

Signifor[®] LP
pamoato de pasireotida

Recordati Rare Diseases Comércio de
Medicamentos Ltda.

Pó para suspensão injetável
10/20/30/40/60 mg

Bula Profissional

Signifor[®] LP
pamoato de pasireotida

Modelo de Bula Comercial

Signifor® LP

pamoato de pasireotida

APRESENTAÇÕES

Signifor® LP 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg e 60 mg – embalagens contendo 1 frasco-ampola com pó para suspensão injetável, 1 seringa preenchida com diluente, 1 agulha para injeção com dispositivo de segurança e 1 adaptador para o frasco.

VIA INTRAMUSCULAR**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de Signifor® LP contém 10 mg de pasireotida (equivalente a 13,71 mg de pamoato de pasireotida)

Cada frasco-ampola de Signifor® LP contém 20 mg de pasireotida (equivalente a 27,42 mg de pamoato de pasireotida)

Cada frasco-ampola de Signifor® LP contém 30 mg de pasireotida (equivalente a 41,13 mg de pamoato de pasireotida)

Cada frasco-ampola de Signifor® LP contém 40 mg de pasireotida (equivalente a 54,84 mg de pamoato de pasireotida)

Cada frasco-ampola de Signifor® LP contém 60 mg de pasireotida (equivalente a 82,26 mg de pamoato de pasireotida)

Excipientes:

Pó para suspensão injetável: copolímero de glicolida e lactida com glicose, copolímero de glicolida e lactida.

Diluente: manitol, croscarmellose sódica, poloxâmer, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Signifor® LP é indicado para o tratamento de pacientes adultos com acromegalia para os quais a cirurgia do tumor hipofisário foi ineficaz ou não é uma opção e que não estão adequadamente controlados com outros análogos da somatostatina. Signifor® LP reduz os sintomas de acromegalia, que inclui dor de cabeça, transpiração excessiva, dormência das mãos e dos pés, cansaço, e dor nas articulações.

Signifor® LP é indicado para o tratamento de pacientes adultos com doença de Cushing para os quais a cirurgia não é considerada uma opção ou não foi curativa.

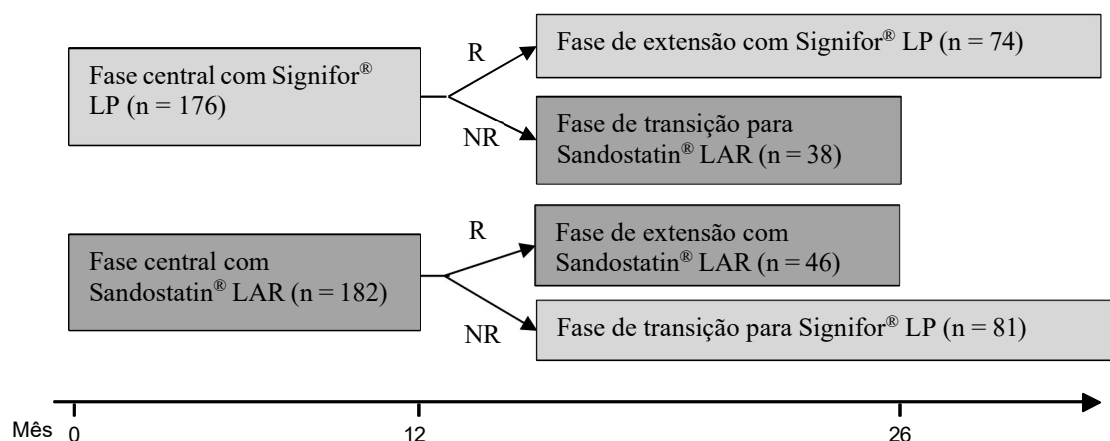
2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Acromegalia****Pacientes sem tratamento medicamentoso prévio, estudo C2305¹**

Foi realizado um estudo de fase III multicêntrico, randomizado, cego, para avaliar a segurança e a eficácia do Signifor® LP versus Sandostatin® LAR em pacientes com acromegalia ativa sem tratamento medicamentoso prévio. Um total de 358 pacientes foram randomizados e tratados. Os pacientes foram randomizados na razão de 1:1 em cada um dos dois grupos de tratamento a seguir: 1) pacientes que foram submetidos a uma ou mais cirurgias da hipófise, mas não receberam tratamento medicamentoso prévio ou 2) pacientes novos (*de-novo*) que apresentaram um adenoma hipofisário visível na ressonância magnética e que recusaram cirurgia da hipófise ou para os quais esta cirurgia é contra-indicada.²

Os dois grupos de tratamento estavam bem equilibrados em termos de parâmetros demográficos basais e características da doença. Dos pacientes nos grupos de tratamento com Signifor® LP e Sandostatin® LAR, 59,7% e 56%, respectivamente, eram pacientes que não haviam realizado cirurgia hipofisária prévia da (*de-novo*). A média de idade dos pacientes era de aproximadamente 45 anos. As mulheres constituíam 52% dos pacientes em ambos os grupos de tratamento, sendo que 59,7% dos pacientes no grupo do Signifor® LP e 61,0% no grupo do Sandostatin® LAR eram caucasianos.^{1,2}

A dose inicial foi de 40 mg para Signifor® LP e 20 mg para Sandostatin® LAR. Permitia-se o aumento da dose para obtenção de eficácia, a critério dos investigadores, após três e seis meses de tratamento se os parâmetros bioquímicos indicassem GH médio $\geq 2,5$ microgramas/L e/ou IGF-1 $>$ LSN (limite superior da normalidade relacionado a idade e sexo). A dose máxima permitida foi de 60 mg de Signifor® LP e 30 mg de Sandostatin® LAR (Figura 1).²

Figura 1 Desenho do estudo – estudo C2305 ¹



R: responsivo / NR: não responsivo. A decisão de continuar no mesmo braço de tratamento ou mudar para o outro braço baseou-se tanto no estado de resposta do paciente quanto no discernimento do investigador.

Fase central

O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes com redução do nível médio de GH < 2,5 microgramas/L e a normalização do IGF-1 aos limites normais (relacionados a idade e sexo) no mês 12. O desfecho primário de eficácia foi atendido; o percentual de pacientes que alcançou o controle bioquímico foi de 31,3% e 19,2% com Signifor® LP e Sandostatin® LAR, respectivamente, demonstrando um resultado superior estatisticamente significativo a favor do Signifor® LP (valor de $p = 0,007$) (Tabela 1). ²

Tabela 1 Resultados principais no mês 12 (estudo C2305)

	Signifor® LP n (%) N = 176	Sandostatin® LAR n (%) N = 182	valor de p
GH < 2,5 microgramas/L e IGF-1 normalizado*	31,3%	19,2%	$p = 0,007$
GH < 2,5 microgramas/L e IGF-1 ≤ LSN	35,8%	20,9%	-
IGF-1 normalizado	38,6%	23,6%	$p = 0,002$
GH < 2,5 microgramas/L	48,3%	51,6%	$p = 0,536$

* Desfecho primário (pacientes com IGF-1 < limite inferior da normalidade [LIN] não foram considerados “responsivos”).

LSN = limite superior da normalidade

O controle bioquímico foi alcançado cedo no estudo (ou seja, no mês 3) por uma proporção mais elevada de pacientes no braço de Signifor® LP do que no braço de Sandostatin® LAR (30,1% e 21,4%) e foi mantido em todas as avaliações subsequentes durante a fase central. ²

Entre os pacientes com pelo menos um aumento da dose, 12,4% dos pacientes no braço de tratamento com Signifor® LP e 8,9% no braço de tratamento com Sandostatin® LAR, alcançaram o controle bioquímico. ²

No mês 12, a redução no volume tumoral foi comparável entre os grupos de tratamento e em pacientes com e sem cirurgia hipofisária prévia. Noventa e oito por cento dos pacientes tratados com Signifor® LP apresentaram ou redução ou nenhuma alteração no volume do tumor, a partir dos valores basais avaliados por imagem de ressonância magnética no mês 12. A alteração média (variação) no volume do tumor foi uma redução de 39,8% (-97,6% para 16,9 %). A proporção de pacientes com redução do volume tumoral superior em 20% no mês 12 foi de 80,8% com Signifor® LP e de 77,4% com Sandostatin® LAR. ³

A qualidade de vida relacionada à saúde, aferida pelo instrumento AcroQoL, foi avaliada na visita inicial e no mês 12. No mês 12, houve melhoras estatisticamente significativas nas pontuações de aparência física e psicológica e nas pontuações globais do AcroQoL, tanto nos grupos de tratamento com Signifor® LP quanto com Sandostatin® LAR. Em média, a melhora observada em relação ao valor basal foi maior com Signifor® LP do que com Sandostatin® LAR, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa. Além disso, o tamanho do anel e cinco sintomas associados a

acromegalia (ou seja, cefaleia, fadiga, transpiração, parestesia e osteoartralgia) receberam pontuação 0 (nenhum sintoma) a 4 (muito grave) em cada mês em ambos os pontos de tempo. No mês 12, houve reduções no tamanho do anel e nas pontuações de gravidade de todos os cinco sintomas em ambos os grupos de tratamento comparados ao valor basal, sem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento.²

Fase de extensão

Ao término da fase central, os pacientes que alcançaram o controle bioquímico ou se beneficiaram do tratamento, conforme avaliado pelo investigador, puderam continuar a ser tratados na fase de extensão com o medicamento do estudo em que foram inicialmente randomizados (Figura 1).²

Durante a fase de extensão, 74 pacientes continuaram a receber Signifor® LP e 46 pacientes continuaram o tratamento com Sandostatin® LAR.^{1,2} No mês 25, 48,6% dos pacientes (36/74) no grupo do Signifor® LP e 45,7% (21/46) no grupo do Sandostatin® LAR alcançaram o controle bioquímico. No mesmo ponto de tempo, 70,3% e 80,4% dos pacientes no braço de Signifor® LP e no braço de Sandostatin® LAR, respectivamente, apresentaram valores médios de GH < 2,5 microgramas/L; e a normalização do IGF-1 foi alcançada por 51,4% e 47,8% dos pacientes, respectivamente. O percentual de pacientes que alcançou o controle bioquímico, incluindo pacientes com IGF-1 < LIN, foi de 60,8% (45/74) no grupo do Signifor® LP e 52,2% (24/46) no grupo do Sandostatin® LAR.²

Durante a fase de extensão, o volume tumoral continuou a diminuir e as melhoras nos sinais e sintomas de acromegalia permaneceram comparáveis entre os dois braços de tratamento. As pontuações do AcroQoL permaneceram numericamente superiores no grupo de Signifor® LP em relação ao grupo de tratamento com Sandostatin® LAR durante toda a fase de extensão.²

Pacientes com controle inadequado da doença

Estudo C2402⁴

O estudo C2402 foi um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, de grupos paralelos, com três braços, correspondendo a Signifor® LP 40 mg ou Signifor® LP 60 mg em caráter duplo-cego versus Sandostatin® LAR 30 mg ou lanreotida ATG 120 mg em regime aberto em pacientes com acromegalia com controle inadequado da doença. Um total de 198 pacientes foi randomizado para receber Signifor® LP 40 mg (n = 65), Signifor® LP 60 mg (n = 65) ou controle ativo (n = 68). Foram tratados 192 pacientes. Um total de 181 pacientes concluiu a fase central (24 semanas) do estudo.^{2,4}

Pacientes com controle inadequado no estudo C2402 foram definidos como pacientes com concentração média de GH de um perfil de cinco pontos durante um período de duas horas > 2,5 microgramas/L e IGF-1 ajustado por sexo e idade > 1,3 × limite superior da normalidade (LSN). Os pacientes tinham que ser tratados com as doses máximas indicadas de Sandostatin® LAR (30 mg) ou lanreotida ATG (120 mg) durante pelo menos seis meses antes da randomização. As características basais demográficas e da doença estavam equilibradas entre os braços de tratamento, com média de idade em torno de 45 anos, proporção aproximadamente igual de homens e mulheres e tempo mediano desde o diagnóstico de aproximadamente quatro anos. Três quartos dos pacientes haviam sido anteriormente tratados com Sandostatin® LAR e um quarto com lanreotida ATG. Quase metade dos pacientes havia passado por outro tratamento clínico anterior adicional para acromegalia, além dos análogos da somatostatina. Dois terços de todos os pacientes havia sido submetido a cirurgia anterior. O valor basal médio de GH foi de 17,6 microgramas/L, 12,1 microgramas/L e 9,5 microgramas/L, nos grupos de 40 mg, 60 mg e de controle ativo, respectivamente. Os valores médios de IGF-1 na visita inicial foram de 2,6, 2,8 e 2,9 X LSN respectivamente.^{2,4}

O desfecho primário de eficácia foi comparar a proporção de pacientes que alcançou o controle bioquímico (definido como níveis médios de GH < 2,5 microgramas/L e normalização de IGF-1 ajustado por sexo e idade) na semana 24 com Signifor® LP 40 mg ou 60 mg versus tratamento contínuo com controle ativo (Sandostatin® LAR 30 mg ou lanreotida ATG 120 mg), separadamente. O estudo atingiu seu desfecho primário de eficácia em ambas as doses de Signifor® LP. A proporção de pacientes que alcançou o controle bioquímico foi de 15,4% (valor de p = 0,0006) e 20,0% (valor de p < 0,0001) com Signifor® LP 40 mg e 60 mg, respectivamente, em 24 semanas comparado a zero no braço de controle ativo (Tabela 2).^{2,4}

Tabela 2 Resultados principais na semana 24 (Estudo C2402)⁴

	Signifor® LP 40 mg N = 65 n (%), valor de p	Signifor® LP 60 mg N = 65 n (%), valor de p	Controle ativo N = 68 n (%)
GH < 2,5 microgramas/L e IGF-1 normalizado*	10 (15,4%), p = 0,0006	13 (20,0%), p < 0,0001	0 (0%)
Normalização de IGF-1	16 (24,6%), p < 0,0001	17 (26,2%), p < 0,0001	0 (0%)
GH < 2,5 microgramas/L	23 (35,4%), -	28 (43,1%), -	9 (13,2%)

* Desfecho primário (pacientes com IGF-1 < limite inferior da normalidade [LIN] não foram considerados “responsivos”).

Em pacientes tratados com Signifor® LP nos quais se observaram reduções dos níveis de GH e IGF-1, essas alterações ocorreram rapidamente e foram mantidas até a semana 24, o que é compatível com o que foi observado em pacientes sem tratamento medicamentoso prévio no estudo C2305.^{2,4}

A proporção de pacientes com redução ou sem alteração no volume do tumor hipofisário na semana 24 foi de 81,0% e 70,3% com Signifor® LP 40 e 60 mg e de 50,0% com controle ativo. A alteração média (variação) no volume do tumor foi uma redução de -10,4% (-74,5% para 19,4%) e -6,3% (-66,7% para 14,5%), a partir dos valores basais para Signifor® LP 40 mg e 60 mg, respectivamente. Além disso, uma proporção mais elevada de pacientes tratados com Signifor® LP (18,5% e 10,8% com 40 mg e 60 mg, respectivamente) do que o comparador ativo (1,5%) atingiu uma redução no volume tumoral de pelo menos 25%.^{2,4}

A qualidade de vida relacionada à saúde, aferida pelo instrumento AcroQoL, foi avaliada na visita inicial e na semana 24. Na semana 24, houve uma melhora nas pontuações de aparência física e psicológica e nas pontuações globais do AcroQoL nos grupos de tratamento com Signifor® LP, tanto com 40 mg quanto com 60 mg. No grupo de Signifor® LP 40 mg, essas alterações foram estatisticamente significativas na parte da avaliação física do AcroQoL. No grupo de Signifor® LP 60 mg, essas alterações foram estatisticamente significativas nas pontuações de aparência física, psicológica e nas pontuações globais. Não houve diferenças estatisticamente significativas no grupo de Sandostatin® LAR ou lanreotida ATG. A melhora média em relação ao valor basal foi maior no grupo de Signifor® LP 60 mg em todas as pontuações. Entretanto, a diferença nas alterações do valor basal até a semana 24 entre os grupos de tratamento não foi estatisticamente significativa.²

Fase de transição do estudo C2305¹

Ao término da fase central, os pacientes que não responderam adequadamente à terapia inicial foram autorizados a mudar para o outro tratamento (Figura 1).

Houve a transição de 81 pacientes de Sandostatin® LAR para Signifor® LP e de 38 pacientes de Signifor® LP para Sandostatin® LAR. Doze meses após a transição, o percentual de pacientes que alcançou o controle bioquímico foi de 17,3% (14/81) com Signifor® LP e 0% (0/38) com Sandostatin® LAR.² O percentual de pacientes que alcançou o controle bioquímico, incluindo pacientes com IGF-1 < LIN, foi de 25,9% no grupo de Signifor® LP e 0% no grupo de Sandostatin® LAR.²

Doze meses após a transição, as taxas de resposta para redução de GH (GH < 2,5 microgramas/L) foram de 44,4% e 23,7% em pacientes tratados com Signifor® LP e Sandostatin® LAR, respectivamente; as taxas de resposta em relação ao IGF-1 foram de 27,2% e 5,3%, respectivamente. Os níveis médios de GH diminuíram acentuadamente em pacientes que mudaram para Signifor® LP, enquanto o nível médio de GH aumentou ao longo do tempo em pacientes que mudaram para Sandostatin® LAR. Os níveis médios de IGF-1 diminuíram ao longo do tempo em pacientes que mudaram para Signifor® LP, ao passo que o nível médio de IGF-1 em pacientes que mudaram para Sandostatin® LAR permaneceu elevado.²

Foi observada uma diminuição adicional no volume tumoral 12 meses após a transposição em ambos os grupos de tratamento e ela foi maior em pacientes que mudaram para o Signifor® LP (-24,7%) do que em pacientes que mudaram para o Sandostatin® LAR (-17,9%).²

Foram observadas melhoras, em relação ao valor basal na transposição, das pontuações de gravidade de sintomas de acromegalia em ambos os tratamentos de transposição.¹

Doença de Cushing

Estudo G2304

Um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico foi conduzido para avaliar a segurança e eficácia de dois regimes posológicos de Signifor® LP ao longo de um período de tratamento de doze meses em pacientes com doença de Cushing com doença persistente ou recorrente, ou pacientes *de novo* que não eram considerados candidatos para cirurgia hipofisária.

O estudo incluiu 150 pacientes com um nível de cortisol livre urinário médio (mUFC) na triagem $\geq 1,5$ e ≤ 5 x LSN, que foram randomizados em uma proporção 1:1 para receber uma dose inicial de Signifor® LP de 10 mg IM uma vez a cada 28 dias ou 30 mg IM uma vez a cada 28 dias. A randomização foi estratificada por valores de mUFC na triagem (1,5 a <2x LSN *versus* 2 a 5x LSN, respectivamente).

Após quatro meses de tratamento, os pacientes que apresentavam mUFC $\leq 1,5$ x LSN continuaram na dose cega à qual eles foram randomizados. Os pacientes com mUFC >1,5 x LSN aos quatro meses tiveram suas doses aumentadas de maneira cega de 10 mg para 30 mg, ou de 30 mg para 40 mg, desde que não houvesse preocupações quanto à tolerabilidade. Aumentos adicionais da dose foram permitidos no mês 7 e mês 9 (em um nível de dose).

A redução da dose em um nível de dose para tolerabilidade foi permitida de maneira cega durante os primeiros sete meses, com um nível mínimo de dose de 5 mg. Após os primeiros sete meses, a titulação decrescente cega de mais de um nível de dose foi permitida em qualquer mês.

Após doze meses de tratamento, os pacientes tiveram a opção de entrar em uma fase de extensão para continuar recebendo Signifor® LP se eles tivessem se beneficiado do tratamento.

O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes em cada braço que eram responsivos mUFC (mUFC $\leq$ LSN) após sete meses de tratamento, independentemente da condição de titulação crescente no mês 4. O principal desfecho secundário foi a proporção de pacientes em cada braço que eram responsivos mUFC após sete meses de tratamento e que não titularam de forma crescente a dose antes do mês 7. O limite pré-especificado do limite inferior do intervalo de confiança de 95% para eficácia para o desfecho primário e principal desfecho secundário foi de 15%. Para os pacientes que descontinuaram entre os meses 4 e 7, o último valor observado de mUFC foi usado para determinar a resposta. Os pacientes que descontinuaram antes do mês 4 foram automaticamente classificados como não responsivos. Outros desfechos secundários incluíram alterações desde o período basal no UFC de 24 horas, ACTH plasmático, níveis séricos de cortisol, sinais e sintomas clínicos da doença de Cushing e qualidade de vida relacionada à saúde (HRQL), conforme medida pelas ferramentas SF-12v2 e CushingQoL. Todas as análises foram conduzidas com base nos grupos de dose randomizados.

