 1 mL solução injetável 0,6 mg/ 1 mL solução injetável 0,9 mg/ 1 mL
29/08/2024	1192634/24-1	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	- Inclusão dos eventos adversos de esteatorréia e fezes descoloridas, conforme avaliação da EMA e FDA. - Adequação aos novos requerimentos da RDC 47/2009, que foi alterada pela RDC 768/2022, quanto aos Dizeres Legais.	VP11 VPS12	solução injetável 0,3 mg/ 1 mL solução injetável 0,6 mg/ 1 mL solução injetável 0,9 mg/ 1 mL
06/02/2025	0169186/25-3	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/12/2024	1772576/24-7	7162 - AFE - alteração - medicamentos e insumos farmacêuticos - importadora - endereço matriz	06/01/2025	Dizeres legais: - Alteração do endereço da Recordati Rare Diseases no Brasil.	VP12 VPS13	solução injetável 0,3 mg/ 1 mL solução injetável 0,6 mg/ 1 mL solução injetável 0,9 mg/ 1 mL
30/12/2025	1654514/25-0	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Frases de alerta, conforme RDC 770/2022 alterada pela RDC 981/2025. Item 4 Contraindicações e Item 5 Advertências e Precauções da bula profissional Item 3 Quando não devo usar este medicamento? E Item 4 O que devo saber antes de usar este medicamento? Da bula ao paciente	VP13 VPS14	solução injetável 0,3 mg/ 1 mL solução injetável 0,6 mg/ 1 mL solução injetável 0,9 mg/ 1 mL

		10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/09/2026	0976897/26-1	1444 - MEDICAMENT O NOVO - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	05/10/2026	Remoção da apresentação da concentração de 0,3mg/mL nos seguintes itens: apresentações; composição e Item 2 – Como esse medicamento funciona.	VP14 VPS15	solução injetável 0,6 mg/ 1 mL solução injetável 0,9 mg/ 1 mL
--	--	---	------------	--------------	--	------------	---	---------------	--