As características demográficas basais e o histórico da doença estavam bem equilibrados entre os dois grupos de dose randomizados e eram consistentes com a epidemiologia da doença. A idade média dos pacientes era de aproximadamente 38,5 anos, com uma predominância de pacientes do sexo feminino (78,7%). A maioria dos pacientes tinha doença de Cushing persistente ou recorrente (82,0%).⁵

Resultados

O estudo atendeu ao objetivo primário de eficácia para ambos os grupos de dose. No mês 7, a resposta mUFC foi atingida em 41,9% (IC de 95% 30,5 a 53,9) e 40,8% (IC de 95% 29,7 a 52,7) dos pacientes randomizados para pasireotida LAR em uma dose inicial de 10 mg uma vez a cada 28 dias e 30 mg uma vez a cada 28 dias, respectivamente, independentemente da titulação crescente no mês 4.⁶

Tabela 3 Taxas de resposta no mês 7 por grupo de dose inicial e de acordo com o mUFC na triagem – Análise primária de eficácia

	Pasireotida LAR 10 mg q28d	Pasireotida LAR 30 mg q28d
	n/N (%)	n/N (%)
Categoria de mUFC na triagem	IC de 95%	IC de 95%
Todos os pacientes	31/74 (41,9)	31/76 (40,8)
(análise primária de eficácia)	(30,5, 53,9)	(29,7, 52,7)
$\geq 1,5 \times \text{LSN}$ a $\leq 2 \times \text{LSN}$	13/25 (52,0)	13/25 (52,0)
	(31,3, 72,2)	(31,3, 72,2)
$> 2 \times \text{LSN}$ a $\leq 5 \times \text{LSN}$	18/49 (36,7)	18/51 (35,3)
	(23,4, 51,7)	(22,4, 49,9)

No mês 4, 31/74 (41,9%) e 28/76 (36,8%) pacientes realizaram titulação crescente nos braços de pasireotida LAR 10 mg e 30 mg, respectivamente. Com todos os pacientes que realizaram titulação crescente antes do mês 7 contados como não responsivos, a resposta mUFC no mês 7 foi observada em 28,4% (IC de 95% 18,5 a 40,1) e 31,6% (IC de 95% 21,4 a 43,3) dos pacientes randomizados para pasireotida LAR em uma dose inicial de 10 mg uma vez a cada 28 dias e 30 mg uma vez a cada 28 dias, respectivamente. O estudo atendeu ao principal objetivo secundário de eficácia para ambos os grupos de dose.^{5,6}

Uma análise secundária de eficácia foi conduzida para a proporção combinada de pacientes que obtiveram mUFC $\leq 1,0 \times \text{LSN}$ (controlado) ou apresentaram uma redução de pelo menos 50% no UFC (parcialmente controlado) na fase principal do estudo. A taxa combinada de responsivos controlados ou parcialmente controlados no mês 7 constituiu 50,0% e 56,6% dos pacientes randomizados para os grupos de dose de 10 mg e 30 mg, respectivamente (Tabela 4).⁶

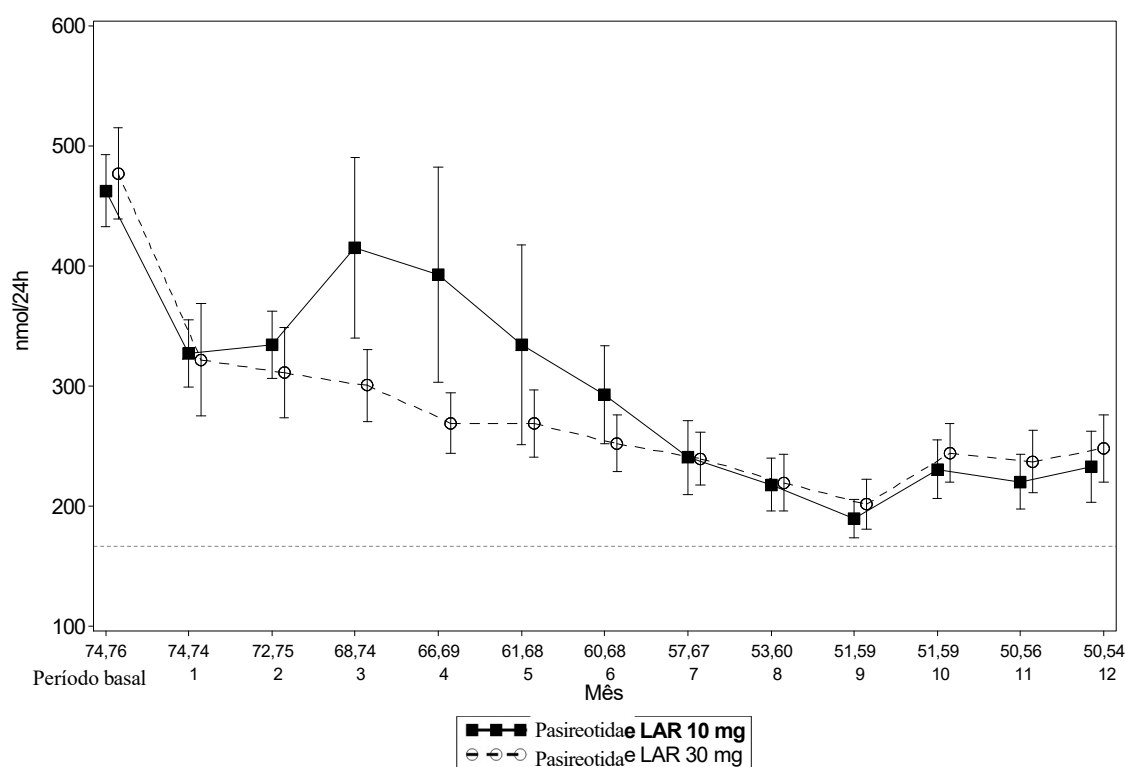
Tabela 4 Taxas de resposta no mês 7 por grupo de dose inicial - análise comprobatória de eficácia

Categoria de resposta	Pasireotida LAR 10 mg q28d N=74	Pasireotida LAR 30 mg q28d N=76
-----------------------	------------------------------------	------------------------------------

	n (%)	n (%)
Controlado	31 (41,9)	31 (40,8)
Parcialmente controlado	6 (8,1%)	12 (15,8%)
Combinado	37 (50,0%)	43 (56,6%)

Em ambos os grupos de dose, Signifor® LP resultou em uma diminuição no mUFC após 1 mês de tratamento, e isso foi mantido ao longo do tempo (Figura 2).⁷

Figura 2 Cortisol Livre Urinário médio (±SE) (nmol/24h) em pontos de tempo até o mês 12 por grupo de dose randomizado



O número de pacientes contribuindo para a média e erro padrão (SE) para cada mês é exibido abaixo ao eixo X (10 mg/30 mg). Esta análise inclui apenas visitas programadas.
--- é o LSN para o ensaio de UFC (166,48 nmol/24h)

Diminuições também foram demonstradas pelo percentual total de alteração nos níveis médios e medianos de UFC nos meses 7 e 12 em comparação aos valores basais (Tabela 5). Reduções nos níveis de cortisol sérico e ACTH plasmático também foram observadas nos meses 7 e 12 para cada grupo de dose.^{6,7}

Tabela 5 Alteração percentual nos níveis médios e medianos de UFC por grupo de dose randomizado no mês 7 e mês 12 em comparação aos valores basais

		Alteração % na pasireotida LAR 10 mg q28d	Alteração % na pasireotida LAR 30 mg q28d
Alteração média (SD) no UFC (% em relação ao valor basal)	Mês 7	-29,3% (102,76)	-33,2% (61,37)
	Mês 12	-30,3% (79,73)	-31,1% (78,41)
Alteração mediana (min, max) no UFC (% em relação ao valor basal)	Mês 7	-47,9% (-94,2, 651,1)	-48,5% (-99,7, 181,7)
	Mês 12	-52,5% (-96,9, 332,8)	-51,9% (-98,7, 422,3)

Reduções clinicamente significativas do volume do tumor hipofisário (diminuição $\geq 20\%$ desde o período basal) foram observadas em ambos os braços de dose. No mês 12, mês 18 e mês 24, a diminuição em % mediana (min, max) em todos os pacientes foi de 17,2% (-92,4, 81,8 [n=73]), 23,3% (-66,7, 62,5 [n=36]) e 25,2% (-77,2, 103,8 [n=26]), respectivamente.⁶

Diminuições clinicamente significativas na pressão arterial sistólica e diastólica na posição supina e no peso corporal foram observadas em ambos os grupos de dose no mês 7. Reduções globais nestes parâmetros tenderam a ser maiores em pacientes que eram responsivos mUFC. Tendências semelhantes foram observadas no mês 12.⁶

No mês 7, a maioria dos pacientes demonstrou melhora ou sinais estáveis da doença de Cushing em comparação ao período basal. O rubor facial melhorou em 43,5% (47/108) dos pacientes, e mais de um terço dos pacientes demonstrou melhora na gordura supraclavicular (34,3%) e gordura dorsal (34,6%). Resultados semelhantes foram registrados no mês 12. A Tabela 6 apresenta os resultados dos sinais da doença de Cushing por percentual do número de pacientes avaliados no mês 7 para cada sinal.⁶

Tabela 6 Percentual de pacientes com sinais melhorados ou estáveis da doença de Cushing desde o período basal até o mês 7

	Pacientes demonstrando melhora ou sinais estáveis n/N (%)	Pacientes demonstrando melhora n/N (%)
Rubor facial	96/108 (88,9)	47/108 (43,5)
Hirsutismo	81/88 (92,0)	23/88 (26,1)
Estrias	95/107 (88,8)	25/107 (23,4)
Hematoma	94/108 (87,0)	21/108 (19,4)
Gordura supraclavicular	97/108 (89,8)	37/108 (34,3)
Gordura dorsal	98/107 (91,6)	37/107 (34,6)
Força muscular	116/122 (95,1)	8/122 (6,6)

A qualidade de vida foi avaliada usando os questionários SF-12v2 e CushingQoL. Uma associação entre a redução no mUFC e a melhora nas pontuações do Resumo do Componente Mental (MCS) do SF-12v2 e CushingQoL desde o período basal foi observada ($p < 0,05$, com base em uma análise de medidas repetidas de dados combinados de todas as visitas programadas durante os primeiros 12 meses do estudo), corroborando que as melhoras no mUFC estavam associadas a benefícios na qualidade de vida.^{5,6}

Referências bibliográficas

1. Study SOM230C2305 CSR - A multicenter, randomized, blinded study to assess safety and efficacy of pasireotida LAR versus. octreotida LAR in patients with active acromegaly. [13]
2. Clinical Overview – Acromegaly. Novartis Pharma AG. Oct 2013. [1]
3. Colao A, Bronstein M, Freda P, et al (2012) Pasireotida LAR is significantly more effective than octreotida LAR at inducing biochemical control in patients with acromegaly: results of a 12-month randomized, double-blind, multicenter, Phase III study; presented at ICE/ECE congress 2012 in Florence/Italy; Endocrine Abstracts 2012, 29 Oct 2012. [21]
4. Study SOM230C2402 CSR - A phase III, multicenter, randomized, parallel-group study to assess the efficacy and safety of double-blind pasireotida LAR 40 mg and pasireotida LAR 60 mg versus open-label octreotida LAR or lanreotida ATG in patients with inadequately controlled acromegaly. [14]
5. Study CSOM230G2304 CSR – A randomized, double-blind, multicenter, phase III study to evaluate the efficacy and safety of pasireotide LAR in patients with Cushing’s disease. [38]6. Clinical Overview – Cushing’s disease. Novartis Pharma AG. Oct 2016. [36]
7. Summary of Clinical Efficacy – Cushing’s disease. Novartis Pharma AG. Oct 2016. [43]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: ATC: H01CB05, somatostatina e análogos

Mecanismo de ação

A pasireotida é um novo ciclo-hexapeptídeo injetável análogo da somatostatina. Assim como os hormônios peptídicos naturais somatostatina 14 e somatostatina 28 (também conhecidos como Fator de inibição da liberação da somatotropina, SRIF) e outros análogos da somatostatina, a pasireotida exerce a sua atividade farmacológica via ligação a receptores da somatostatina (SSTR). São conhecidos cinco subtipos de receptores da somatostatina humana: 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 a receptores SSTR com potências diferentes (Tabela 7). A pasireotida se liga com alta afinidade a quatro dos cinco SSTRs.

Tabela 7 Afinidades de ligação da somatostatina (SRIF-14), pasireotida, octreotida e lanreotida a cinco subtipos de receptores SSTR humanos (SSTR1-5)

Composto	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
somatostatina (SRIF-14)	$0,93 \pm 0,12$	$0,15 \pm 0,02$	$0,56 \pm 0,17$	$1,5 \pm 0,4$	$0,29 \pm 0,04$
pasireotida	$9,3 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,3$	> 100	$0,16 \pm 0,01$
octreotida	280 ± 80	$0,38 \pm 0,08$	$7,1 \pm 1,4$	> 1.000	$6,3 \pm 1,0$
lanreotida	180 ± 20	$0,54 \pm 0,08$	14 ± 9	230 ± 40	17 ± 5

Os resultados são os valores médios + EPM (erro-padrão médio) dos valores da CI_{50} expressos em nmol/L (nM).

Farmacodinâmica

Os receptores da somatostatina são expressos em muitos tecidos, sobretudo em tumores neuroendócrinos nos quais hormônios são secretados em excesso, incluindo o hormônio do crescimento na acromegalia e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na doença de Cushing. Em função de seu amplo perfil de ligação a receptores da somatostatina, a pasireotida tem o potencial de estimular tanto os subtipos receptores do SSTR2 como do SSTR5 relevantes para a inibição da secreção de GH e IGF-1.

Na doença de Cushing, estudos in vitro demonstraram que células tumorais corticotróficas de pacientes com doença de Cushing exibem uma elevada expressão de $hsst5$, enquanto os outros subtipos do receptor não são expressados ou são expressados em níveis menores. A pasireotida se liga aos receptores $hsst$ dos corticotrofos nos adenomas produtores de ACTH, ativando-os, resultando na inibição da secreção de ACTH. A alta afinidade da pasireotida por quatro dos cinco $hssts$, especialmente ao $hsst5$ (vide Tabela 7), fornece os fundamentos para que a pasireotida seja um tratamento eficaz para pacientes com doença de Cushing.

Metabolismo da glicose

Em um estudo de mecanismo, randomizado, duplo-cego, conduzido em voluntários saudáveis, o desenvolvimento de hiperglicemia com pasireotida administrada na forma de Upelior® subcutâneo em doses de 600 e 900 microgramas duas vezes ao dia, estava relacionado a diminuições significativas na secreção de insulina, bem como dos hormônios incretinas (ou seja, peptídeo-1 semelhante ao glucagon [GLP-1] e polipeptídeo insulínico dependente [GIP]). A pasireotida não afetou a sensibilidade à insulina. Em outro estudo randomizado conduzido em voluntários saudáveis, foram investigados os efeitos da pasireotida na glicemia por comparação entre a administração de Upelior® subcutâneo 600 microgramas duas vezes ao dia isoladamente com a coadministração de um medicamento anti-hiperglicêmico (metformina, nateglinida, vildagliptina ou liraglutida, respectivamente). A insulina não foi estudada durante um período de sete dias. A terapia à base de incretinas (agonistas do GLP-1 e inibidores DDP-IV) foi extremamente eficaz no tratamento da hiperglicemia associada a pasireotida em voluntários saudáveis.

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito da pasireotida (administrada como Upelior® subcutâneo) no intervalo QT foi avaliado em dois estudos cruzados completos e controlados do QT. No primeiro estudo, que investigou uma dose de 1.950 microgramas administrada duas vezes ao dia, a alteração média máxima do QTcF em relação ao valor basal, subtraído o placebo ($-\Delta\Delta QTcF$), foi de 17,5 ms (IC de 90%: 15,53; 19,38). No segundo estudo, que investigou doses de 600 microgramas e 1.950 microgramas administradas duas vezes ao dia, as alterações médias máximas do QTcI em relação ao valor basal, subtraído o placebo ($\Delta\Delta QTcI$), foram de 13,19 ms (IC de 90 %: 11,38; 15,01) e 16,12 ms (IC de 90 %: 14,30; 17,95), respectivamente. Em ambos os estudos, a alteração média em relação ao valor basal, subtraído o placebo, ocorreu em duas horas pós-dose. Ambas as doses de Signifor® LP diminuíram a frequência cardíaca, com uma diferença máxima em relação ao placebo observada em uma hora na dose de 600 microgramas duas vezes ao dia (-10,39 bpm) e em 0,5 hora com 1.950 microgramas duas vezes ao dia (-14,91 bpm). Não se observou nenhum episódio de Torsades de points. Os picos de concentração previstos na dose máxima de Signifor® LP de 60 mg em pacientes com acromegalia com função hepática normal e de 40 mg em pacientes com acromegalia com insuficiência hepática moderada de 25,8 ng/mL e 28,8 ng/mL, respectivamente, são semelhantes ao pico de concentração observado (24,3 mg/mL) do Upelior® subcutâneo 600 microgramas duas vezes ao dia e abaixo do pico de concentração observado (80,6 ng/mL) com a dose de 1.950 microgramas duas vezes ao dia. As concentrações máximas previstas para a dose máxima de Signifor® LP de 40 mg em pacientes com doença de Cushing com função hepática normal e de 20 mg em pacientes com doença de Cushing com comprometimento hepático moderado são de 14 ng/mL e 11,7 ng/mL, respectivamente, sendo que ambas

estão abaixo das concentrações máximas observadas de Upelior® 600 microgramas duas vezes ao dia e 1950 microgramas duas vezes ao dia descritas acima.

O aumento do intervalo QT com a administração de pasireotida não é mediado por um efeito no canal de potássio do hERG. A restituição cardíaca, a capacidade do coração de recuperar-se de cada batimento precedente, foi medida nos ECGs contínuos de 24 horas para determinar o efeito da pasireotida na vulnerabilidade à arritmia. A pasireotida melhorou significativamente todos os parâmetros de restituição na presença de prolongamento QT indicando que o prolongamento QT mediado pela pasireotida pode não estar associado a um aumento no risco pró-arritmico. Além disso, a análise morfológica quantitativa das ondas T não mostrou alterações indicativas de diminuição da heterogeneidade espacial da repolarização cardíaca durante o tratamento com pasireotida.

Farmacocinética

A pasireotida para uso intramuscular é formulada como microesferas para liberação prolongada. Após uma única injeção, a concentração plasmática da pasireotida apresenta um pico de liberação inicial uma liberação inicial acelerada no dia da injeção, seguida por uma queda a partir do dia 2 ao 7, e então um aumento lento até a concentração máxima em torno do dia 21, e uma fase de declínio lento ao longo das próximas semanas, concomitante à fase de degradação final da matriz polimérica da forma farmacêutica.

- Absorção

A biodisponibilidade relativa da pasireotida administrada na forma de Signifor® LP em relação a pasireotida administrada na forma de Upelior® subcutâneo é completa. Com base nos dados de biodisponibilidade absoluta de ~100% de pasireotida subcutânea provenientes de estudos pré-clínicos em ratos e macacos, prevê-se que a biodisponibilidade absoluta da pasireotida administrada na forma de Signifor® LP seja completa em humanos.

É improvável que haja efeito de alimentos, uma vez que o Signifor® LP é administrado por via parenteral.

- Distribuição

Em voluntários saudáveis, a pasireotida administrada na forma de Signifor® LP é amplamente distribuída, com um grande volume de distribuição aparente ($V_z/F > 100$ 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 reduzida e é provavelmente um substrato de Pgp, mas prevê-se que o impacto da Pgp na ADME (absorção, distribuição, metabolismo, excreção) da pasireotida seja reduzida. Em níveis de dose terapêuticos, não se prevê que a pasireotida seja 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 ser altamente estável metabolicamente em microsossomos hepáticos e renais humanos. Em voluntários saudáveis, a pasireotida em sua forma inalterada é a forma predominante encontrada no plasma, na urina e nas fezes.

- Eliminação

A pasireotida é eliminada principalmente por clearance (depuração) hepática (excreção biliar) com uma pequena contribuição da via renal. No estudo de ADME humana com pasireotida administrada na forma de Upelior® subcutâneo em uma dose única de 600 microgramas, $55,9 \pm 6,63\%$ da dose de radioatividade foi recuperada durante os primeiros dez dias após a administração, incluindo $48,3 \pm 8,16\%$ da radioatividade nas fezes e $7,63 \pm 2,03\%$ na urina.

O clearance (depuração) aparente (CL/F) da pasireotida administrada na forma de Signifor® LP em voluntários saudáveis é, em média, de 4,5 a 8,5 L/h.

Farmacocinética no estado de equilíbrio

O estado de equilíbrio farmacocinético da pasireotida administrada na forma de Signifor® LP é alcançado após três doses. Após doses intramusculares múltiplas a cada quatro semanas, Signifor® LP demonstra exposições PK aproximadamente proporcionais à dose (concentração mínima no estado de equilíbrio; C_{min} , ss) na faixa de dose de 10 mg a 60 mg a cada quatro semanas.

Populações especiais:

- Pacientes geriátrico (65 anos de idade ou mais)

A idade não é uma covariante significativa na análise farmacocinética da população.

Os dados referentes aos pacientes com mais de 65 anos de idade são limitados, mas não sugerem nenhuma diferença clinicamente importante de segurança e eficácia em relação aos pacientes mais jovens.

- Pacientes pediátricos

Não foram realizados estudos com pacientes pediátricos.

- Pacientes com insuficiência renal

O clearance (depuração) renal teve uma contribuição pequena na eliminação da pasireotida em humanos. Em um estudo clínico com administração de uma dose única de 900µg de pasireotida, como Signifor® LP, em indivíduos com função renal deficiente, a insuficiência renal leve, moderada ou grave, ou falência renal terminal não tiveram um impacto significativo sobre a farmacocinética de pasireotida. A função renal (clearance (depuração) de creatinina e taxa de filtração glomerular estimada) não é uma covariante na análise farmacocinética da população. Portanto, não se prevê que a função renal venha a afetar de maneira significativa os níveis circulantes de pasireotida.

- Pacientes com insuficiência hepática

Em um estudo clínico com administração de dose única de 600µg de pasireotida administrada na forma de Upelior® subcutâneo em indivíduos com insuficiência da função hepática, os indivíduos com insuficiência hepática moderada e grave (Child-Pugh B e C) apresentaram exposições significativamente mais elevadas do que os indivíduos com função hepática normal. Houve aumento de 60% e 79% na AUC_{inf}, aumento de 67% e 69% na C_{máx} e diminuição de 37% e 44% no CL/F, respectivamente, nos grupos com insuficiência hepática moderada e grave em relação ao grupo de controle.

- Dados demográficos

As análises farmacocinéticas da população de pasireotida administrada na forma de Signifor® LP sugerem que raça, sexo e peso corporal não exercem influência clinicamente relevante nos parâmetros farmacocinéticos. Não há necessidade de ajustes de dose em relação aos parâmetros demográficos.

Dados de segurança pré-clínicos

Os estudos de segurança pré-clínicos conduzidos com pasireotida por via subcutânea incluíram farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade e potencial carcinogênico, toxicidade para a reprodução e desenvolvimento. Além disso, foram conduzidos estudos de tolerância e toxicidade de doses repetidas com pasireotida LAR por via intramuscular. A maioria dos achados observados nos estudos de toxicidade de doses repetidas foi reversível e atribuível à farmacologia da pasireotida. Foram observados efeitos em estudos pré-clínicos em exposições consideradas semelhantes ou além da exposição humana máxima.

Nos estudos da farmacologia de segurança (com pasireotida por via subcutânea), a pasireotida não exerceu efeitos adversos nas funções respiratória ou cardiovascular. Foram observadas reduções da atividade geral e comportamental em camundongos na dose de 12 mg/kg, equivalente a aproximadamente 32 vezes a dose terapêutica humana máxima recomendada (MHRD) de pasireotida subcutânea, ou 27 vezes a dose diária máxima estimada de pasireotida LAR com base na área de superfície.

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 in vivo com núcleo de medula óssea de ratos com doses de até 50 mg/kg, aproximadamente 250 vezes a dose terapêutica humana máxima recomendada (MHRD) de pasireotida subcutânea, ou 224 vezes a dose diária máxima estimada de pasireotida LAR com base na área de superfície, mg/m².

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

Em estudos de desenvolvimento embrionário em ratos e coelhos com pasireotida por via subcutânea, a pasireotida não foi teratogênica em doses matematicamente tóxicas (respectivamente 10 e 5 mg/kg/dia), resultando em exposições (AUC_{0 a 24 horas}) respectivamente 144 e 40 vezes maiores do que a MHRD de pasireotida subcutânea ou 106 e 29,6 vezes maiores do que a MHRD de pasireotida LAR. 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. Observou-se redução do peso fetal e retardo consequente da ossificação a 1 mg/kg/dia (exposição 4,8 vezes maior do que a MHRD de pasireotida LAR). A pasireotida não exerceu efeito no parto de ratos que receberam até 10 mg/kg/dia (45 vezes mais do que a MHRD de pasireotida LAR com base na área de superfície, mg/m²). Os dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram a excreção de pasireotida no leite. Foi observado retardo do crescimento fisiológico, atribuído à inibição do GH, a 2 mg/kg/dia (dez vezes mais do que a MHRD de pasireotida subcutânea ou nove vezes mais do que a dose diária máxima estimada de Signifor® LP, com base na área de superfície, mg/m²) durante um estudo pré e pós-natal em ratos. Após o desmame, os ganhos de peso corporal nos filhotes de ratos expostos à pasireotida foram comparáveis aos dos controles, mostrando reversibilidade. A pasireotida não afetou a fertilidade em ratos machos em doses de até 10 mg/kg/dia (uma dose 52 vezes maior do que a MHRD de pasireotida subcutânea ou 45 vezes maior do que a dose diária máxima estimada de Signifor® LP, com base na área de superfície, mg/m²). Nas ratas, conforme esperado pela farmacologia da pasireotida, houve diminuição da fertilidade em doses diárias de 0,1 mg/kg/dia (0,6 vez a dose terapêutica humana máxima

recomendada para pasireotida subcutânea ou 0,5 vez a dose diária máxima estimada de pasireotida LAR, com base na área de superfície, mg/m²), conforme demonstrado pela redução dos números de corpos lúteos e locais de implantação. Foram observados ciclos anormais ou aciclicidade a 1 mg/kg/dia (cinco vezes maior do que a MHRD de pasireotida subcutânea ou 4,5 vezes maior do que a dose diária máxima estimada de pasireotida LAR, com base na área de superfície, mg/m²).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C). Signifor® LP também é contraindicado em caso de hipersensibilidade ao pamoato de pasireotida ou a qualquer um dos componentes da formulação.

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

Metabolismo da glicose

Foram observadas alterações dos níveis glicêmicos em voluntários saudáveis e em pacientes tratados com pasireotida. Foi observado hiperglicemia e, menos frequentemente, hipoglicemia em sujeitos que participaram de estudos clínicos com pasireotida (vide “Reações adversas”).

O desenvolvimento de hiperglicemia parece estar relacionado à diminuição da secreção de insulina, bem como dos hormônios incretinas (ou seja, peptídeo-1 semelhante ao glucagon [GLP-1] e polipeptídeo insulínico dependente [GIP]) (vide “Características farmacológicas”). Em pacientes que desenvolveram hiperglicemia, o quadro geralmente pareceu responder à terapia antidiabética. As reduções da dose ou descontinuação do tratamento com pasireotida devido à hiperglicemia foram infrequentes em estudos clínicos com pasireotida.

O estado glicêmico (glicemia de jejum/hemoglobina A1c [FPG/HbA1c]) deve ser avaliado antes do início do tratamento com pasireotida. O monitoramento de FPG/HbA1c durante o tratamento deve seguir as diretrizes estabelecidas. **O automonitoramento da glicemia e/ou as avaliações da FPG devem ser realizados semanalmente nos primeiros três meses e, depois disso, periodicamente, conforme clinicamente adequado, bem como durante as primeiras quatro a seis semanas após qualquer aumento da dose. Após a descontinuação do tratamento, deve-se proceder o monitoramento glicêmico (p. ex: FPG ou HbA1c) de acordo com a prática clínica.**

Caso haja desenvolvimento de hiperglicemia em um paciente tratado com Signifor® LP, recomenda-se a introdução ou o ajuste de tratamento antidiabético seguindo as diretrizes de tratamento estabelecidas para o tratamento da hiperglicemia. Se a hiperglicemia não controlada persistir a despeito de tratamento médico apropriado, a dose de Signifor® LP deverá ser reduzida ou o tratamento descontinuado. Houve casos pós-comercialização de cetoacidose com Signifor® LP em pacientes com e sem histórico de diabetes. Em alguns casos, fatores predisponentes à cetoacidose, como doença aguda, infecção, distúrbios pancreáticos (por exemplo: 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), deve-se intensificar o controle e o monitoramento do diabetes antes do início e durante a terapia com Signifor® LP.

Eventos cardiovasculares relatados

Foi relatada bradicardia 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 importante ou infarto agudo do miocárdio, bloqueio cardíaco de alto grau, insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe III ou IV), angina instável, taquicardia ventricular prolongada e fibrilação ventricular, devem ser monitorados cuidadosamente.** Ajustes da dose de medicamentos tais como betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio ou agentes para controle do equilíbrio eletrolítico podem ser necessários.

A pasireotida mostrou prolongar o intervalo QT em indivíduos saudáveis, com base em dois estudos conduzidos com a formulação subcutânea. A análise adicional de dados do estudo QT completo, incluindo a análise da restituição batimento a batimento quantitativa no ECG, indicou que a pasireotida não altera a repolarização cardíaca da mesma forma que medicamentos conhecidos por prolongar o QT que foram associados a pró-arritmia (vide “Características farmacológicas”). Nos estudos de fase III com Signifor® LP, todos os eventos relacionados ao QT foram transitórios e solucionaram-se sem intervenção terapêutica. Os estudos de fase III em pacientes com acromegalia não identificaram nenhuma diferença clinicamente significativa em eventos de prolongamento do QT entre o Signifor® LP e análogos da somatostatina testados como comparadores ativos. Não foram observados episódios torsades de points em nenhum estudo clínico com a pasireotida.

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

- síndrome do QT longo congênita;
- doença cardíaca não controlada ou significativa, incluindo infarto do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou bradicardia clinicamente importante;
- administração de medicamentos antiarrítmicos ou de outras substâncias que se sabe serem causadoras de prolongamento do QT;
- 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).

Recomenda-se um ECG inicial antes de começar a terapia com Signifor® LP. É aconselhável o monitoramento de um efeito no intervalo QTc 21 dias após iniciar a terapia e conforme clinicamente indicado. A hipocalemia ou hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração do Signifor® LP e devem ser monitoradas periodicamente durante a terapia.

Exames do fígado

Elevações leves transitórias da aminotransferase são comumente observadas em pacientes tratados com pasireotida. Também foram observados alguns casos de elevações concomitantes de ALT (alanina aminotransferase) superiores a 3 x LSN (limite superior da normalidade) e de bilirrubina superiores a 2 x LSN (vide “Reações adversas”).

Recomenda-se o monitoramento da função hepática antes de iniciar o tratamento com Signifor® LP, após as primeiras 2 a 3 semanas e, depois disso, mensalmente durante três meses de tratamento. A partir de então, a função hepática deve ser monitorada conforme clinicamente indicado.

Pacientes que desenvolverem aumentos dos níveis de transaminase devem ser monitorados frequentemente até que os valores retornem aos níveis de pré-tratamento. A terapia com Signifor® LP deve ser interrompida se o paciente desenvolver icterícia ou outros sinais sugestivos de insuficiência hepática clinicamente importante, em caso de uma elevação sustentada de AST (aspartato aminotransferase) ou ALT de 5 x LSN ou mais, ou se houver elevações de ALT ou AST superiores a 3 x LSN concomitantemente com elevações de bilirrubina superiores a 2 x LSN. Após a interrupção do tratamento com Signifor® LP, os pacientes devem ser monitorados até a resolução. O tratamento não deve ser reiniciado se houver suspeita de que as anormalidades da função hepática estejam relacionadas ao Signifor® LP.

Vesícula biliar e eventos relacionados

A colelitíase (cálculos biliares) é uma reação adversa ao medicamento reconhecida associada ao uso a longo prazo de análogos da somatostatina, tendo sido frequentemente relatada em estudos clínicos com pasireotida (vide “Reações adversas”). Houve casos pós-comercialização de colangite em pacientes que utilizavam Signifor® LP, que na maioria dos casos foram relatados como uma complicação de cálculos biliares. Recomenda-se, portanto, o exame por ultrassom da vesícula biliar antes e em intervalos de 6 a 12 meses durante a terapia com Signifor® LP. A presença de cálculos biliares em pacientes tratados com Signifor® LP é, em grande parte, 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 da hipófise. Pacientes podem, portanto, apresentar deficiência de um ou mais hormônios hipofisários. Uma vez que a atividade farmacológica da pasireotida mimetiza a da somatostatina, não se pode descartar a inibição de outros hormônios da hipófise além do GH/IGF-1 em acromegalia ou ACTH em doença de Cushing. Portanto, **deve-se proceder ao monitoramento da função hipofisária (p. ex: TSH/livre, T₄, ACTH) antes do início da terapia com Signifor® LP e periodicamente durante o tratamento conforme clinicamente adequado.**

Hipocortisolismo

A diminuição da secreção de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) em pacientes com acromegalia e pacientes com doença de Cushing tratados com Signifor® LP pode levar ao hipocortisolismo. **Recomenda-se, portanto, 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, pode ser necessária a substituição da terapia temporária de reposição de esteroides (glicocorticoides) exógenos e/ou a redução da dose ou interrupção do tratamento com Signifor® LP.

Interação medicamento-medicação

A pasireotida pode reduzir a biodisponibilidade relativa da ciclosporina. A administração concomitante de Signifor® LP e ciclosporina pode exigir ajuste da dose da ciclosporina para a manutenção dos níveis terapêuticos do medicamento.

Ver seção “Interações medicamentosas” para maiores detalhes sobre interação medicamento-medicamento.

Mulheres férteis, gravidez, lactação e fertilidade

- Mulheres férteis e medidas contraceptivas

Estudos animais demonstraram que a pasireotida é prejudicial para o feto em desenvolvimento. Mulheres em idade fértil são recomendadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com pasireotida, e também devem ser alertadas de que o tratamento com pasireotida pode levar a um aumento da fertilidade (vide “Fertilidade”).

- Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados com mulheres grávidas. Estudos em animais com pasireotida por via subcutânea demonstraram toxicidade reprodutiva (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). O risco potencial para humanos é desconhecido. Signifor® LP deve ser usado durante a gestação somente se o benefício esperado compensar o risco potencial ao feto.

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

- Parto

Não existem dados disponíveis para humanos. Estudos em ratos com pasireotida por via subcutânea não demonstraram efeitos no parto (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

- Lactação

Não se sabe se a pasireotida é excretada no leite humano. Os dados disponíveis sobre a pasireotida por via subcutânea em ratos demonstraram a excreção da pasireotida no leite (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). Uma vez que não é possível excluir o risco para lactentes, Signifor® LP não deve ser usado por lactantes.

- Fertilidade

Estudos em ratos com pasireotida por via subcutânea demonstraram efeitos nos parâmetros reprodutivos femininos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). A relevância clínica desses efeitos em humanos é desconhecida.

Os benefícios terapêuticos de uma redução nos níveis de hormônio de crescimento (GH) e normalização na concentração do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) em pacientes acromegálicos do sexo feminino tratados com pasireotida, podem levar à melhora da fertilidade. De forma semelhante, os benefícios terapêuticos de uma redução ou normalização dos níveis séricos de cortisol em pacientes do sexo feminino com doença de Cushing tratadas com pasireotida também podem levar à melhor fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacocinéticas previstas resultando em efeitos na pasireotida

A pasireotida apresenta ligação moderada às proteínas e é altamente estável metabolicamente. A pasireotida parece ser um substrato do transportador de efluxo Pgp (glicoproteína P), mas não é um indutor da Pgp. Além disso, em níveis de dose terapêuticos, não se espera que a pasireotida seja:

- um substrato, inibidor ou indutor da CYP450 (citocromo P450);
- um substrato do transportador 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 glicuronosiltransferase 1A1), do transportador de influxo OAT1 ou OAT3, OATP 1B1 ou 1B3, e OCT1 ou OCT2, do transportador de efluxo Pgp, BCRP, MRP2 (proteína tipo 2 de multirresistência a fármacos) ou da BSEP (bomba de exportação de sais biliares).

Com base nesses dados in vitro, o potencial para ligação às proteínas, metabolismo e/ou interação medicamentosa mediada por transportadores é baixo entre a pasireotida e medicamentos concomitantes in vivo.

Foi testada a influência de um inibidor de Pgp na farmacocinética da pasireotida administrada na forma de injeção subcutânea de Upelior® em um estudo de interação medicamentosa com a coadministração de verapamil em voluntários saudáveis. Não foi observada nenhuma alteração na taxa ou na extensão da disponibilidade da pasireotida.

Interações farmacocinéticas previstas resultando em efeitos em outros medicamentos

A pasireotida pode diminuir a biodisponibilidade relativa da ciclosporina. A administração concomitante da pasireotida e da ciclosporina pode necessitar de ajuste da dose de ciclosporina para manter os níveis terapêuticos.

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. Assim, podem ser necessários ajustes da dose de ciclosporina ao se coadministrar pasireotida e ciclosporina (vide “Advertências e precauções”).

Interações farmacodinâmicas previstas

Os dados limitados publicados sugerem que os análogos da somatostatina podem exercer um efeito indireto na redução do clearance (depuração) metabólico de compostos metabolizados por enzimas CYP450 mediante supressão da secreção do hormônio do crescimento. A possibilidade de que a pasireotida possa exercer tal efeito indireto não pode ser excluída com base nos dados disponíveis. Deve-se exercer cautela ao administrar pasireotida concomitantemente com medicamentos de baixo índice terapêutico e que sejam metabolizados principalmente pela CYP3A4 (p. ex: quinidina, terfenadina).

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 vir a exercer tal efeito.

Medicamentos que prolongam o intervalo QT

A pasireotida deve ser utilizada com precaução em pacientes que estão tomando concomitantemente medicamentos que prolongam o intervalo QT, tais como antiarrítmicos de classe Ia (por exemplo, quinidina, procainamida, disopiramida), antiarrítmicos de classe III (por exemplo amiodarona, dronedarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), determinados antibacterianos (eritromicina endovenosa, injeção de pentamidina, claritromicina, moxifloxacina), determinados antipsicóticos (por exemplo cloropromazina, tioridazina, flufenazina, pimozida, haloperidol, tiaprida, amissulprida, sertindol, metadona), determinados anti-histamínicos (por exemplo, terfenadina, astemizol, mizolastina), antimaláricos (por exemplo, cloroquina, halofantrina, lumefantrina) determinados antifúngicos (cetoconazol, exceto no champô), (vide “Advertências e Precauções”).

Medicamentos bradicárdicos

A monitorização clínica da frequência cardíaca, especialmente no início do tratamento, é recomendada em pacientes tratados concomitantemente com pasireotida e medicamentos bradicárdicos, tais como beta bloqueantes (por exemplo, metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol), inibidores da acetilcolinesterase (por exemplo, rivastigmina, fisostigmina), determinados bloqueadores dos canais de cálcio (por exemplo verapamilo, diltiazem, bepridilo), determinados antiarrítmicos (vide “Advertências e Precauções”).

Insulina e medicamentos antidiabéticos

Podem ser necessários ajustes da dose (diminuição ou aumento) de insulina e medicamentos antidiabéticos (por exemplo, metformina, liraglutido, vildagliptina, nateglinida) quando administrados concomitantemente com pasireotida (vide “Advertências e Precauções”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Não congelar. O produto deve ser usado imediatamente após a reconstituição (começo do tratamento em até 3 horas).

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.

Características físicas:

Pó para suspensão injetável: pó ligeiramente amarelado a amarelado.

Diluyente: líquido claro, de incolor a ligeiramente amarelo ou ligeiramente marrom.

Aspecto da suspensão reconstituída: leitosa, levemente amarelada a amarelada, com suspensão homogênea.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**Método de administração**

Signifor® LP deve ser administrado somente por injeção intramuscular profunda por um profissional da saúde treinado. Deve-se preparar a suspensão de Signifor® LP imediatamente antes da administração apenas. O local das injeções intramusculares repetidas deve ser alternado entre o músculo glúteo esquerdo e direito (vide “Instruções de uso”).

Posologia

População alvo geral

Acromegalia

A dose inicial recomendada de Signifor® LP para o tratamento de acromegalia é de 40 mg administrada por injeção intramuscular profunda a cada quatro semanas.

A dose pode ser aumentada até um máximo de 60 mg em pacientes cujos níveis de hormônio de crescimento (GH) e/ou de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) não estiverem totalmente controlados depois de três meses de tratamento com Signifor® LP com 40 mg.

O tratamento de suspeitas de reações adversas ou resposta excessiva ao tratamento (IGF-1 < limite inferior do normal) pode exigir a redução temporária da dose de Signifor® LP. A dose pode ser reduzida, temporária ou permanentemente, em decréscimos de 20 mg.

Doença de Cushing

A dose inicial recomendada de Signifor® LP para o tratamento da doença de Cushing é de 10 mg administrados por injeção intramuscular profunda a cada 4 semanas (q28d).

Após 4 meses de tratamento com a dose inicial de 10 mg uma vez a cada 28 dias, a dose pode ser aumentada para pacientes que não normalizaram o cortisol livre urinário de 24 horas (UFC) e que toleram essa dose, até uma dose máxima de 40 mg uma vez a cada 28 dias. O controle de suspeitas de reações adversas ou de resposta excessiva ao tratamento (por exemplo, níveis de cortisol abaixo do limite inferior de normalidade ou pacientes com sintomas sugestivos de insuficiência adrenal) pode exigir redução da dose para a dose tolerada, interrupção da dose ou descontinuação do tratamento com Signifor® LP.

Dose perdida

Se uma dose de Signifor® LP for perdida, a injeção deve ser administrada assim que possível e a próxima injeção deve ser planejada depois de quatro semanas para retomar a programação normal a cada quatro semanas.

Troca da formulação subcutânea para intramuscular na doença de Cushing

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a troca da formulação de pasireotida subcutânea para intramuscular. Se tal troca for necessária, a dose inicial recomendada para o tratamento da doença de Cushing é de 10 mg de pasireotida por injeção intramuscular profunda a cada 4 semanas. O paciente deve ser monitorado quanto à resposta e tolerabilidade, podendo ser necessários ajustes de dose adicionais.

Populações especiais

- Insuficiência renal

Não há necessidade de ajustar a dose em pacientes com insuficiência da função renal (vide “Características farmacológicas”).

- Insuficiência hepática

Não há necessidade de ajustar a dose em pacientes com leve insuficiência da função hepática (Child-Pugh A). Em pacientes com insuficiência moderada da função hepática (Child-Pugh B):

- Acromegalia: Em pacientes com acromegalia com função hepática moderadamente comprometida, a dose inicial recomendada é de 20 mg a cada quatro semanas e a dose máxima recomendada é de 40 mg a cada quatro semanas (vide “Características farmacológicas”).
- Doença de Cushing: Em pacientes com doença de Cushing com função hepática moderadamente comprometida, a dose inicial recomendada é de 10 mg a cada 4 semanas e a dose máxima recomendada é de 20 mg a cada 4 semanas (vide “Características farmacológicas”).

Signifor® LP não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) (vide “Contraindicações”).

- Pacientes pediátricos

Signifor® LP não é recomendado para uso em pacientes pediátricos, uma vez que não há dados clínicos disponíveis para pacientes com menos de 18 anos de idade.

- Pacientes geriátricos

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

Instruções de uso

Instruções de preparo e injeção intramuscular de Signifor® LP

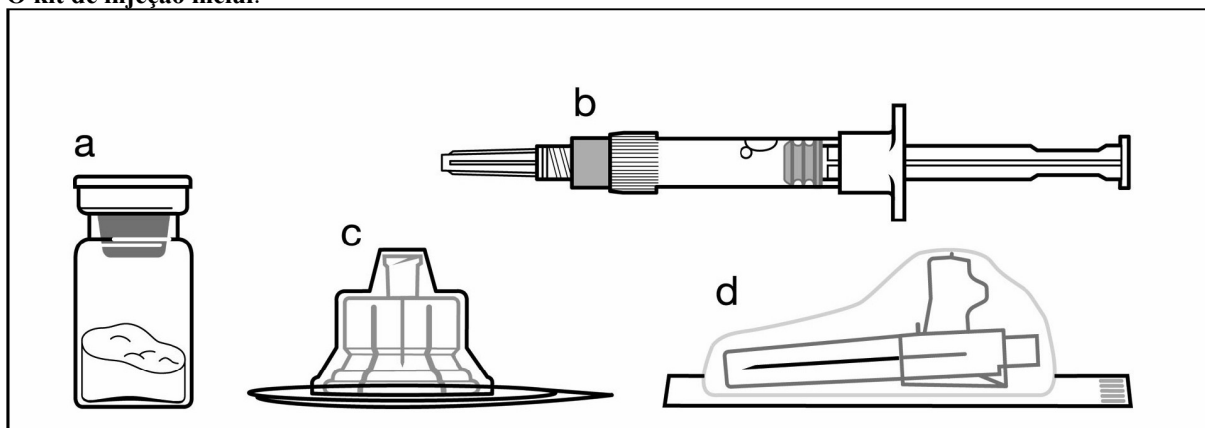
SOMENTE PARA INJEÇÃO INTRAMUSCULAR PROFUNDA

ATENÇÃO:

Há duas etapas críticas na reconstituição de Signifor® LP. **Deixar de segui-las pode resultar na liberação inadequada do medicamento.**

- **O kit de injeção deve atingir a temperatura ambiente.** Remova o kit de injeção do refrigerador e deixe-o em repouso em temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos antes da reconstituição, mas não ultrapasse 24 horas.
- Depois de acrescentar a solução de diluente, **agite o frasco moderadamente** em sentido horizontal durante um mínimo de 30 segundos **até formação de uma suspensão uniforme.**

O kit de injeção inclui:



a Um frasco contendo Signifor® LP em pó

b Uma seringa preenchida contendo a solução de diluente para reconstituição

c Um adaptador para o frasco para reconstituição do medicamento

d Uma agulha de injeção com tampa de segurança (20G x 1,5'')

Siga as instruções abaixo cuidadosamente para assegurar a reconstituição adequada de Signifor® LP antes da injeção intramuscular profunda.

A suspensão de Signifor® LP deve ser preparada apenas **imediatamente** antes da administração.

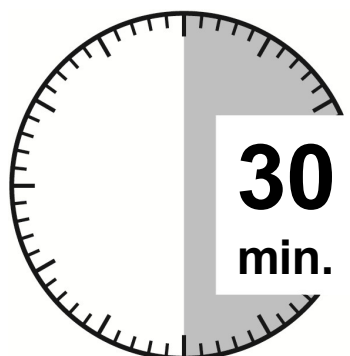
Signifor® LP deve ser administrado somente por um profissional da saúde treinado.

Etapa 1

Retire o kit de injeção de Signifor® LP do armazenamento refrigerado.

ATENÇÃO: é essencial iniciar o processo de reconstituição somente depois que o kit de injeção atingir a temperatura ambiente. Deixe o kit repousar em temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos antes da reconstituição, mas não ultrapasse 24 horas.

Obs.: o kit de injeção pode ser novamente refrigerado, se necessário.



Etapa 2

Remova a tampa plástica do frasco e limpe a rolha de borracha do frasco com uma compressa com álcool.

Remova o filme da tampa da embalagem do adaptador do frasco, mas NÃO retire o adaptador do frasco de sua embalagem.

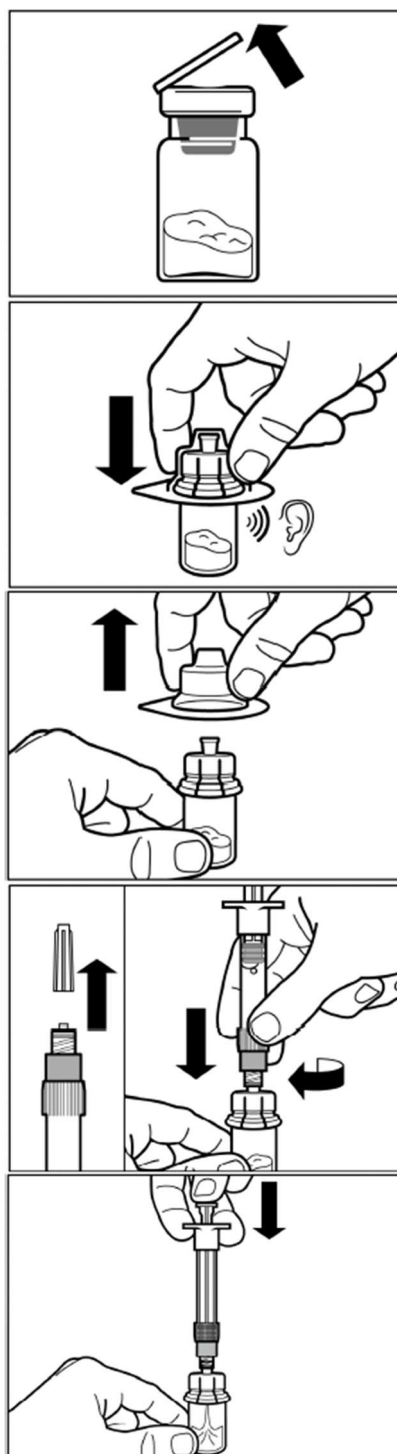
Segurando a embalagem do adaptador do frasco, posicione o adaptador do frasco no alto deste e empurre-o inteiramente para baixo para que se encaixe no lugar, o que é confirmado por um “click” audível.

Levante a embalagem retirando-a do adaptador do frasco com um movimento vertical.

Etapa 3

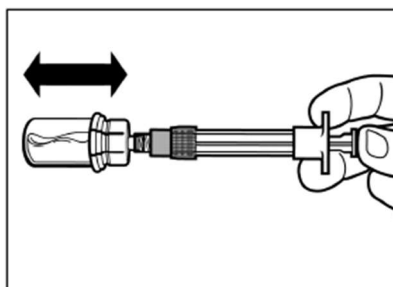
Retire a tampa da seringa preenchida com solução de diluente e **atarraxe** a seringa ao adaptador do frasco.

Empurre o êmbolo lenta e inteiramente para baixo para transferir toda a solução de diluente para o frasco.



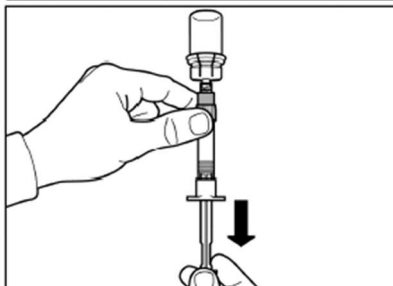
Etapa 4

ATENÇÃO: mantenha o êmbolo pressionado e agite o frasco **moderadamente** em sentido horizontal **por um mínimo de 30 segundos** para que o pó fique inteiramente suspenso. **Repita a agitação moderada por mais 30 segundos se o pó não estiver totalmente suspenso.**

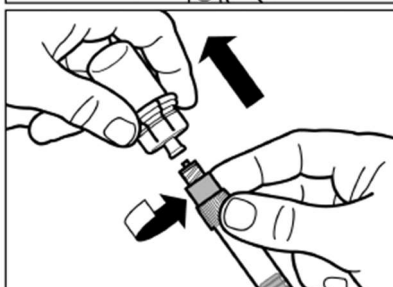


Etapa 5

Inverta a seringa e o frasco, puxe **lentamente** o êmbolo de volta e colete o conteúdo inteiro do frasco na seringa.

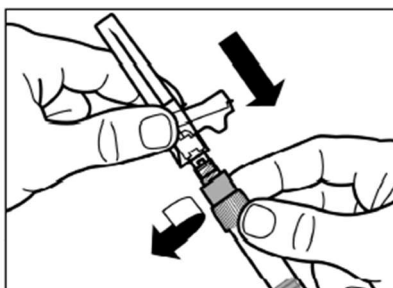


Desatarraxe a seringa do adaptador do frasco.

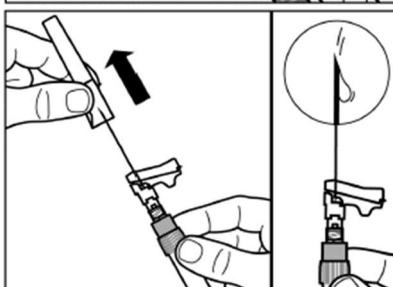


Etapa 6

Atarraxe a agulha de injeção com tampa de segurança na seringa.



Puxe a tampa de proteção para fora da agulha. Para evitar a sedimentação, pode-se agitar levemente a seringa para manter uma suspensão uniforme. Bata levemente na seringa para remover todas as bolhas visíveis e expeli-las da seringa. Signifor® LP reconstituído agora está pronto para administração **imediate**.



Etapa 7

Signifor® LP deve ser aplicado somente por injeção intramuscular profunda; **NUNCA** por via intravenosa. Prepare o local da injeção com uma compressa com álcool.

Insira a agulha inteiramente no glúteo esquerdo ou direito em um ângulo de 90 graus com a derme.

Puxe lentamente o êmbolo de volta para verificar se nenhum vaso sanguíneo foi penetrado (reposicione se um vaso sanguíneo tiver sido penetrado).

Aperte lentamente o êmbolo até que a seringa esteja vazia. Retire a agulha do local da injeção e ative o dispositivo de segurança (conforme exibido na etapa 8).

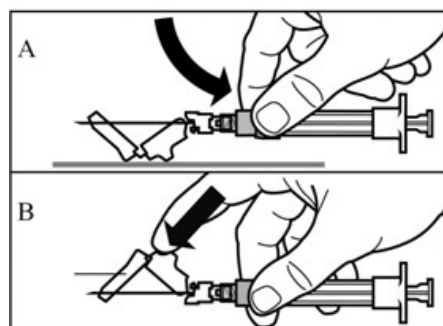
Etapa 8

Ative o dispositivo de segurança sobre a agulha usando um dos dois métodos exibidos:

- pressione a seção articulada do dispositivo de segurança para baixo em uma superfície dura (figura A)
- ou empurre a seção articulada para a frente com o dedo (figura B).

Um “click” audível confirma a ativação adequada.

Descarte a seringa imediatamente em um coletor de material perfuro-cortante.



Precauções especiais de descarte

Todos os produtos não utilizados e materiais residuais devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de Signifor® LP é consistente com a classe de análogos da somastatina, exceto pelo grau e frequência mais elevada de distúrbios do metabolismo da glicose. O perfil de segurança é amplamente semelhante entre as indicações de acromegalia e doença de Cushing.

Acromegalia

A avaliação de segurança baseou-se em 491 pacientes com acromegalia que receberam pasireotida (419 pacientes receberam Signifor® LP e 72 receberam Upelior® subcutâneo) em estudos de fase I, II e III.

Estudo C2305

No estudo C2305, 358 pacientes que não haviam recebido tratamento medicamentoso prévio e cuja cirurgia havia sido ineficaz, ou para os quais a cirurgia não era uma opção (designados “pacientes sem tratamento medicamentoso prévio”) foram randomizados para receber Signifor® LP (dose inicial de 40 mg com possibilidade de titulação ascendente até 60 mg) ou Sandostatin® LAR (dose inicial de 20 mg com possibilidade de titulação ascendente até 30 mg) em uma maneira duplo-cego. As características demográficas basais estavam bem equilibradas entre os braços de tratamento. A média de idade era de 45,4 anos, com proporções iguais de homens e mulheres. Os caucasianos compreendiam 60,3%. A duração média da exposição ao Signifor® LP na fase central e de extensão foi de 75 semanas (N = 178).

As reações adversas mais frequentes relatadas na fase central e de extensão nos braços de Signifor® LP e Sandostatin® LAR foram diarreia (33,1% e 40,6%), coelítíase (30,9% e 36,7%), hiperglicemia (28,1% e 7,2%) e diabetes mellitus (19,7% e 3,9%). As reações adversas de grau 3 ou 4 segundo os Critérios Comuns de Toxicidade (CCT) relatadas em mais de 2% dos pacientes nos braços de Signifor® LP e Sandostatin® LAR foram diabetes mellitus (4,5% e 0%), diarreia (0,6% e 2,8%) e hiperglicemia (2,2% e 0,6%).

As reações adversas relatadas em pacientes que fizeram a transição para o outro braço de tratamento no estudo de fase III foram semelhantes às relatadas na fase central e de extensão.

Estudo C2402

No estudo C2402, 198 pacientes que não atingiram o controle bioquímico ($\text{GH} \leq 2,5$ microgramas/L e IGF-1 normalizado) na terapia com análogos de somatostatina de primeira geração (designados “pacientes com controle inadequado”) foram randomizados para receber Signifor® LP 40 mg, Signifor® LP 60 mg (ambos em caráter duplo-cego) ou no braço de controle ativo (continuar com seu tratamento anterior: Sandostatin® LAR ou lanreotida ATG em regime aberto). As características demográficas estavam equilibradas entre os três braços de tratamento. A média de idade era de 45 anos, com proporções aproximadamente iguais de homens e mulheres. A maioria dos pacientes em todos os braços foi de caucasianos. A duração média da exposição na fase central do estudo C2402 foi de 24 semanas em todos os grupos de tratamento.

As reações adversas mais frequentes observadas no grupo do Signifor® LP 40 mg, 60 mg e controle ativo na fase central de 24 semanas do estudo C2402 foram hiperglicemia (33,3%, 29,0% e 6,1%), diabetes mellitus (19,0%, 25,8% e 4,5%) e diarreia (11,1%, 19,4% e 1,5%). As reações adversas de CCT grau 3 ou 4 relatadas em mais de 2% dos pacientes no grupo do Signifor® LP 40 mg, 60 mg e controle ativo foram hiperglicemia (11,1%, 8,1% e 0%), diabetes mellitus (0%, 3,2% e 0%) e dor abdominal (1,6%, 0%, 0%).

Resumo tabulado das reações adversas ao medicamento provenientes de estudos clínicos em acromegalia

A Tabela 8 apresenta as reações adversas relatadas em pacientes tratados durante pelo menos 26 meses na fase central e de extensão do estudo C2305 de fase III e durante 24 semanas na fase central do estudo C2402 de fase III, suspeitas de estarem relacionadas ao medicamento pelos investigadores e com frequência superior a 5% em quaisquer dos braços de tratamento com Signifor® LP dos dois estudos, e outras reações adversas destacáveis que ocorreram nos dois estudos de fase III com frequência igual ou inferior a 5%. Pacientes que descontinuaram precocemente foram incluídos.

As reações adversas estão listadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos primária do MedDRA. Em cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. As frequências foram definidas como segue: Muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabela 8 Reações adversas ao medicamento nos estudos de fase III para acromegalia

Reações adversas	Fase central e de extensão do estudo C2305 (duração média de exposição de 75 semanas) Pacientes sem tratamento clínico prévio	Fase central do estudo C2402 (duração média de exposição de 24 semanas) Pacientes com controle inadequado		Categoria de frequência
	Signifor® LP 40 mg ¹ n (%) N = 178	Signifor® LP 40 mg n (%) N = 63	Signifor® LP 60 mg n (%) N = 62	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Anemia	4 (2,2)	2 (3,2)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios endócrinos				
Insuficiência adrenal ²	2 (1,1)	1 (1,6)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais				
Hiperglicemia	50 (28,1)	21 (33,3)	18 (29,0)	Muito comum
Diabetes mellitus	35 (19,7)	12 (19,0)	16 (25,8)	Muito comum
Diabetes mellitus tipo 2	11 (6,2)	0 (0,0)	2 (3,2)	Comum
Tolerância à glicose diminuída	3 (1,7)	1 (1,6)	3 (4,8)	Comum
Diminuição de apetite	6 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios do sistema nervoso				
Tontura	12 (6,7)	4 (6,3)	1 (1,6)	Comum
Cefaleia	9 (5,1)	1 (1,6)	1 (1,6)	Comum

Reações adversas	Fase central e de extensão do estudo C2305 (duração média de exposição de 75 semanas) Pacientes sem tratamento clínico prévio	Fase central do estudo C2402 (duração média de exposição de 24 semanas) Pacientes com controle inadequado		Categoria de frequência
	Signifor [®] LP 40 mg ¹ n (%) N = 178	Signifor [®] LP 40 mg n (%) N = 63	Signifor [®] LP 60 mg n (%) N = 62	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Anemia	4 (2,2)	2 (3,2)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios endócrinos				
Insuficiência adrenal ²	2 (1,1)	1 (1,6)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais				
Hiperglicemia	50 (28,1)	21 (33,3)	18 (29,0)	Muito comum
Diabetes mellitus	35 (19,7)	12 (19,0)	16 (25,8)	Muito comum
Diabetes mellitus tipo 2	11 (6,2)	0 (0,0)	2 (3,2)	Comum
Tolerância à glicose diminuída	3 (1,7)	1 (1,6)	3 (4,8)	Comum
Diminuição de apetite	6 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios do sistema nervoso				
Tontura	12 (6,7)	4 (6,3)	1 (1,6)	Comum
Cefaleia	9 (5,1)	1 (1,6)	1 (1,6)	Comum
Distúrbios cardíacos				
Bradicardia sinusal ³	16 (9,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Prolongamento do QT	4 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios gastrintestinais				
Diarreia	59 (33,1)	7 (11,1)	12 (19,4)	Muito comum
Dor abdominal	23 (12,9)	4 (6,3)	3 (4,8)	Muito comum
Distensão abdominal	17 (9,6)	1 (1,6)	0 (0,0)	Comum
Náusea	15 (8,4)	1 (1,6)	2 (3,2)	Comum
Vômito	7 (3,9)	1 (1,6)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios hepatobiliares ⁴				
Colelitíase	55 (30,9)	6 (9,5)	7 (11,3)	Muito comum
Colecistite ⁵	5 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia	28 (15,7)	1 (1,6)	4 (6,5)	Muito comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Reação no local da injeção	14 (7,9)	0 (0,0)	1 (1,6)	Comum
Fadiga	8 (4,5)	1 (1,6)	2 (3,2)	Comum
Laboratoriais				
Aumento de creatinofosfoquinase sérica	17 (9,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Comum
Aumento da glicemia	15 (8,4)	3 (4,8)	4 (6,5)	Comum
Aumento da alanina aminotransferase ⁶	10 (5,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Comum
Aumento da aspartato aminotransferase ⁶	7 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Aumento da gamaglutamiltransferase ⁶	0	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Aumento da hemoglobina glicosilada	10 (5,6)	0 (0,0)	2 (3,2)	Comum
Aumento da lipase	8 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Aumento da amilase sérica	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum

¹Foi permitido o aumento da dose até 60 mg de Signifor® LP após os primeiros três ou seis meses de tratamento (estado estável alcançado) se os parâmetros bioquímicos demonstraram um nível médio de GH $\geq 2,5$ microgramas/L e/ou IGF-1 > LSN (relacionado a idade e ao sexo).

²Insuficiência adrenal inclui o termo preferencial de hipocortisolismo.

³Bradicardia sinusal inclui os seguintes termos preferenciais: bradicardia e bradicardia sinusal.

⁴Colestase foi reportada na doença de Cushing, apesar de não reportada nestes estudos clínicos de acromegalia.

⁵Colecistite também inclui Colecistite aguda.

⁶Aumento das transaminases inclui: aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gamaglutilaminotransferase e aumento de transaminases. Tempo de protrombina prolongado foi relatado em estudos clínicos.

Doença de Cushing

Estudo G2304

Os dados de segurança relatados abaixo são baseados no estudo clínico de Fase III G2304 de 150 pacientes com doença de Cushing, randomizados em uma proporção 1:1 para receber doses iniciais de 10 mg ou 30 mg, com uma possibilidade de titulação crescente para uma dose máxima de 40 mg de Signifor® LP a cada 28 dias. A análise de segurança a seguir é baseada em dados até um momento em que todos os pacientes haviam concluído 12 meses de tratamento ou tinham sido descontinuados. A duração mediana da exposição foi de 14,8 meses (intervalo de 0,9 a 42,5 meses) para os pacientes tratados com Signifor® LP na dose inicial recomendada de 10 mg q28d, e 12,5 meses (intervalo de 0,9 a 45,8 meses) para os pacientes tratados com Signifor® LP na dose inicial de 30 mg q28d.

As RAMs mais comumente relatadas ($\geq 20\%$) com suspeita de estarem relacionadas ao tratamento foram hiperglicemia, diarreia, coletíase e diabetes mellitus. A frequência e a gravidade de RAMs tenderam a ser maiores no grupo iniciando na dose mais alta de 30 mg, mas isso não foi consistente para todas as RAMs.

Resumo tabulado das reações adversas ao medicamento provenientes de estudos clínicos em doença de Cushing

A Tabela 9 apresenta as reações adversas relatadas para os pacientes no estudo de Fase III G2304, com frequências conforme relatadas pelos investigadores como relacionadas ao medicamento.

As RAMs estão listadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos primária do MedDRA. Dentro de cada Classe de Sistema de Órgãos, as RAMs estão classificadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro. As frequências foram definidas como: Muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabela 9 Reações adversas ao medicamento no estudo de Fase III na doença de Cushing

Reações adversas ao medicamento	G2304 (Duração mediana da exposição: 57 semanas)			Categoria de frequência
	Signifor® LP 10 mg N=74 n (%)	Signifor® LP 30 mg N=76 n (%)	Total N=150 n (%)	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Anemia	0	4 (5,3)	4 (2,7)	Comum
Distúrbios endócrinos				
Insuficiência adrenal	3 (4,1)	5 (6,6)	8 (5,3)	Comum
Cortisol reduzido no sangue	2 (2,7)	2 (2,6)	4 (2,7)	Comum
Distúrbios do metabolismo e nutrição				
Diabetes mellitus	13 (17,6)	18 (23,7)	31 (20,7)	Muito comum
Hiperglicemia	35 (47,3)	35 (46,1)	70 (46,7)	Muito comum
Diabetes mellitus tipo 2	3 (4,1)	4 (5,3)	7 (4,7)	Comum
Tolerância à glicose comprometida	2 (2,7)	3 (3,9)	5 (3,3)	Comum
Apetite reduzido	2 (2,7)	8 (10,5)	10 (6,7)	Comum

Reações adversas ao medicamento	G2304 (Duração mediana da exposição: 57 semanas)			Categoria de frequência
	Signifor® LP 10 mg N=74 n (%)	Signifor® LP 30 mg N=76 n (%)	Total N=150 n (%)	
Distúrbios do sistema nervoso				
Cefaleia	2 (2,7)	3 (3,9)	5 (3,3)	Comum
Tontura	5 (6,8)	0	5 (3,3)	Comum
Distúrbios cardíacos				
Bradicardia sinusal*	3 (4,1)	4 (5,3)	6 (4,0)	Comum
QT prolongado no eletrocardiograma	0	1 (1,3)	1 (0,7)	Incomum
Distúrbios gastrointestinais				
Diarreia	21 (28,4)	27 (35,5)	48 (32,0)	Muito comum
Náusea	11 (14,9)	11 (14,5)	22 (14,7)	Muito comum
Dor abdominal**	8 (10,8)	13 (17,1)	21 (14,0)	Muito comum
Vômito	3 (4,1)	1 (1,3)	4 (2,7)	Comum
Distúrbios hepatobiliares				
Colelitíase	14 (18,9)	33 (43,4)	47 (31,3)	Muito comum
Colecistite***	1 (1,4)	2 (2,6)	3 (2,0)	Comum
Colestase	4 (5,4)	2 (2,6)	6 (4,0)	Comum
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia	0	3 (3,9)	3 (2,0)	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Fadiga****	13 (17,6)	8 (10,5)	21 (14)	Muito comum
Reação no local da injeção*****	1 (1,4)	1 (1,3)	2 (1,3)	Comum
Investigações				
Glicemia elevada	6 (8,1)	7 (9,2)	13 (8,7)	Comum
Gama-glutamilttransferase elevada	7 (9,5)	3 (3,9)	10 (6,7)	Comum
Alanina aminotransferase elevada	5 (6,8)	3 (3,9)	8 (5,3)	Comum
Hemoglobina glicosilada elevada	4 (5,4)	4 (5,3)	8 (5,3)	Comum
Aspartato aminotransferase elevada	3 (4,1)	1 (1,3)	4 (2,7)	Comum
Lipase elevada	0	4 (5,3)	4 (2,7)	Comum
Amilase elevada	0	1 (1,3)	1 (0,7)	Incomum
Tempo de protrombina prolongado	1 (1,4)	0	1 (0,7)	Incomum

* Inclui o termo Bradicardia

** Inclui o termo Dor abdominal superior

*** Inclui os termos Colecistite aguda e Colecistite crônica

**** Inclui o termo Astenia

***** Inclui os termos Dor no local da injeção e Hipersensibilidade no local da injeção

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

A seguinte reação adversa ao medicamento foi derivada da experiência pós-comercialização com o Signifor® LP. 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 10 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 reações adversas selecionadas

As seções abaixo descrevem as reações adversas selecionadas observadas com Signifor® LP nas indicações.

Distúrbios do metabolismo da glicose

Recomenda-se o monitoramento dos níveis glicêmicos em paciente tratados com Signifor® LP (vide “Advertências e Precauções”).

Acromegalia:

Glicose plasmática elevada de jejum (FPG) foi a anormalidade laboratorial CCT grau 3/4 mais frequentemente relatada no estudo C2305 de fase III. Na fase central e de extensão deste estudo, foi relatada elevada FPG CT grau 3 em 9,6% e 0,6% e CCT grau 4 em 0,6% e 0 pacientes tratados com Signifor® LP e Sandostatin® LAR, respectivamente. No estudo C2305, o aumento médio absoluto na glicemia de jejum e HbA1c foi semelhante em todos os pacientes tratados com Signifor® LP, independentemente dos valores basais. O pico dos níveis médios de FPG e HbA1c ocorreu dentro dos primeiros três meses de tratamento com Signifor® LP.

Na fase central e de extensão do estudo C2305, as reações adversas de diabetes mellitus e hiperglicemia culminaram em descontinuação do estudo para 3 pacientes (1,7%) versus 2 (1,1%) e em 2 (1,1%) versus 0 pacientes no grupo do Signifor® LP e Sandostatin® LAR, respectivamente.

As elevações de FPG e de HbA1c observadas no tratamento com Signifor® LP são reversíveis após a descontinuação, conforme demonstrado pela rápida diminuição dos níveis de FPG e HbA1c em pacientes que fizeram a transposição do Signifor® LP para Sandostatin® LAR na extensão do estudo C2305. Houve estabilização da FPG e HbA1c em níveis comparáveis aos observados em pacientes tratados com Sandostatin® LAR na fase central do estudo.

No estudo C2402, foi relatada elevada FPG CCT grau 3 em 14,3% e 17,7% dos pacientes no grupo do Signifor® LP 40 mg e 60 mg, respectivamente, e nenhum no grupo de controle ativo. As reações adversas relacionadas à hiperglicemia culminaram na descontinuação do estudo em 6 pacientes (4,8%) apenas no braço de Signifor® LP (2 pacientes [3,2%] com 40 mg e 4 pacientes [6,5%] com 60 mg).

Doença de Cushing:

FPG elevada foi a anormalidade laboratorial de grau CTC 3 mais frequentemente relatada (14,7% dos pacientes) no estudo G2304 de Fase III em pacientes com doença de Cushing; sem casos de grau 4. Aumentos médios na HbA1c foram menos evidentes em pacientes que eram normoglicêmicos na entrada no estudo em comparação aos pacientes pré-diabéticos ou pacientes diabéticos.

Os níveis médios de FPG aumentaram comumente no primeiro mês de tratamento, com diminuições e estabilização observadas nos meses subsequentes. Os valores de FPG e HbA1c geralmente diminuíram após a descontinuação de Signifor® LP, mas continuaram acima dos valores basais. As reações adversas de hiperglicemia e diabetes mellitus levaram à descontinuação do estudo em 3 (2,0%) e 4 pacientes (2,7%), respectivamente.

Distúrbios gastrintestinais

Houve relatos frequentes de distúrbios gastrintestinais com o uso de Signifor® LP. Esses eventos foram habitualmente de grau reduzido, não exigiram intervenção e melhoraram com a continuação do tratamento. Em pacientes com acromegalia, os distúrbios gastrintestinais foram menos frequentes em pacientes com controle inadequado comparados a pacientes sem tratamento medicamentoso prévio.

Reações no local da injeção

Nos estudos de fase III, as reações adversas relacionadas à reação no local da injeção (p. ex: dor no local da injeção, desconforto no local da injeção) foram a maioria de grau 1 ou 2 em gravidade. A incidência desses eventos foi a mais elevada nos primeiros três meses de tratamento. Nos estudos de acromegalia, os eventos foram comparáveis entre pacientes tratados com Signifor® LP e Sandostatin® LAR.

Prolongamento do QT

No estudo C2305 em acromegalia, a proporção de pacientes com intervalos QT/QTc recém-ocorridos destacáveis foi comparável entre os grupos do Signifor® LP e Sandostatin® LAR até a transição, com poucos valores atípicos destacáveis. Foi relatado QTcF > 480 ms em 3 versus 2 pacientes nos grupos do Signifor® LP e Sandostatin® LAR, respectivamente, e QTcF > 60 ms prolongado em relação ao valor basal em 2 versus 1 paciente nos respectivos grupos. No estudo C2402 em acromegalia, o único valor atípico em destaque foi um QTcF > 480 ms em um paciente no grupo do Signifor® LP 40 mg. No Estudo G2304 em doença de Cushing, 2 (1,3%) pacientes apresentaram um valor de QTcF > 480 ms. De modo geral, nenhum paciente apresentou um valor de QTcF > 500 ms nos estudos pivotais com Signifor® LP.

Enzimas hepáticas

Foram relatadas elevações transitórias de enzimas hepáticas com o uso de análogos da somatostatina e estas também foram observadas em indivíduos saudáveis e em pacientes que receberam pasireotida em estudos clínicos. As elevações foram em sua maioria assintomáticas, de grau baixo e reversíveis durante continuação do tratamento. Foram observados poucos casos de elevações concomitantes de ALT superiores a 3 x LSN e de bilirrubina superiores a 2 x LSN com a formulação subcutânea; entretanto, não em pacientes tratados com Signifor® LP. Todos os casos observados de elevações concomitantes foram identificados no prazo de dez dias após o início do tratamento. Os indivíduos se recuperaram sem sequelas clínicas e os testes da função hepática retornaram aos valores basais após a descontinuação do tratamento.

Recomenda-se o monitoramento das enzimas hepáticas antes e durante o tratamento com Signifor® LP (vide “Advertências e precauções”), conforme clinicamente adequado.

Enzimas pancreáticas

Foram observadas elevações assintomáticas da lipase e da amilase em pacientes que receberam pasireotida em estudos clínicos. As elevações foram em sua maioria de grau baixo 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 colelitíase e pancreatite aguda.

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

10. SUPERDOSE

A dose máxima tolerada de Signifor® LP não foi determinada. Não foram observados e relatados casos de superdose. Em estudos clínicos, os pacientes toleraram doses de até 80 mg sem efeitos tóxicos aparentes. Em caso de superdose, os pacientes devem ser monitorados atentamente quanto a sinais e sintomas de reações adversas, e tratamento de suporte deve ser administrado, conforme indicado pelo quadro 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: 1.7126.0005

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

Pó para suspensão injetável:

Produzido por: Recordati AG Rare Diseases Branch, Basel – Suíça e Synergy Health Däniken AG, Däniken, Suíça.

Diluyente:

Fabricado por: Abbott Biologicals B.V., Olst, Holanda.

® = Marca registrada de Recordati AG



SAC: 0800 040 8009

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

VPS13

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
04/10/2018	0965145/18-4	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2015	0826839/15-1	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	24/04/2017	NA	VP3	20 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT
							NA	VPS3	40 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML+ AGU + ADAPT 60MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT
11/02/2020	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	11/02/2020	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	11/02/2020	- Logo - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP4	20 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 40 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML+ AGU + ADAPT
							- Logo - Advertências e Precauções - Reações adversas	VPS4	60MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT
	4179731201	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	20/04/2020	1234015/20-4	MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de	17/08/2020 efetivo em 15/11/2020	Alteração dos dizeres legais devido transferência de titularidade - Logo Recordati	VP5	20 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 40 MG PO SUS INJ IM CT FA VD

26/11/2020					Registro (operação comercial)		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	VPS5	TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML+ AGU + ADAPT 60MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT
04/12/2020	4287023202	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	20/10/2020	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.	VP6 VPS6	20 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 40 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML+ AGU + ADAPT 60MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT
22/01/2022	0283857/21-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	21/01/2021	0271080/21-3	11011 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária	21/01/2021	Dizeres Legais: inclusão do site de Abbott como local principal de embalagem secundária do produto.	VP7 VPS7	20 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 40 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML+ AGU + ADAPT 60MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT
03/11/2022	4897798/22-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	26/07/2019	1291547/19- 5 2159505/19-4	11116-RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de nova concentração 11121-RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de nova indicação terapêutica	18/05/2020	Inclusão das concentrações de 10mg e 30mg. Inclusão da nova indicação para tratamento da doença de Cushing e resumo dos estudos clínicos em resultados de eficácia.	VP8 VPS8	10 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 20 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 30 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 40 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD

									TRANS X 2 ML+ AGU + ADAPT 60MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT
16/03/2023	266590/23-3	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	14/02/2023 06/03/2023	0151911/23-5 0220654/23-4	11005-RDC 73/2016 – NOVO – Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento 11129-RDC 73/2016 – NOVO - Exclusão de local de embalagem secundária do medicamento	06/03/2023	Alteração da razão social da Novartis Pharma AG para Recordati AG Rare Diseases Branch Exclusão da planta Novartis Pharma Stein AG, site alternativo de embalagem secundária	VP9 VPS9	10 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 20 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 30 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 40 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML+ AGU + ADAPT 60MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT
13/03/2024	0313527245	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	14/02/2024	0169633/24-5	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação domedicamento	14/02/2024	Alteração da razão social da Sandoz GmbH para Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH	VP10 VPS10	10 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 20 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 30 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 40 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML+ AGU + ADAPT 60MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT

29/08/2024	1192630246	10451 - MEDICAMENTO 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 VPS11	10 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 20 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 30 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 40 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML+ AGU + ADAPT 60MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT
23/01/2025	0102135/25-8	10451 - MEDICAMENTO 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 VPS12	10 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 20 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 30 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 40 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML+ AGU + ADAPT 60MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT

		10451 - MEDICAMENTO 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	Bula comercial: VP13 VPS13	10 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 20 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 30 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 40 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 60MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT
--	--	--	-----	-----	-----	-----	---	----------------------------------	--

Signifor[®] LP
pamoato de pasireotida

Recordati Rare Diseases Comércio de
Medicamentos Ltda.

Pó para suspensão injetável
10/20/30/40/60 mg

Bula Profissional

Signifor[®] LP
pamoato de pasireotida

Modelo de Bula Institucional

Signifor® LP

pamoato de pasireotida

APRESENTAÇÕES

Signifor® LP 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg e 60 mg – embalagens contendo 1 frasco-ampola com pó para suspensão injetável, 1 seringa preenchida com diluente, 1 agulha para injeção com dispositivo de segurança e 1 adaptador para o frasco.

VIA INTRAMUSCULAR**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de Signifor® LP contém 10 mg de pasireotida (equivalente a 13,71 mg de pamoato de pasireotida)

Cada frasco-ampola de Signifor® LP contém 20 mg de pasireotida (equivalente a 27,42 mg de pamoato de pasireotida)

Cada frasco-ampola de Signifor® LP contém 30 mg de pasireotida (equivalente a 41,13 mg de pamoato de pasireotida)

Cada frasco-ampola de Signifor® LP contém 40 mg de pasireotida (equivalente a 54,84 mg de pamoato de pasireotida)

Cada frasco-ampola de Signifor® LP contém 60 mg de pasireotida (equivalente a 82,26 mg de pamoato de pasireotida)

Excipientes:

Pó para suspensão injetável: copolímero de glicolida e lactida com glicose, copolímero de glicolida e lactida.

Diluente: manitol, croscarmellose sódica, poloxâmer, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Signifor® LP é indicado para o tratamento de pacientes adultos com acromegalia para os quais a cirurgia do tumor hipofisário foi ineficaz ou não é uma opção e que não estão adequadamente controlados com outros análogos da somatostatina. Signifor® LP reduz os sintomas de acromegalia, que inclui dor de cabeça, transpiração excessiva, dormência das mãos e dos pés, cansaço, e dor nas articulações.

Signifor® LP é indicado para o tratamento de pacientes adultos com doença de Cushing para os quais a cirurgia não é considerada uma opção ou não foi curativa.

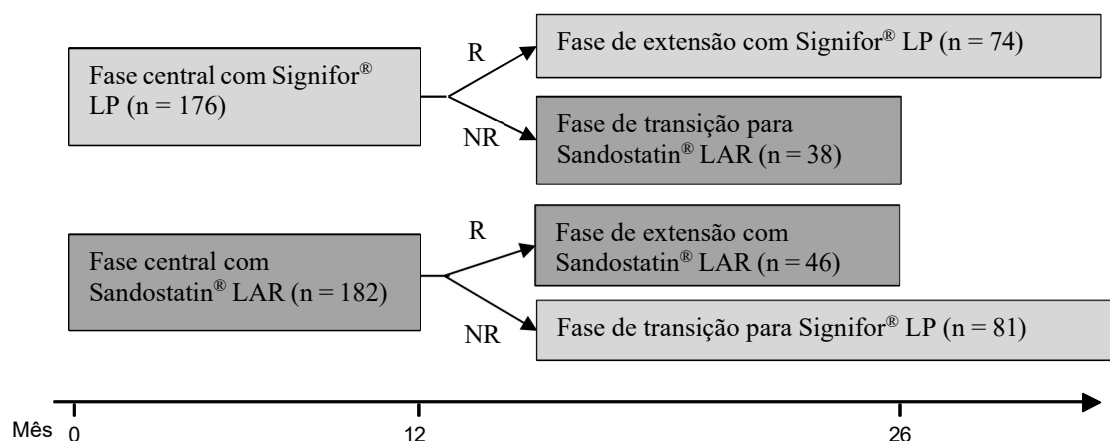
2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Acromegalia****Pacientes sem tratamento medicamentoso prévio, estudo C2305¹**

Foi realizado um estudo de fase III multicêntrico, randomizado, cego, para avaliar a segurança e a eficácia do Signifor® LP versus Sandostatin® LAR em pacientes com acromegalia ativa sem tratamento medicamentoso prévio. Um total de 358 pacientes foram randomizados e tratados. Os pacientes foram randomizados na razão de 1:1 em cada um dos dois grupos de tratamento a seguir: 1) pacientes que foram submetidos a uma ou mais cirurgias da hipófise, mas não receberam tratamento medicamentoso prévio ou 2) pacientes novos (*de-novo*) que apresentaram um adenoma hipofisário visível na ressonância magnética e que recusaram cirurgia da hipófise ou para os quais esta cirurgia é contra-indicada.²

Os dois grupos de tratamento estavam bem equilibrados em termos de parâmetros demográficos basais e características da doença. Dos pacientes nos grupos de tratamento com Signifor® LP e Sandostatin® LAR, 59,7% e 56%, respectivamente, eram pacientes que não haviam realizado cirurgia hipofisária prévia da (*de-novo*). A média de idade dos pacientes era de aproximadamente 45 anos. As mulheres constituíam 52% dos pacientes em ambos os grupos de tratamento, sendo que 59,7% dos pacientes no grupo do Signifor® LP e 61,0% no grupo do Sandostatin® LAR eram caucasianos.^{1,2}

A dose inicial foi de 40 mg para Signifor® LP e 20 mg para Sandostatin® LAR. Permitia-se o aumento da dose para obtenção de eficácia, a critério dos investigadores, após três e seis meses de tratamento se os parâmetros bioquímicos indicassem GH médio $\geq 2,5$ microgramas/L e/ou IGF-1 $>$ LSN (limite superior da normalidade relacionado a idade e sexo). A dose máxima permitida foi de 60 mg de Signifor® LP e 30 mg de Sandostatin® LAR (Figura 1).²

Figura 1 Desenho do estudo – estudo C2305 ¹



R: responsivo / NR: não responsivo. A decisão de continuar no mesmo braço de tratamento ou mudar para o outro braço baseou-se tanto no estado de resposta do paciente quanto no discernimento do investigador.

Fase central

O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes com redução do nível médio de GH < 2,5 microgramas/L e a normalização do IGF-1 aos limites normais (relacionados a idade e sexo) no mês 12. O desfecho primário de eficácia foi atendido; o percentual de pacientes que alcançou o controle bioquímico foi de 31,3% e 19,2% com Signifor® LP e Sandostatin® LAR, respectivamente, demonstrando um resultado superior estatisticamente significativo a favor do Signifor® LP (valor de $p = 0,007$) (Tabela 1). ²

Tabela 1 Resultados principais no mês 12 (estudo C2305)

	Signifor® LP n (%) N = 176	Sandostatin® LAR n (%) N = 182	valor de p
GH < 2,5 microgramas/L e IGF-1 normalizado*	31,3%	19,2%	$p = 0,007$
GH < 2,5 microgramas/L e IGF-1 ≤ LSN	35,8%	20,9%	-
IGF-1 normalizado	38,6%	23,6%	$p = 0,002$
GH < 2,5 microgramas/L	48,3%	51,6%	$p = 0,536$

* Desfecho primário (pacientes com IGF-1 < limite inferior da normalidade [LIN] não foram considerados “responsivos”).

LSN = limite superior da normalidade

O controle bioquímico foi alcançado cedo no estudo (ou seja, no mês 3) por uma proporção mais elevada de pacientes no braço de Signifor® LP do que no braço de Sandostatin® LAR (30,1% e 21,4%) e foi mantido em todas as avaliações subsequentes durante a fase central. ²

Entre os pacientes com pelo menos um aumento da dose, 12,4% dos pacientes no braço de tratamento com Signifor® LP e 8,9% no braço de tratamento com Sandostatin® LAR, alcançaram o controle bioquímico. ²

No mês 12, a redução no volume tumoral foi comparável entre os grupos de tratamento e em pacientes com e sem cirurgia hipofisária prévia. Noventa e oito por cento dos pacientes tratados com Signifor® LP apresentaram ou redução ou nenhuma alteração no volume do tumor, a partir dos valores basais avaliados por imagem de ressonância magnética no mês 12. A alteração média (variação) no volume do tumor foi uma redução de 39,8% (-97,6% para 16,9 %). A proporção de pacientes com redução do volume tumoral superior em 20% no mês 12 foi de 80,8% com Signifor® LP e de 77,4% com Sandostatin® LAR. ³

A qualidade de vida relacionada à saúde, aferida pelo instrumento AcroQol, foi avaliada na visita inicial e no mês 12. No mês 12, houve melhoras estatisticamente significativas nas pontuações de aparência física e psicológica e nas pontuações globais do AcroQoL, tanto nos grupos de tratamento com Signifor® LP quanto com Sandostatin® LAR. Em média, a melhora observada em relação ao valor basal foi maior com Signifor® LP do que com Sandostatin® LAR, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa. Além disso, o tamanho do anel e cinco sintomas associados a

acromegalia (ou seja, cefaleia, fadiga, transpiração, parestesia e osteoartralgia) receberam pontuação 0 (nenhum sintoma) a 4 (muito grave) em cada mês em ambos os pontos de tempo. No mês 12, houve reduções no tamanho do anel e nas pontuações de gravidade de todos os cinco sintomas em ambos os grupos de tratamento comparados ao valor basal, sem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento.²

Fase de extensão

Ao término da fase central, os pacientes que alcançaram o controle bioquímico ou se beneficiaram do tratamento, conforme avaliado pelo investigador, puderam continuar a ser tratados na fase de extensão com o medicamento do estudo em que foram inicialmente randomizados (Figura 1).²

Durante a fase de extensão, 74 pacientes continuaram a receber Signifor® LP e 46 pacientes continuaram o tratamento com Sandostatin® LAR.^{1,2} No mês 25, 48,6% dos pacientes (36/74) no grupo do Signifor® LP e 45,7% (21/46) no grupo do Sandostatin® LAR alcançaram o controle bioquímico. No mesmo ponto de tempo, 70,3% e 80,4% dos pacientes no braço de Signifor® LP e no braço de Sandostatin® LAR, respectivamente, apresentaram valores médios de GH < 2,5 microgramas/L; e a normalização do IGF-1 foi alcançada por 51,4% e 47,8% dos pacientes, respectivamente. O percentual de pacientes que alcançou o controle bioquímico, incluindo pacientes com IGF-1 < LIN, foi de 60,8% (45/74) no grupo do Signifor® LP e 52,2% (24/46) no grupo do Sandostatin® LAR.²

Durante a fase de extensão, o volume tumoral continuou a diminuir e as melhoras nos sinais e sintomas de acromegalia permaneceram comparáveis entre os dois braços de tratamento. As pontuações do AcroQoL permaneceram numericamente superiores no grupo de Signifor® LP em relação ao grupo de tratamento com Sandostatin® LAR durante toda a fase de extensão.²

Pacientes com controle inadequado da doença

Estudo C2402⁴

O estudo C2402 foi um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, de grupos paralelos, com três braços, correspondendo a Signifor® LP 40 mg ou Signifor® LP 60 mg em caráter duplo-cego versus Sandostatin® LAR 30 mg ou lanreotida ATG 120 mg em regime aberto em pacientes com acromegalia com controle inadequado da doença. Um total de 198 pacientes foi randomizado para receber Signifor® LP 40 mg (n = 65), Signifor® LP 60 mg (n = 65) ou controle ativo (n = 68). Foram tratados 192 pacientes. Um total de 181 pacientes concluiu a fase central (24 semanas) do estudo.^{2,4}

Pacientes com controle inadequado no estudo C2402 foram definidos como pacientes com concentração média de GH de um perfil de cinco pontos durante um período de duas horas > 2,5 microgramas/L e IGF-1 ajustado por sexo e idade > 1,3 × limite superior da normalidade (LSN). Os pacientes tinham que ser tratados com as doses máximas indicadas de Sandostatin® LAR (30 mg) ou lanreotida ATG (120 mg) durante pelo menos seis meses antes da randomização. As características basais demográficas e da doença estavam equilibradas entre os braços de tratamento, com média de idade em torno de 45 anos, proporção aproximadamente igual de homens e mulheres e tempo mediano desde o diagnóstico de aproximadamente quatro anos. Três quartos dos pacientes haviam sido anteriormente tratados com Sandostatin® LAR e um quarto com lanreotida ATG. Quase metade dos pacientes havia passado por outro tratamento clínico anterior adicional para acromegalia, além dos análogos da somatostatina. Dois terços de todos os pacientes havia sido submetido a cirurgia anterior. O valor basal médio de GH foi de 17,6 microgramas/L, 12,1 microgramas/L e 9,5 microgramas/L, nos grupos de 40 mg, 60 mg e de controle ativo, respectivamente. Os valores médios de IGF-1 na visita inicial foram de 2,6, 2,8 e 2,9 X LSN respectivamente.^{2,4}

O desfecho primário de eficácia foi comparar a proporção de pacientes que alcançou o controle bioquímico (definido como níveis médios de GH < 2,5 microgramas/L e normalização de IGF-1 ajustado por sexo e idade) na semana 24 com Signifor® LP 40 mg ou 60 mg versus tratamento contínuo com controle ativo (Sandostatin® LAR 30 mg ou lanreotida ATG 120 mg), separadamente. O estudo atingiu seu desfecho primário de eficácia em ambas as doses de Signifor® LP. A proporção de pacientes que alcançou o controle bioquímico foi de 15,4% (valor de p = 0,0006) e 20,0% (valor de p < 0,0001) com Signifor® LP 40 mg e 60 mg, respectivamente, em 24 semanas comparado a zero no braço de controle ativo (Tabela 2).^{2,4}

Tabela 2 Resultados principais na semana 24 (Estudo C2402)⁴

	Signifor® LP 40 mg N = 65 n (%), valor de p	Signifor® LP 60 mg N = 65 n (%), valor de p	Controle ativo N = 68 n (%)
GH < 2,5 microgramas/L e IGF-1 normalizado*	10 (15,4%), p = 0,0006	13 (20,0%), p < 0,0001	0 (0%)
Normalização de IGF-1	16 (24,6%), p < 0,0001	17 (26,2%), p < 0,0001	0 (0%)
GH < 2,5 microgramas/L	23 (35,4%), -	28 (43,1%), -	9 (13,2%)

* Desfecho primário (pacientes com IGF-1 < limite inferior da normalidade [LIN] não foram considerados “responsivos”).

Em pacientes tratados com Signifor® LP nos quais se observaram reduções dos níveis de GH e IGF-1, essas alterações ocorreram rapidamente e foram mantidas até a semana 24, o que é compatível com o que foi observado em pacientes sem tratamento medicamentoso prévio no estudo C2305.^{2,4}

A proporção de pacientes com redução ou sem alteração no volume do tumor hipofisário na semana 24 foi de 81,0% e 70,3% com Signifor® LP 40 e 60 mg e de 50,0% com controle ativo. A alteração média (variação) no volume do tumor foi uma redução de -10,4% (-74,5% para 19,4%) e -6,3% (-66,7% para 14,5%), a partir dos valores basais para Signifor® LP 40 mg e 60 mg, respectivamente. Além disso, uma proporção mais elevada de pacientes tratados com Signifor® LP (18,5% e 10,8% com 40 mg e 60 mg, respectivamente) do que o comparador ativo (1,5%) atingiu uma redução no volume tumoral de pelo menos 25%.^{2,4}

A qualidade de vida relacionada à saúde, aferida pelo instrumento AcroQoL, foi avaliada na visita inicial e na semana 24. Na semana 24, houve uma melhora nas pontuações de aparência física e psicológica e nas pontuações globais do AcroQoL nos grupos de tratamento com Signifor® LP, tanto com 40 mg quanto com 60 mg. No grupo de Signifor® LP 40 mg, essas alterações foram estatisticamente significativas na parte da avaliação física do AcroQoL. No grupo de Signifor® LP 60 mg, essas alterações foram estatisticamente significativas nas pontuações de aparência física, psicológica e nas pontuações globais. Não houve diferenças estatisticamente significativas no grupo de Sandostatin® LAR ou lanreotida ATG. A melhora média em relação ao valor basal foi maior no grupo de Signifor® LP 60 mg em todas as pontuações. Entretanto, a diferença nas alterações do valor basal até a semana 24 entre os grupos de tratamento não foi estatisticamente significativa.²

Fase de transição do estudo C2305¹

Ao término da fase central, os pacientes que não responderam adequadamente à terapia inicial foram autorizados a mudar para o outro tratamento (Figura 1).

Houve a transição de 81 pacientes de Sandostatin® LAR para Signifor® LP e de 38 pacientes de Signifor® LP para Sandostatin® LAR. Doze meses após a transição, o percentual de pacientes que alcançou o controle bioquímico foi de 17,3% (14/81) com Signifor® LP e 0% (0/38) com Sandostatin® LAR.² O percentual de pacientes que alcançou o controle bioquímico, incluindo pacientes com IGF-1 < LIN, foi de 25,9% no grupo de Signifor® LP e 0% no grupo de Sandostatin® LAR.²

Doze meses após a transição, as taxas de resposta para redução de GH (GH < 2,5 microgramas/L) foram de 44,4% e 23,7% em pacientes tratados com Signifor® LP e Sandostatin® LAR, respectivamente; as taxas de resposta em relação ao IGF-1 foram de 27,2% e 5,3%, respectivamente. Os níveis médios de GH diminuíram acentuadamente em pacientes que mudaram para Signifor® LP, enquanto o nível médio de GH aumentou ao longo do tempo em pacientes que mudaram para Sandostatin® LAR. Os níveis médios de IGF-1 diminuíram ao longo do tempo em pacientes que mudaram para Signifor® LP, ao passo que o nível médio de IGF-1 em pacientes que mudaram para Sandostatin® LAR permaneceu elevado.²

Foi observada uma diminuição adicional no volume tumoral 12 meses após a transposição em ambos os grupos de tratamento e ela foi maior em pacientes que mudaram para o Signifor® LP (-24,7%) do que em pacientes que mudaram para o Sandostatin® LAR (-17,9%).²

Foram observadas melhoras, em relação ao valor basal na transposição, das pontuações de gravidade de sintomas de acromegalia em ambos os tratamentos de transposição.¹

Doença de Cushing

Estudo G2304

Um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico foi conduzido para avaliar a segurança e eficácia de dois regimes posológicos de Signifor® LP ao longo de um período de tratamento de doze meses em pacientes com doença de Cushing com doença persistente ou recorrente, ou pacientes *de novo* que não eram considerados candidatos para cirurgia hipofisária.

O estudo incluiu 150 pacientes com um nível de cortisol livre urinário médio (mUFC) na triagem $\geq 1,5$ e ≤ 5 x LSN, que foram randomizados em uma proporção 1:1 para receber uma dose inicial de Signifor® LP de 10 mg IM uma vez a cada 28 dias ou 30 mg IM uma vez a cada 28 dias. A randomização foi estratificada por valores de mUFC na triagem (1,5 a <2x LSN versus 2 a 5x LSN, respectivamente).

Após quatro meses de tratamento, os pacientes que apresentavam mUFC $\leq 1,5$ x LSN continuaram na dose cega à qual eles foram randomizados. Os pacientes com mUFC >1,5 x LSN aos quatro meses tiveram suas doses aumentadas de maneira cega de 10 mg para 30 mg, ou de 30 mg para 40 mg, desde que não houvesse preocupações quanto à tolerabilidade. Aumentos adicionais da dose foram permitidos no mês 7 e mês 9 (em um nível de dose).

A redução da dose em um nível de dose para tolerabilidade foi permitida de maneira cega durante os primeiros sete meses, com um nível mínimo de dose de 5 mg. Após os primeiros sete meses, a titulação decrescente cega de mais de um nível de dose foi permitida em qualquer mês.

Após doze meses de tratamento, os pacientes tiveram a opção de entrar em uma fase de extensão para continuar recebendo Signifor® LP se eles tivessem se beneficiado do tratamento.

O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes em cada braço que eram responsivos mUFC (mUFC $\leq$ LSN) após sete meses de tratamento, independentemente da condição de titulação crescente no mês 4. O principal desfecho secundário foi a proporção de pacientes em cada braço que eram responsivos mUFC após sete meses de tratamento e que não titularam de forma crescente a dose antes do mês 7. O limite pré-especificado do limite inferior do intervalo de confiança de 95% para eficácia para o desfecho primário e principal desfecho secundário foi de 15%. Para os pacientes que descontinuaram entre os meses 4 e 7, o último valor observado de mUFC foi usado para determinar a resposta. Os pacientes que descontinuaram antes do mês 4 foram automaticamente classificados como não responsivos. Outros desfechos secundários incluíram alterações desde o período basal no UFC de 24 horas, ACTH plasmático, níveis séricos de cortisol, sinais e sintomas clínicos da doença de Cushing e qualidade de vida relacionada à saúde (HRQL), conforme medida pelas ferramentas SF-12v2 e CushingQoL. Todas as análises foram conduzidas com base nos grupos de dose randomizados.

As características demográficas basais e o histórico da doença estavam bem equilibrados entre os dois grupos de dose randomizados e eram consistentes com a epidemiologia da doença. A idade média dos pacientes era de aproximadamente 38,5 anos, com uma predominância de pacientes do sexo feminino (78,7%). A maioria dos pacientes tinha doença de Cushing persistente ou recorrente (82,0%).⁵

Resultados

O estudo atendeu ao objetivo primário de eficácia para ambos os grupos de dose. No mês 7, a resposta mUFC foi atingida em 41,9% (IC de 95% 30,5 a 53,9) e 40,8% (IC de 95% 29,7 a 52,7) dos pacientes randomizados para pasireotida LAR em uma dose inicial de 10 mg uma vez a cada 28 dias e 30 mg uma vez a cada 28 dias, respectivamente, independentemente da titulação crescente no mês 4.⁶

Tabela 3 Taxas de resposta no mês 7 por grupo de dose inicial e de acordo com o mUFC na triagem – Análise primária de eficácia

	Pasireotida LAR 10 mg q28d	Pasireotida LAR 30 mg q28d
	n/N (%)	n/N (%)
Categoria de mUFC na triagem	IC de 95%	IC de 95%
Todos os pacientes	31/74 (41,9)	31/76 (40,8)
(análise primária de eficácia)	(30,5, 53,9)	(29,7, 52,7)
$\geq 1,5 \times \text{LSN}$ a $\leq 2 \times \text{LSN}$	13/25 (52,0)	13/25 (52,0)
	(31,3, 72,2)	(31,3, 72,2)
$> 2 \times \text{LSN}$ a $\leq 5 \times \text{LSN}$	18/49 (36,7)	18/51 (35,3)
	(23,4, 51,7)	(22,4, 49,9)

No mês 4, 31/74 (41,9%) e 28/76 (36,8%) pacientes realizaram titulação crescente nos braços de pasireotida LAR 10 mg e 30 mg, respectivamente. Com todos os pacientes que realizaram titulação crescente antes do mês 7 contados como não responsivos, a resposta mUFC no mês 7 foi observada em 28,4% (IC de 95% 18,5 a 40,1) e 31,6% (IC de 95% 21,4 a 43,3) dos pacientes randomizados para pasireotida LAR em uma dose inicial de 10 mg uma vez a cada 28 dias e 30 mg uma vez a cada 28 dias, respectivamente. O estudo atendeu ao principal objetivo secundário de eficácia para ambos os grupos de dose.^{5,6}

Uma análise secundária de eficácia foi conduzida para a proporção combinada de pacientes que obtiveram mUFC $\leq 1,0 \times \text{LSN}$ (controlado) ou apresentaram uma redução de pelo menos 50% no UFC (parcialmente controlado) na fase principal do estudo. A taxa combinada de responsivos controlados ou parcialmente controlados no mês 7 constituiu 50,0% e 56,6% dos pacientes randomizados para os grupos de dose de 10 mg e 30 mg, respectivamente (Tabela 4).⁶

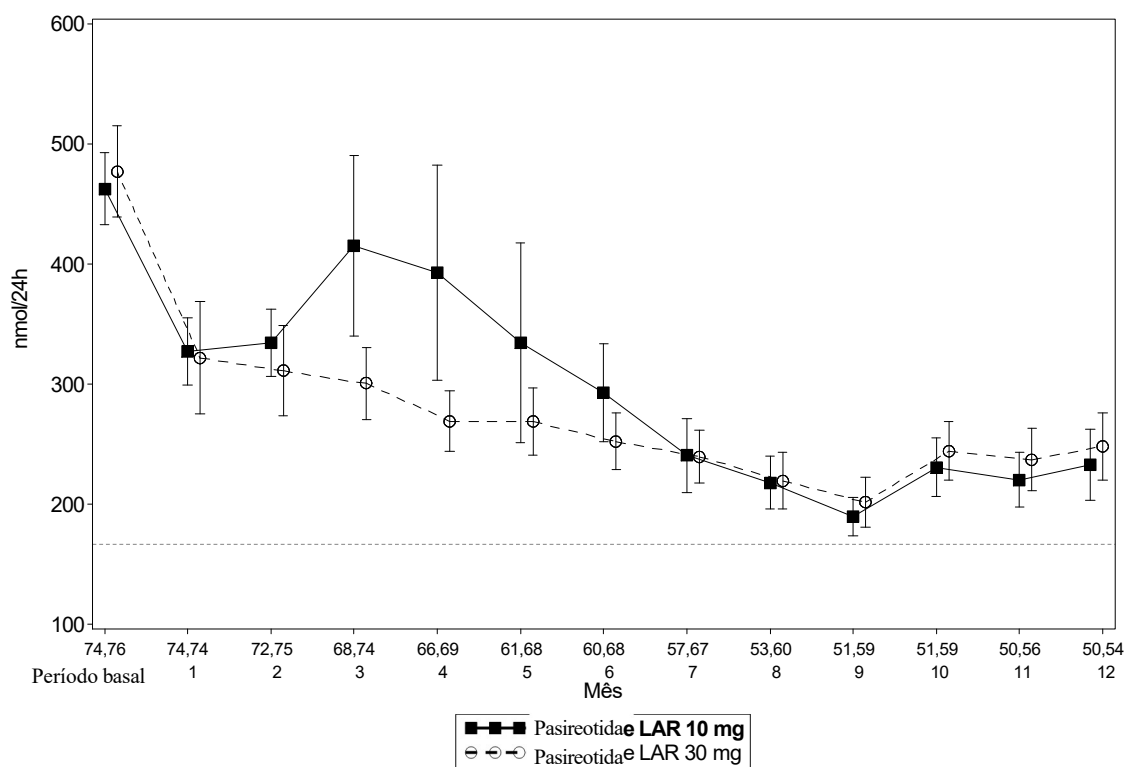
Tabela 4 Taxas de resposta no mês 7 por grupo de dose inicial - análise comprobatória de eficácia

Categoria de resposta	Pasireotida LAR 10 mg q28d N=74	Pasireotida LAR 30 mg q28d N=76
-----------------------	------------------------------------	------------------------------------

	n (%)	n (%)
Controlado	31 (41,9)	31 (40,8)
Parcialmente controlado	6 (8,1%)	12 (15,8%)
Combinado	37 (50,0%)	43 (56,6%)

Em ambos os grupos de dose, Signifor® LP resultou em uma diminuição no mUFC após 1 mês de tratamento, e isso foi mantido ao longo do tempo (Figura 2).⁷

Figura 2 Cortisol Livre Urinário médio (±SE) (nmol/24h) em pontos de tempo até o mês 12 por grupo de dose randomizado



O número de pacientes contribuindo para a média e erro padrão (SE) para cada mês é exibido abaixo ao eixo X (10 mg/30 mg). Esta análise inclui apenas visitas programadas.
--- é o LSN para o ensaio de UFC (166,48 nmol/24h)

Diminuições também foram demonstradas pelo percentual total de alteração nos níveis médios e medianos de UFC nos meses 7 e 12 em comparação aos valores basais (Tabela 5). Reduções nos níveis de cortisol sérico e ACTH plasmático também foram observadas nos meses 7 e 12 para cada grupo de dose.^{6,7}

Tabela 5 Alteração percentual nos níveis médios e medianos de UFC por grupo de dose randomizado no mês 7 e mês 12 em comparação aos valores basais

		Alteração % na pasireotida LAR 10 mg q28d	Alteração % na pasireotida LAR 30 mg q28d
Alteração média (SD) no UFC (% em relação ao valor basal)	Mês 7	-29,3% (102,76)	-33,2% (61,37)
	Mês 12	-30,3% (79,73)	-31,1% (78,41)
Alteração mediana (min, max) no UFC (% em relação ao valor basal)	Mês 7	-47,9% (-94,2, 651,1)	-48,5% (-99,7, 181,7)
	Mês 12	-52,5% (-96,9, 332,8)	-51,9% (-98,7, 422,3)

Reduções clinicamente significativas do volume do tumor hipofisário (diminuição $\geq 20\%$ desde o período basal) foram observadas em ambos os braços de dose. No mês 12, mês 18 e mês 24, a diminuição em % mediana (min, max) em todos os pacientes foi de 17,2% (-92,4, 81,8 [n=73]), 23,3% (-66,7, 62,5 [n=36]) e 25,2% (-77,2, 103,8 [n=26]), respectivamente.⁶

Diminuições clinicamente significativas na pressão arterial sistólica e diastólica na posição supina e no peso corporal foram observadas em ambos os grupos de dose no mês 7. Reduções globais nestes parâmetros tenderam a ser maiores em pacientes que eram responsivos mUFC. Tendências semelhantes foram observadas no mês 12.⁶

No mês 7, a maioria dos pacientes demonstrou melhora ou sinais estáveis da doença de Cushing em comparação ao período basal. O rubor facial melhorou em 43,5% (47/108) dos pacientes, e mais de um terço dos pacientes demonstrou melhora na gordura supraclavicular (34,3%) e gordura dorsal (34,6%). Resultados semelhantes foram registrados no mês 12. A Tabela 6 apresenta os resultados dos sinais da doença de Cushing por percentual do número de pacientes avaliados no mês 7 para cada sinal.⁶

Tabela 6 Percentual de pacientes com sinais melhorados ou estáveis da doença de Cushing desde o período basal até o mês 7

	Pacientes demonstrando melhora ou sinais estáveis n/N (%)	Pacientes demonstrando melhora n/N (%)
Rubor facial	96/108 (88,9)	47/108 (43,5)
Hirsutismo	81/88 (92,0)	23/88 (26,1)
Estrias	95/107 (88,8)	25/107 (23,4)
Hematoma	94/108 (87,0)	21/108 (19,4)
Gordura supraclavicular	97/108 (89,8)	37/108 (34,3)
Gordura dorsal	98/107 (91,6)	37/107 (34,6)
Força muscular	116/122 (95,1)	8/122 (6,6)

A qualidade de vida foi avaliada usando os questionários SF-12v2 e CushingQoL. Uma associação entre a redução no mUFC e a melhora nas pontuações do Resumo do Componente Mental (MCS) do SF-12v2 e CushingQoL desde o período basal foi observada ($p < 0,05$, com base em uma análise de medidas repetidas de dados combinados de todas as visitas programadas durante os primeiros 12 meses do estudo), corroborando que as melhoras no mUFC estavam associadas a benefícios na qualidade de vida.^{5,6}

Referências bibliográficas

1. Study SOM230C2305 CSR - A multicenter, randomized, blinded study to assess safety and efficacy of pasireotida LAR versus. octreotida LAR in patients with active acromegaly. [13]
2. Clinical Overview – Acromegaly. Novartis Pharma AG. Oct 2013. [1]
3. Colao A, Bronstein M, Freda P, et al (2012) Pasireotida LAR is significantly more effective than octreotida LAR at inducing biochemical control in patients with acromegaly: results of a 12-month randomized, double-blind, multicenter, Phase III study; presented at ICE/ECE congress 2012 in Florence/Italy; Endocrine Abstracts 2012, 29 Oct 2012. [21]
4. Study SOM230C2402 CSR - A phase III, multicenter, randomized, parallel-group study to assess the efficacy and safety of double-blind pasireotida LAR 40 mg and pasireotida LAR 60 mg versus open-label octreotida LAR or lanreotida ATG in patients with inadequately controlled acromegaly. [14]
5. Study CSOM230G2304 CSR – A randomized, double-blind, multicenter, phase III study to evaluate the efficacy and safety of pasireotide LAR in patients with Cushing’s disease. [38]6. Clinical Overview – Cushing’s disease. Novartis Pharma AG. Oct 2016. [36]
7. Summary of Clinical Efficacy – Cushing’s disease. Novartis Pharma AG. Oct 2016. [43]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: ATC: H01CB05, somatostatina e análogos

Mecanismo de ação

A pasireotida é um novo ciclo-hexapeptídeo injetável análogo da somatostatina. Assim como os hormônios peptídicos naturais somatostatina 14 e somatostatina 28 (também conhecidos como Fator de inibição da liberação da somatotropina, SRIF) e outros análogos da somatostatina, a pasireotida exerce a sua atividade farmacológica via ligação a receptores da somatostatina (SSTR). São conhecidos cinco subtipos de receptores da somatostatina humana: 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 a receptores SSTR com potências diferentes (Tabela 7). A pasireotida se liga com alta afinidade a quatro dos cinco SSTRs.

Tabela 7 Afinidades de ligação da somatostatina (SRIF-14), pasireotida, octreotida e lanreotida a cinco subtipos de receptores SSTR humanos (SSTR1-5)

Composto	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
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	> 1.000	6,3 ± 1,0
lanreotida	180 ± 20	0,54 ± 0,08	14 ± 9	230 ± 40	17 ± 5

Os resultados são os valores médios + EPM (erro-padrão médio) dos valores da CI_{50} expressos em nmol/L (nM).

Farmacodinâmica

Os receptores da somatostatina são expressos em muitos tecidos, sobretudo em tumores neuroendócrinos nos quais hormônios são secretados em excesso, incluindo o hormônio do crescimento na acromegalia e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na doença de Cushing. Em função de seu amplo perfil de ligação a receptores da somatostatina, a pasireotida tem o potencial de estimular tanto os subtipos receptores do SSTR2 como do SSTR5 relevantes para a inibição da secreção de GH e IGF-1.

Na doença de Cushing, estudos in vitro demonstraram que células tumorais corticotróficas de pacientes com doença de Cushing exibem uma elevada expressão de $hsst5$, enquanto os outros subtipos do receptor não são expressados ou são expressados em níveis menores. A pasireotida se liga aos receptores $hsst$ dos corticotrofos nos adenomas produtores de ACTH, ativando-os, resultando na inibição da secreção de ACTH. A alta afinidade da pasireotida por quatro dos cinco $hssts$, especialmente ao $hsst5$ (vide Tabela 7), fornece os fundamentos para que a pasireotida seja um tratamento eficaz para pacientes com doença de Cushing.

Metabolismo da glicose

Em um estudo de mecanismo, randomizado, duplo-cego, conduzido em voluntários saudáveis, o desenvolvimento de hiperglicemia com pasireotida administrada na forma de Upelior® subcutâneo em doses de 600 e 900 microgramas duas vezes ao dia, estava relacionado a diminuições significativas na secreção de insulina, bem como dos hormônios incretinas (ou seja, peptídeo-1 semelhante ao glucagon [GLP-1] e polipeptídeo insulínico dependente [GIP]). A pasireotida não afetou a sensibilidade à insulina. Em outro estudo randomizado conduzido em voluntários saudáveis, foram investigados os efeitos da pasireotida na glicemia por comparação entre a administração de Upelior® subcutâneo 600 microgramas duas vezes ao dia isoladamente com a coadministração de um medicamento anti-hiperglicêmico (metformina, nateglinida, vildagliptina ou liraglutida, respectivamente). A insulina não foi estudada durante um período de sete dias. A terapia à base de incretinas (agonistas do GLP-1 e inibidores DDP-IV) foi extremamente eficaz no tratamento da hiperglicemia associada a pasireotida em voluntários saudáveis.

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito da pasireotida (administrada como Upelior® subcutâneo) no intervalo QT foi avaliado em dois estudos cruzados completos e controlados do QT. No primeiro estudo, que investigou uma dose de 1.950 microgramas administrada duas vezes ao dia, a alteração média máxima do QTcF em relação ao valor basal, subtraído o placebo ($-\Delta\Delta QTcF$), foi de 17,5 ms (IC de 90%: 15,53; 19,38). No segundo estudo, que investigou doses de 600 microgramas e 1.950 microgramas administradas duas vezes ao dia, as alterações médias máximas do QTcI em relação ao valor basal, subtraído o placebo ($\Delta\Delta QTcI$), foram de 13,19 ms (IC de 90 %: 11,38; 15,01) e 16,12 ms (IC de 90 %: 14,30; 17,95), respectivamente. Em ambos os estudos, a alteração média em relação ao valor basal, subtraído o placebo, ocorreu em duas horas pós-dose. Ambas as doses de Signifor® LP diminuíram a frequência cardíaca, com uma diferença máxima em relação ao placebo observada em uma hora na dose de 600 microgramas duas vezes ao dia (-10,39 bpm) e em 0,5 hora com 1.950 microgramas duas vezes ao dia (-14,91 bpm). Não se observou nenhum episódio de Torsades de points. Os picos de concentração previstos na dose máxima de Signifor® LP de 60 mg em pacientes com acromegalia com função hepática normal e de 40 mg em pacientes com acromegalia com insuficiência hepática moderada de 25,8 ng/mL e 28,8 ng/mL, respectivamente, são semelhantes ao pico de concentração observado (24,3 mg/mL) do Upelior® subcutâneo 600 microgramas duas vezes ao dia e abaixo do pico de concentração observado (80,6 ng/mL) com a dose de 1.950 microgramas duas vezes ao dia. As concentrações máximas previstas para a dose máxima de Signifor® LP de 40 mg em pacientes com doença de Cushing com função hepática normal e de 20 mg em pacientes com doença de Cushing com comprometimento hepático moderado são de 14 ng/mL e 11,7 ng/mL, respectivamente, sendo que ambas

estão abaixo das concentrações máximas observadas de Upelior® 600 microgramas duas vezes ao dia e 1950 microgramas duas vezes ao dia descritas acima.

O aumento do intervalo QT com a administração de pasireotida não é mediado por um efeito no canal de potássio do hERG. A restituição cardíaca, a capacidade do coração de recuperar-se de cada batimento precedente, foi medida nos ECGs contínuos de 24 horas para determinar o efeito da pasireotida na vulnerabilidade à arritmia. A pasireotida melhorou significativamente todos os parâmetros de restituição na presença de prolongamento QT indicando que o prolongamento QT mediado pela pasireotida pode não estar associado a um aumento no risco pró-arritmico. Além disso, a análise morfológica quantitativa das ondas T não mostrou alterações indicativas de diminuição da heterogeneidade espacial da repolarização cardíaca durante o tratamento com pasireotida.

Farmacocinética

A pasireotida para uso intramuscular é formulada como microesferas para liberação prolongada. Após uma única injeção, a concentração plasmática da pasireotida apresenta um pico de liberação inicial uma liberação inicial acelerada no dia da injeção, seguida por uma queda a partir do dia 2 ao 7, e então um aumento lento até a concentração máxima em torno do dia 21, e uma fase de declínio lento ao longo das próximas semanas, concomitante à fase de degradação final da matriz polimérica da forma farmacêutica.

- Absorção

A biodisponibilidade relativa da pasireotida administrada na forma de Signifor® LP em relação a pasireotida administrada na forma de Upelior® subcutâneo é completa. Com base nos dados de biodisponibilidade absoluta de ~100% de pasireotida subcutânea provenientes de estudos pré-clínicos em ratos e macacos, prevê-se que a biodisponibilidade absoluta da pasireotida administrada na forma de Signifor® LP seja completa em humanos.

É improvável que haja efeito de alimentos, uma vez que o Signifor® LP é administrado por via parenteral.

- Distribuição

Em voluntários saudáveis, a pasireotida administrada na forma de Signifor® LP é amplamente distribuída, com um grande volume de distribuição aparente ($V_z/F > 100$ 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 reduzida e é provavelmente um substrato de Pgp, mas prevê-se que o impacto da Pgp na ADME (absorção, distribuição, metabolismo, excreção) da pasireotida seja reduzida. Em níveis de dose terapêuticos, não se prevê que a pasireotida seja 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 ser altamente estável metabolicamente em microsossomos hepáticos e renais humanos. Em voluntários saudáveis, a pasireotida em sua forma inalterada é a forma predominante encontrada no plasma, na urina e nas fezes.

- Eliminação

A pasireotida é eliminada principalmente por clearance (depuração) hepática (excreção biliar) com uma pequena contribuição da via renal. No estudo de ADME humana com pasireotida administrada na forma de Upelior® subcutâneo em uma dose única de 600 microgramas, $55,9 \pm 6,63\%$ da dose de radioatividade foi recuperada durante os primeiros dez dias após a administração, incluindo $48,3 \pm 8,16\%$ da radioatividade nas fezes e $7,63 \pm 2,03\%$ na urina.

O clearance (depuração) aparente (CL/F) da pasireotida administrada na forma de Signifor® LP em voluntários saudáveis é, em média, de 4,5 a 8,5 L/h.

Farmacocinética no estado de equilíbrio

O estado de equilíbrio farmacocinético da pasireotida administrada na forma de Signifor® LP é alcançado após três doses. Após doses intramusculares múltiplas a cada quatro semanas, Signifor® LP demonstra exposições PK aproximadamente proporcionais à dose (concentração mínima no estado de equilíbrio; C_{min} , ss) na faixa de dose de 10 mg a 60 mg a cada quatro semanas.

Populações especiais:

- Pacientes geriátrico (65 anos de idade ou mais)

A idade não é uma covariante significativa na análise farmacocinética da população.

Os dados referentes aos pacientes com mais de 65 anos de idade são limitados, mas não sugerem nenhuma diferença clinicamente importante de segurança e eficácia em relação aos pacientes mais jovens.

- Pacientes pediátricos

Não foram realizados estudos com pacientes pediátricos.

- Pacientes com insuficiência renal

O clearance (depuração) renal teve uma contribuição pequena na eliminação da pasireotida em humanos. Em um estudo clínico com administração de uma dose única de 900µg de pasireotida, como Signifor® LP, em indivíduos com função renal deficiente, a insuficiência renal leve, moderada ou grave, ou falência renal terminal não tiveram um impacto significativo sobre a farmacocinética de pasireotida. A função renal (clearance (depuração) de creatinina e taxa de filtração glomerular estimada) não é uma covariante na análise farmacocinética da população. Portanto, não se prevê que a função renal venha a afetar de maneira significativa os níveis circulantes de pasireotida.

- Pacientes com insuficiência hepática

Em um estudo clínico com administração de dose única de 600µg de pasireotida administrada na forma de Upelior® subcutâneo em indivíduos com insuficiência da função hepática, os indivíduos com insuficiência hepática moderada e grave (Child-Pugh B e C) apresentaram exposições significativamente mais elevadas do que os indivíduos com função hepática normal. Houve aumento de 60% e 79% na AUC_{inf}, aumento de 67% e 69% na C_{máx} e diminuição de 37% e 44% no CL/F, respectivamente, nos grupos com insuficiência hepática moderada e grave em relação ao grupo de controle.

- Dados demográficos

As análises farmacocinéticas da população de pasireotida administrada na forma de Signifor® LP sugerem que raça, sexo e peso corporal não exercem influência clinicamente relevante nos parâmetros farmacocinéticos. Não há necessidade de ajustes de dose em relação aos parâmetros demográficos.

Dados de segurança pré-clínicos

Os estudos de segurança pré-clínicos conduzidos com pasireotida por via subcutânea incluíram farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade e potencial carcinogênico, toxicidade para a reprodução e desenvolvimento. Além disso, foram conduzidos estudos de tolerância e toxicidade de doses repetidas com pasireotida LAR por via intramuscular. A maioria dos achados observados nos estudos de toxicidade de doses repetidas foi reversível e atribuível à farmacologia da pasireotida. Foram observados efeitos em estudos pré-clínicos em exposições consideradas semelhantes ou além da exposição humana máxima.

Nos estudos da farmacologia de segurança (com pasireotida por via subcutânea), a pasireotida não exerceu efeitos adversos nas funções respiratória ou cardiovascular. Foram observadas reduções da atividade geral e comportamental em camundongos na dose de 12 mg/kg, equivalente a aproximadamente 32 vezes a dose terapêutica humana máxima recomendada (MHRD) de pasireotida subcutânea, ou 27 vezes a dose diária máxima estimada de pasireotida LAR com base na área de superfície.

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 in vivo com núcleo de medula óssea de ratos com doses de até 50 mg/kg, aproximadamente 250 vezes a dose terapêutica humana máxima recomendada (MHRD) de pasireotida subcutânea, ou 224 vezes a dose diária máxima estimada de pasireotida LAR com base na área de superfície, mg/m².

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

Em estudos de desenvolvimento embrionário em ratos e coelhos com pasireotida por via subcutânea, a pasireotida não foi teratogênica em doses matematicamente tóxicas (respectivamente 10 e 5 mg/kg/dia), resultando em exposições (AUC_{0 a 24 horas}) respectivamente 144 e 40 vezes maiores do que a MHRD de pasireotida subcutânea ou 106 e 29,6 vezes maiores do que a MHRD de pasireotida LAR. 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. Observou-se redução do peso fetal e retardo consequente da ossificação a 1 mg/kg/dia (exposição 4,8 vezes maior do que a MHRD de pasireotida LAR). A pasireotida não exerceu efeito no parto de ratos que receberam até 10 mg/kg/dia (45 vezes mais do que a MHRD de pasireotida LAR com base na área de superfície, mg/m²). Os dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram a excreção de pasireotida no leite. Foi observado retardo do crescimento fisiológico, atribuído à inibição do GH, a 2 mg/kg/dia (dez vezes mais do que a MHRD de pasireotida subcutânea ou nove vezes mais do que a dose diária máxima estimada de Signifor® LP, com base na área de superfície, mg/m²) durante um estudo pré e pós-natal em ratos. Após o desmame, os ganhos de peso corporal nos filhotes de ratos expostos à pasireotida foram comparáveis aos dos controles, mostrando reversibilidade. A pasireotida não afetou a fertilidade em ratos machos em doses de até 10 mg/kg/dia (uma dose 52 vezes maior do que a MHRD de pasireotida subcutânea ou 45 vezes maior do que a dose diária máxima estimada de Signifor® LP, com base na área de superfície, mg/m²). Nas ratas, conforme esperado pela farmacologia da pasireotida, houve diminuição da fertilidade em doses diárias de 0,1 mg/kg/dia (0,6 vez a dose terapêutica humana máxima

recomendada para pasireotida subcutânea ou 0,5 vez a dose diária máxima estimada de pasireotida LAR, com base na área de superfície, mg/m²), conforme demonstrado pela redução dos números de corpos lúteos e locais de implantação. Foram observados ciclos anormais ou aciclicidade a 1 mg/kg/dia (cinco vezes maior do que a MHRD de pasireotida subcutânea ou 4,5 vezes maior do que a dose diária máxima estimada de pasireotida LAR, com base na área de superfície, mg/m²).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C). Signifor® LP também é contraindicado em caso de hipersensibilidade ao pamoato de pasireotida ou a qualquer um dos componentes da formulação.

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

Metabolismo da glicose

Foram observadas alterações dos níveis glicêmicos em voluntários saudáveis e em pacientes tratados com pasireotida. Foi observado hiperglicemia e, menos frequentemente, hipoglicemia em sujeitos que participaram de estudos clínicos com pasireotida (vide “Reações adversas”).

O desenvolvimento de hiperglicemia parece estar relacionado à diminuição da secreção de insulina, bem como dos hormônios incretinas (ou seja, peptídeo-1 semelhante ao glucagon [GLP-1] e polipeptídeo insulínico dependente [GIP]) (vide “Características farmacológicas”). Em pacientes que desenvolveram hiperglicemia, o quadro geralmente pareceu responder à terapia antidiabética. As reduções da dose ou descontinuação do tratamento com pasireotida devido à hiperglicemia foram infrequentes em estudos clínicos com pasireotida.

O estado glicêmico (glicemia de jejum/hemoglobina A1c [FPG/HbA1c]) deve ser avaliado antes do início do tratamento com pasireotida. O monitoramento de FPG/HbA1c durante o tratamento deve seguir as diretrizes estabelecidas. **O automonitoramento da glicemia e/ou as avaliações da FPG devem ser realizados semanalmente nos primeiros três meses e, depois disso, periodicamente, conforme clinicamente adequado, bem como durante as primeiras quatro a seis semanas após qualquer aumento da dose. Após a descontinuação do tratamento, deve-se proceder o monitoramento glicêmico (p. ex: FPG ou HbA1c) de acordo com a prática clínica.**

Caso haja desenvolvimento de hiperglicemia em um paciente tratado com Signifor® LP, recomenda-se a introdução ou o ajuste de tratamento antidiabético seguindo as diretrizes de tratamento estabelecidas para o tratamento da hiperglicemia. Se a hiperglicemia não controlada persistir a despeito de tratamento médico apropriado, a dose de Signifor® LP deverá ser reduzida ou o tratamento descontinuado. Houve casos pós-comercialização de cetoacidose com Signifor® LP em pacientes com e sem histórico de diabetes. Em alguns casos, fatores predisponentes à cetoacidose, como doença aguda, infecção, distúrbios pancreáticos (por exemplo: 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), deve-se intensificar o controle e o monitoramento do diabetes antes do início e durante a terapia com Signifor® LP.

Eventos cardiovasculares relatados

Foi relatada bradicardia 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 importante ou infarto agudo do miocárdio, bloqueio cardíaco de alto grau, insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe III ou IV), angina instável, taquicardia ventricular prolongada e fibrilação ventricular, devem ser monitorados cuidadosamente.** Ajustes da dose de medicamentos tais como betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio ou agentes para controle do equilíbrio eletrolítico podem ser necessários.

A pasireotida mostrou prolongar o intervalo QT em indivíduos saudáveis, com base em dois estudos conduzidos com a formulação subcutânea. A análise adicional de dados do estudo QT completo, incluindo a análise da restituição batimento a batimento quantitativa no ECG, indicou que a pasireotida não altera a repolarização cardíaca da mesma forma que medicamentos conhecidos por prolongar o QT que foram associados a pró-arritmia (vide “Características farmacológicas”). Nos estudos de fase III com Signifor® LP, todos os eventos relacionados ao QT foram transitórios e solucionaram-se sem intervenção terapêutica. Os estudos de fase III em pacientes com acromegalia não identificaram nenhuma diferença clinicamente significativa em eventos de prolongamento do QT entre o Signifor® LP e análogos da somatostatina testados como comparadores ativos. Não foram observados episódios torsades de points em nenhum estudo clínico com a pasireotida.

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

- síndrome do QT longo congênita;
- doença cardíaca não controlada ou significativa, incluindo infarto do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou bradicardia clinicamente importante;
- administração de medicamentos antiarrítmicos ou de outras substâncias que se sabe serem causadoras de prolongamento do QT;
- 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).

Recomenda-se um ECG inicial antes de começar a terapia com Signifor® LP. É aconselhável o monitoramento de um efeito no intervalo QTc 21 dias após iniciar a terapia e conforme clinicamente indicado. A hipocalemia ou hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração do Signifor® LP e devem ser monitoradas periodicamente durante a terapia.

Exames do fígado

Elevações leves transitórias da aminotransferase são comumente observadas em pacientes tratados com pasireotida. Também foram observados alguns casos de elevações concomitantes de ALT (alanina aminotransferase) superiores a 3 x LSN (limite superior da normalidade) e de bilirrubina superiores a 2 x LSN (vide “Reações adversas”).

Recomenda-se o monitoramento da função hepática antes de iniciar o tratamento com Signifor® LP, após as primeiras 2 a 3 semanas e, depois disso, mensalmente durante três meses de tratamento. A partir de então, a função hepática deve ser monitorada conforme clinicamente indicado.

Pacientes que desenvolverem aumentos dos níveis de transaminase devem ser monitorados frequentemente até que os valores retornem aos níveis de pré-tratamento. A terapia com Signifor® LP deve ser interrompida se o paciente desenvolver icterícia ou outros sinais sugestivos de insuficiência hepática clinicamente importante, em caso de uma elevação sustentada de AST (aspartato aminotransferase) ou ALT de 5 x LSN ou mais, ou se houver elevações de ALT ou AST superiores a 3 x LSN concomitantemente com elevações de bilirrubina superiores a 2 x LSN. Após a interrupção do tratamento com Signifor® LP, os pacientes devem ser monitorados até a resolução. O tratamento não deve ser reiniciado se houver suspeita de que as anormalidades da função hepática estejam relacionadas ao Signifor® LP.

Vesícula biliar e eventos relacionados

A colelitíase (cálculos biliares) é uma reação adversa ao medicamento reconhecida associada ao uso a longo prazo de análogos da somatostatina, tendo sido frequentemente relatada em estudos clínicos com pasireotida (vide “Reações adversas”). Houve casos pós-comercialização de colangite em pacientes que utilizavam Signifor® LP, que na maioria dos casos foram relatados como uma complicação de cálculos biliares. Recomenda-se, portanto, o exame por ultrassom da vesícula biliar antes e em intervalos de 6 a 12 meses durante a terapia com Signifor® LP. A presença de cálculos biliares em pacientes tratados com Signifor® LP é, em grande parte, 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 da hipófise. Pacientes podem, portanto, apresentar deficiência de um ou mais hormônios hipofisários. Uma vez que a atividade farmacológica da pasireotida mimetiza a da somatostatina, não se pode descartar a inibição de outros hormônios da hipófise além do GH/IGF-1 em acromegalia ou ACTH em doença de Cushing. Portanto, **deve-se proceder ao monitoramento da função hipofisária (p. ex: TSH/livre, T₄, ACTH) antes do início da terapia com Signifor® LP e periodicamente durante o tratamento conforme clinicamente adequado.**

Hipocortisolismo

A diminuição da secreção de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) em pacientes com acromegalia e pacientes com doença de Cushing tratados com Signifor® LP pode levar ao hipocortisolismo. **Recomenda-se, portanto, 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, pode ser necessária a substituição da terapia temporária de reposição de esteroides (glicocorticoides) exógenos e/ou a redução da dose ou interrupção do tratamento com Signifor® LP.

Interação medicamento-medicamento

A pasireotida pode reduzir a biodisponibilidade relativa da ciclosporina. A administração concomitante de Signifor® LP e ciclosporina pode exigir ajuste da dose da ciclosporina para a manutenção dos níveis terapêuticos do medicamento. Ver seção “Interações medicamentosas” para maiores detalhes sobre interação medicamento-medicamento.

Mulheres férteis, gravidez, lactação e fertilidade**- Mulheres férteis e medidas contraceptivas**

Estudos animais demonstraram que a pasireotida é prejudicial para o feto em desenvolvimento. Mulheres em idade fértil são recomendadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com pasireotida, e também devem ser alertadas de que o tratamento com pasireotida pode levar a um aumento da fertilidade (vide “Fertilidade”).

- Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados com mulheres grávidas. Estudos em animais com pasireotida por via subcutânea demonstraram toxicidade reprodutiva (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). O risco potencial para humanos é desconhecido. Signifor® LP deve ser usado durante a gestação somente se o benefício esperado compensar o risco potencial ao feto.

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

- Parto

Não existem dados disponíveis para humanos. Estudos em ratos com pasireotida por via subcutânea não demonstraram efeitos no parto (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

- Lactação

Não se sabe se a pasireotida é excretada no leite humano. Os dados disponíveis sobre a pasireotida por via subcutânea em ratos demonstraram a excreção da pasireotida no leite (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). Uma vez que não é possível excluir o risco para lactentes, Signifor® LP não deve ser usado por lactantes.

- Fertilidade

Estudos em ratos com pasireotida por via subcutânea demonstraram efeitos nos parâmetros reprodutivos femininos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). A relevância clínica desses efeitos em humanos é desconhecida.

Os benefícios terapêuticos de uma redução nos níveis de hormônio de crescimento (GH) e normalização na concentração do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) em pacientes acromegálicos do sexo feminino tratados com pasireotida, podem levar à melhora da fertilidade. De forma semelhante, os benefícios terapêuticos de uma redução ou normalização dos níveis séricos de cortisol em pacientes do sexo feminino com doença de Cushing tratadas com pasireotida também podem levar à melhor fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**Interações farmacocinéticas previstas resultando em efeitos na pasireotida**

A pasireotida apresenta ligação moderada às proteínas e é altamente estável metabolicamente. A pasireotida parece ser um substrato do transportador de efluxo Pgp (glicoproteína P), mas não é um indutor da Pgp. Além disso, em níveis de dose terapêuticos, não se espera que a pasireotida seja:

- um substrato, inibidor ou indutor da CYP450 (citocromo P450);
- um substrato do transportador 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 glicuronosiltransferase 1A1), do transportador de influxo OAT1 ou OAT3, OATP 1B1 ou 1B3, e OCT1 ou OCT2, do transportador de efluxo Pgp, BCRP, MRP2 (proteína tipo 2 de multirresistência a fármacos) ou da BSEP (bomba de exportação de sais biliares).

Com base nesses dados in vitro, o potencial para ligação às proteínas, metabolismo e/ou interação medicamentosa mediada por transportadores é baixo entre a pasireotida e medicamentos concomitantes in vivo.

Foi testada a influência de um inibidor de Pgp na farmacocinética da pasireotida administrada na forma de injeção subcutânea de Upelior® em um estudo de interação medicamentosa com a coadministração de verapamil em voluntários saudáveis. Não foi observada nenhuma alteração na taxa ou na extensão da disponibilidade da pasireotida.

Interações farmacocinéticas previstas resultando em efeitos em outros medicamentos

A pasireotida pode diminuir a biodisponibilidade relativa da ciclosporina. A administração concomitante da pasireotida e da ciclosporina pode necessitar de ajuste da dose de ciclosporina para manter os níveis terapêuticos.

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. Assim, podem ser necessários ajustes da dose de ciclosporina ao se coadministrar pasireotida e ciclosporina (vide “Advertências e precauções”).

Interações farmacodinâmicas previstas

Os dados limitados publicados sugerem que os análogos da somatostatina podem exercer um efeito indireto na redução do clearance (depuração) metabólico de compostos metabolizados por enzimas CYP450 mediante supressão da secreção do hormônio do crescimento. A possibilidade de que a pasireotida possa exercer tal efeito indireto não pode ser excluída com base nos dados disponíveis. Deve-se exercer cautela ao administrar pasireotida concomitantemente com medicamentos de baixo índice terapêutico e que sejam metabolizados principalmente pela CYP3A4 (p. ex: quinidina, terfenadina).

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 vir a exercer tal efeito.

Medicamentos que prolongam o intervalo QT

A pasireotida deve ser utilizada com precaução em pacientes que estão tomando concomitantemente medicamentos que prolongam o intervalo QT, tais como antiarrítmicos de classe Ia (por exemplo, quinidina, procainamida, disopiramida), antiarrítmicos de classe III (por exemplo amiodarona, dronedarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), determinados antibacterianos (eritromicina endovenosa, injeção de pentamidina, claritromicina, moxifloxacina), determinados antipsicóticos (por exemplo clorpromazina, tioridazina, flufenazina, pimozida, haloperidol, tiaprida, amissulprida, sertindol, metadona), determinados anti-histamínicos (por exemplo, terfenadina, astemizol, mizolastina), antimaláricos (por exemplo, cloroquina, halofantrina, lumefantrina) determinados antifúngicos (cetoconazol, exceto no champô), (vide “Advertências e Precauções”).

Medicamentos bradicárdicos

A monitorização clínica da frequência cardíaca, especialmente no início do tratamento, é recomendada em pacientes tratados concomitantemente com pasireotida e medicamentos bradicárdicos, tais como beta bloqueantes (por exemplo, metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol), inibidores da acetilcolinesterase (por exemplo, rivastigmina, fisostigmina), determinados bloqueadores dos canais de cálcio (por exemplo verapamilo, diltiazem, bepridilo), determinados antiarrítmicos (vide “Advertências e Precauções”).

Insulina e medicamentos antidiabéticos

Podem ser necessários ajustes da dose (diminuição ou aumento) de insulina e medicamentos antidiabéticos (por exemplo, metformina, liraglutido, vildagliptina, nateglinida) quando administrados concomitantemente com pasireotida (vide “Advertências e Precauções”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Não congelar. O produto deve ser usado imediatamente após a reconstituição (começo do tratamento em até 3 horas).

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.

Características físicas:

Pó para suspensão injetável: pó ligeiramente amarelado a amarelado.

Diluyente: líquido claro, de incolor a ligeiramente amarelo ou ligeiramente marrom.

Aspecto da suspensão reconstituída: leitosa, levemente amarelada a amarelada, com suspensão homogênea.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

Signifor® LP deve ser administrado somente por injeção intramuscular profunda por um profissional da saúde treinado. Deve-se preparar a suspensão de Signifor® LP imediatamente antes da administração apenas. O local das injeções intramusculares repetidas deve ser alternado entre o músculo glúteo esquerdo e direito (vide “Instruções de uso”).

Posologia**População alvo geral****Acromegalia**

A dose inicial recomendada de Signifor® LP para o tratamento de acromegalia é de 40 mg administrada por injeção intramuscular profunda a cada quatro semanas.

A dose pode ser aumentada até um máximo de 60 mg em pacientes cujos níveis de hormônio de crescimento (GH) e/ou de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) não estiverem totalmente controlados depois de três meses de tratamento com Signifor® LP com 40 mg.

O tratamento de suspeitas de reações adversas ou resposta excessiva ao tratamento (IGF-1 < limite inferior do normal) pode exigir a redução temporária da dose de Signifor® LP. A dose pode ser reduzida, temporária ou permanentemente, em decréscimos de 20 mg.

Doença de Cushing

A dose inicial recomendada de Signifor® LP para o tratamento da doença de Cushing é de 10 mg administrados por injeção intramuscular profunda a cada 4 semanas (q28d).

Após 4 meses de tratamento com a dose inicial de 10 mg uma vez a cada 28 dias, a dose pode ser aumentada para pacientes que não normalizaram o cortisol livre urinário de 24 horas (UFC) e que toleram essa dose, até uma dose máxima de 40 mg uma vez a cada 28 dias. O controle de suspeitas de reações adversas ou de resposta excessiva ao tratamento (por exemplo, níveis de cortisol abaixo do limite inferior de normalidade ou pacientes com sintomas sugestivos de insuficiência adrenal) pode exigir redução da dose para a dose tolerada, interrupção da dose ou descontinuação do tratamento com Signifor® LP.

Dose perdida

Se uma dose de Signifor® LP for perdida, a injeção deve ser administrada assim que possível e a próxima injeção deve ser planejada depois de quatro semanas para retomar a programação normal a cada quatro semanas.

Troca da formulação subcutânea para intramuscular na doença de Cushing

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a troca da formulação de pasireotida subcutânea para intramuscular. Se tal troca for necessária, a dose inicial recomendada para o tratamento da doença de Cushing é de 10 mg de pasireotida por injeção intramuscular profunda a cada 4 semanas. O paciente deve ser monitorado quanto à resposta e tolerabilidade, podendo ser necessários ajustes de dose adicionais.

Populações especiais**- Insuficiência renal**

Não há necessidade de ajustar a dose em pacientes com insuficiência da função renal (vide “Características farmacológicas”).

- Insuficiência hepática

Não há necessidade de ajustar a dose em pacientes com leve insuficiência da função hepática (Child-Pugh A). Em pacientes com insuficiência moderada da função hepática (Child-Pugh B):

- Acromegalia: Em pacientes com acromegalia com função hepática moderadamente comprometida, a dose inicial recomendada é de 20 mg a cada quatro semanas e a dose máxima recomendada é de 40 mg a cada quatro semanas (vide “Características farmacológicas”).
- Doença de Cushing: Em pacientes com doença de Cushing com função hepática moderadamente comprometida, a dose inicial recomendada é de 10 mg a cada 4 semanas e a dose máxima recomendada é de 20 mg a cada 4 semanas (vide “Características farmacológicas”).

Signifor® LP não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) (vide “Contraindicações”).

- Pacientes pediátricos

Signifor® LP não é recomendado para uso em pacientes pediátricos, uma vez que não há dados clínicos disponíveis para pacientes com menos de 18 anos de idade.

- Pacientes geriátricos

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

Instruções de uso

Instruções de preparo e injeção intramuscular de Signifor® LP

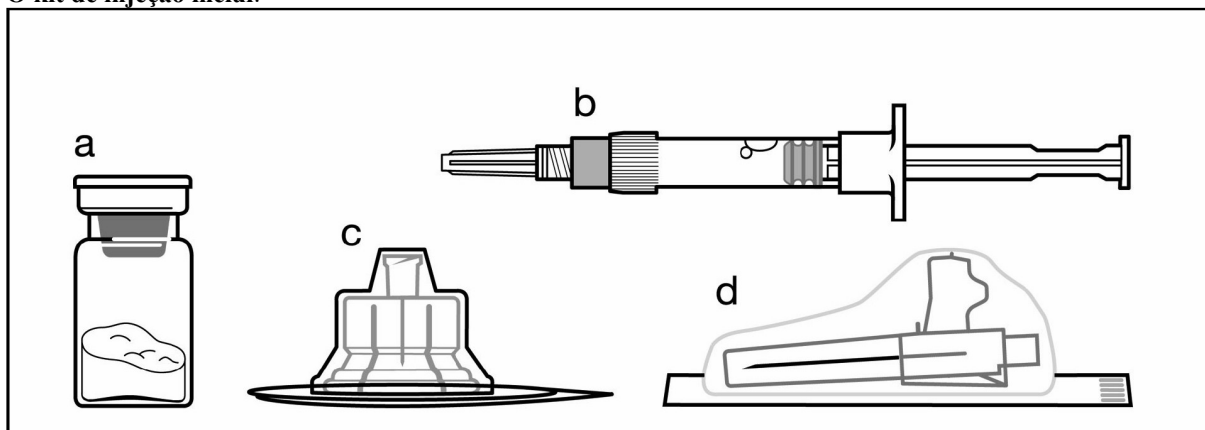
SOMENTE PARA INJEÇÃO INTRAMUSCULAR PROFUNDA

ATENÇÃO:

Há duas etapas críticas na reconstituição de Signifor® LP. **Deixar de segui-las pode resultar na liberação inadequada do medicamento.**

- **O kit de injeção deve atingir a temperatura ambiente.** Remova o kit de injeção do refrigerador e deixe-o em repouso em temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos antes da reconstituição, mas não ultrapasse 24 horas.
- Depois de acrescentar a solução de diluente, **agite o frasco moderadamente** em sentido horizontal durante um mínimo de 30 segundos **até formação de uma suspensão uniforme.**

O kit de injeção inclui:



a Um frasco contendo Signifor® LP em pó

b Uma seringa preenchida contendo a solução de diluente para reconstituição

c Um adaptador para o frasco para reconstituição do medicamento

d Uma agulha de injeção com tampa de segurança (20G x 1,5'')

Siga as instruções abaixo cuidadosamente para assegurar a reconstituição adequada de Signifor® LP antes da injeção intramuscular profunda.

A suspensão de Signifor® LP deve ser preparada apenas **imediatamente** antes da administração.

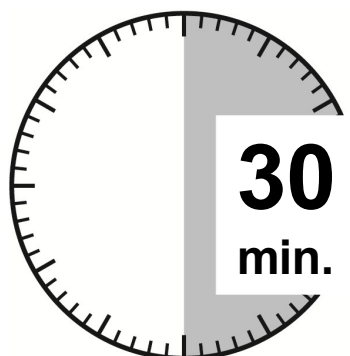
Signifor® LP deve ser administrado somente por um profissional da saúde treinado.

Etapa 1

Retire o kit de injeção de Signifor® LP do armazenamento refrigerado.

ATENÇÃO: é essencial iniciar o processo de reconstituição somente depois que o kit de injeção atingir a temperatura ambiente. Deixe o kit repousar em temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos antes da reconstituição, mas não ultrapasse 24 horas.

Obs.: o kit de injeção pode ser novamente refrigerado, se necessário.



Etapa 2

Remova a tampa plástica do frasco e limpe a rolha de borracha do frasco com uma compressa com álcool.

Remova o filme da tampa da embalagem do adaptador do frasco, mas NÃO retire o adaptador do frasco de sua embalagem.

Segurando a embalagem do adaptador do frasco, posicione o adaptador do frasco no alto deste e empurre-o inteiramente para baixo para que se encaixe no lugar, o que é confirmado por um “click” audível.

Levante a embalagem retirando-a do adaptador do frasco com um movimento vertical.



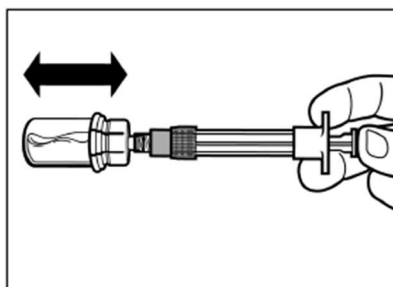
Etapa 3

Retire a tampa da seringa preenchida com solução de diluente e **atarraxe** a seringa ao adaptador do frasco.

Empurre o êmbolo lenta e inteiramente para baixo para transferir toda a solução de diluente para o frasco.

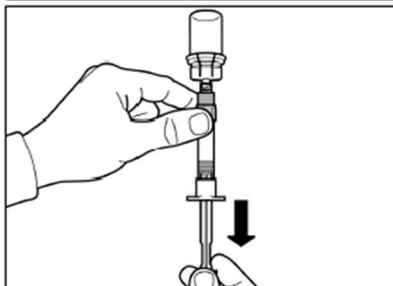
Etapa 4

ATENÇÃO: mantenha o êmbolo pressionado e agite o frasco **moderadamente** em sentido horizontal **por um mínimo de 30 segundos** para que o pó fique inteiramente suspenso. **Repita a agitação moderada por mais 30 segundos** se o pó não estiver totalmente suspenso.

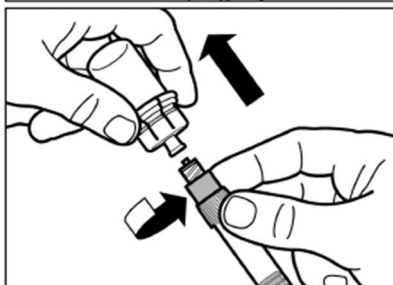


Etapa 5

Inverta a seringa e o frasco, puxe **lentamente** o êmbolo de volta e colete o conteúdo inteiro do frasco na seringa.

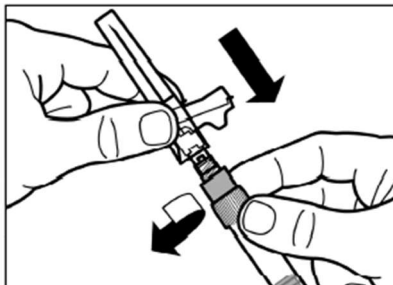


Desatarraxe a seringa do adaptador do frasco.

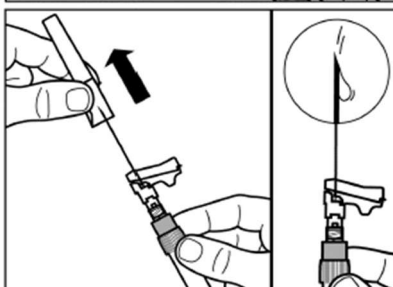


Etapa 6

Atarraxe a agulha de injeção com tampa de segurança na seringa.



Puxe a tampa de proteção para fora da agulha. Para evitar a sedimentação, pode-se agitar levemente a seringa para manter uma suspensão uniforme. Bata levemente na seringa para remover todas as bolhas visíveis e expeli-las da seringa. Signifor® LP reconstituído agora está pronto para administração **imediate**.



Etapa 7

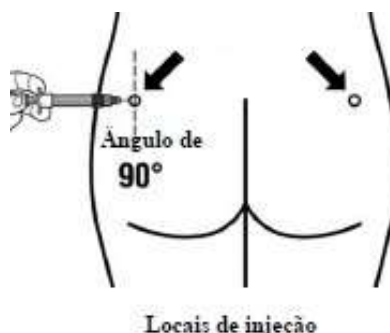
Signifor® LP deve ser aplicado somente por injeção intramuscular profunda; **NUNCA** por via intravenosa. Prepare o local da injeção com uma compressa com álcool.

Insira a agulha inteiramente no glúteo esquerdo ou direito em um ângulo de 90 graus com a derme.

Puxe lentamente o êmbolo de volta para verificar se nenhum vaso sanguíneo foi penetrado (reposicione se um vaso sanguíneo tiver sido penetrado).

Aperte lentamente o êmbolo até que a seringa esteja vazia. Retire a agulha do local da injeção e ative o dispositivo de segurança (conforme exibido na etapa 8).

Locais de injeção



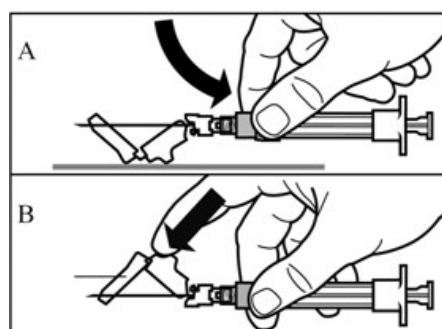
Etapa 8

Ative o dispositivo de segurança sobre a agulha usando um dos dois métodos exibidos:

- Pressione a seção articulada do dispositivo de segurança para baixo em uma superfície dura (figura A)
- Ou empurre a seção articulada para a frente com o dedo (figura B).

Um “click” audível confirma a ativação adequada.

Descarte a seringa imediatamente em um coletor de material perfuro-cortante.



Precauções especiais de descarte

Todos os produtos não utilizados e materiais residuais devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de Signifor® LP é consistente com a classe de análogos da somatostatina, exceto pelo grau e frequência mais elevada de distúrbios do metabolismo da glicose. O perfil de segurança é amplamente semelhante entre as indicações de acromegalia e doença de Cushing.

Acromegalia

A avaliação de segurança baseou-se em 491 pacientes com acromegalia que receberam pasireotida (419 pacientes receberam Signifor® LP e 72 receberam Upelior® subcutâneo) em estudos de fase I, II e III.

Estudo C2305

No estudo C2305, 358 pacientes que não haviam recebido tratamento medicamentoso prévio e cuja cirurgia havia sido ineficaz, ou para os quais a cirurgia não era uma opção (designados “pacientes sem tratamento medicamentoso prévio”) foram randomizados para receber Signifor® LP (dose inicial de 40 mg com possibilidade de titulação ascendente até 60 mg) ou Sandostatin® LAR (dose inicial de 20 mg com possibilidade de titulação ascendente até 30 mg) em uma maneira duplo-cego. As características demográficas basais estavam bem equilibradas entre os braços de tratamento. A média de idade era de 45,4 anos, com proporções iguais de homens e mulheres. Os caucasianos compreendiam 60,3%. A duração média da exposição ao Signifor® LP na fase central e de extensão foi de 75 semanas (N = 178).

As reações adversas mais frequentes relatadas na fase central e de extensão nos braços de Signifor® LP e Sandostatin® LAR foram diarreia (33,1% e 40,6%), coleditiase (30,9% e 36,7%), hiperglicemia (28,1% e 7,2%) e diabetes mellitus (19,7% e 3,9%). As reações adversas de grau 3 ou 4 segundo os Critérios Comuns de Toxicidade (CCT) relatadas em mais de 2% dos pacientes nos braços de Signifor® LP e Sandostatin® LAR foram diabetes mellitus (4,5% e 0%), diarreia (0,6% e 2,8%) e hiperglicemia (2,2% e 0,6%).

As reações adversas relatadas em pacientes que fizeram a transição para o outro braço de tratamento no estudo de fase III foram semelhantes às relatadas na fase central e de extensão.

Estudo C2402

No estudo C2402, 198 pacientes que não atingiram o controle bioquímico ($GH \leq 2,5$ microgramas/L e IGF-1 normalizado) na terapia com análogos de somatostatina de primeira geração (designados “pacientes com controle inadequado”) foram randomizados para receber Signifor® LP 40 mg, Signifor® LP 60 mg (ambos em caráter duplo-cego) ou no braço de controle ativo (continuar com seu tratamento anterior: Sandostatin® LAR ou lanreotida ATG em regime aberto). As características demográficas estavam equilibradas entre os três braços de tratamento. A média de idade era de 45 anos, com proporções aproximadamente iguais de homens e mulheres. A maioria dos pacientes em todos os braços foi de caucasianos. A duração média da exposição na fase central do estudo C2402 foi de 24 semanas em todos os grupos de tratamento.

As reações adversas mais frequentes observadas no grupo do Signifor® LP 40 mg, 60 mg e controle ativo na fase central de 24 semanas do estudo C2402 foram hiperglicemia (33,3%, 29,0% e 6,1%), diabetes mellitus (19,0%, 25,8% e 4,5%) e diarreia (11,1%, 19,4% e 1,5%). As reações adversas de CCT grau 3 ou 4 relatadas em mais de 2% dos pacientes no grupo do Signifor® LP 40 mg, 60 mg e controle ativo foram hiperglicemia (11,1%, 8,1% e 0%), diabetes mellitus (0%, 3,2% e 0%) e dor abdominal (1,6%, 0%, 0%).

Resumo tabulado das reações adversas ao medicamento provenientes de estudos clínicos em acromegalia

A Tabela 8 apresenta as reações adversas relatadas em pacientes tratados durante pelo menos 26 meses na fase central e de extensão do estudo C2305 de fase III e durante 24 semanas na fase central do estudo C2402 de fase III, suspeitas de estarem relacionadas ao medicamento pelos investigadores e com frequência superior a 5% em quaisquer dos braços de tratamento com Signifor® LP dos dois estudos, e outras reações adversas destacáveis que ocorreram nos dois estudos de fase III com frequência igual ou inferior a 5%. Pacientes que descontinuaram precocemente foram incluídos.

As reações adversas estão listadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos primária do MedDRA. Em cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. As frequências foram definidas como segue: Muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabela 8 Reações adversas ao medicamento nos estudos de fase III para acromegalia

Reações adversas	Fase central e de extensão do estudo C2305 (duração média de exposição de 75 semanas) Pacientes sem tratamento clínico prévio	Fase central do estudo C2402 (duração média de exposição de 24 semanas) Pacientes com controle inadequado		Categoria de frequência
	Signifor® LP 40 mg ¹ n (%) N = 178	Signifor® LP 40 mg n (%) N = 63	Signifor® LP 60 mg n (%) N = 62	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Anemia	4 (2,2)	2 (3,2)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios endócrinos				
Insuficiência adrenal ²	2 (1,1)	1 (1,6)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais				
Hiperglicemia	50 (28,1)	21 (33,3)	18 (29,0)	Muito comum
Diabetes mellitus	35 (19,7)	12 (19,0)	16 (25,8)	Muito comum
Diabetes mellitus tipo 2	11 (6,2)	0 (0,0)	2 (3,2)	Comum
Tolerância à glicose diminuída	3 (1,7)	1 (1,6)	3 (4,8)	Comum
Diminuição de apetite	6 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios do sistema nervoso				
Tontura	12 (6,7)	4 (6,3)	1 (1,6)	Comum
Cefaleia	9 (5,1)	1 (1,6)	1 (1,6)	Comum

Reações adversas	Fase central e de extensão do estudo C2305 (duração média de exposição de 75 semanas) Pacientes sem tratamento clínico prévio	Fase central do estudo C2402 (duração média de exposição de 24 semanas) Pacientes com controle inadequado		Categoria de frequência
	Signifor [®] LP 40 mg ¹ n (%) N = 178	Signifor [®] LP 40 mg n (%) N = 63	Signifor [®] LP 60 mg n (%) N = 62	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Anemia	4 (2,2)	2 (3,2)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios endócrinos				
Insuficiência adrenal ²	2 (1,1)	1 (1,6)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais				
Hiperglicemia	50 (28,1)	21 (33,3)	18 (29,0)	Muito comum
Diabetes mellitus	35 (19,7)	12 (19,0)	16 (25,8)	Muito comum
Diabetes mellitus tipo 2	11 (6,2)	0 (0,0)	2 (3,2)	Comum
Tolerância à glicose diminuída	3 (1,7)	1 (1,6)	3 (4,8)	Comum
Diminuição de apetite	6 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios do sistema nervoso				
Tontura	12 (6,7)	4 (6,3)	1 (1,6)	Comum
Cefaleia	9 (5,1)	1 (1,6)	1 (1,6)	Comum
Distúrbios cardíacos				
Bradicardia sinusal ³	16 (9,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Prolongamento do QT	4 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios gastrintestinais				
Diarreia	59 (33,1)	7 (11,1)	12 (19,4)	Muito comum
Dor abdominal	23 (12,9)	4 (6,3)	3 (4,8)	Muito comum
Distensão abdominal	17 (9,6)	1 (1,6)	0 (0,0)	Comum
Náusea	15 (8,4)	1 (1,6)	2 (3,2)	Comum
Vômito	7 (3,9)	1 (1,6)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios hepatobiliares ⁴				
Colelitíase	55 (30,9)	6 (9,5)	7 (11,3)	Muito comum
Colecistite ⁵	5 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia	28 (15,7)	1 (1,6)	4 (6,5)	Muito comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Reação no local da injeção	14 (7,9)	0 (0,0)	1 (1,6)	Comum
Fadiga	8 (4,5)	1 (1,6)	2 (3,2)	Comum
Laboratoriais				
Aumento de creatinofosfoquinase sérica	17 (9,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Comum
Aumento da glicemia	15 (8,4)	3 (4,8)	4 (6,5)	Comum
Aumento da alanina aminotransferase ⁶	10 (5,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Comum
Aumento da aspartato aminotransferase ⁶	7 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Aumento da gamaglutamiltransferase ⁶	0	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Aumento da hemoglobina glicosilada	10 (5,6)	0 (0,0)	2 (3,2)	Comum
Aumento da lipase	8 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Aumento da amilase sérica	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum

¹Foi permitido o aumento da dose até 60 mg de Signifor® LP após os primeiros três ou seis meses de tratamento (estado estável alcançado) se os parâmetros bioquímicos demonstraram um nível médio de GH $\geq 2,5$ microgramas/L e/ou IGF-1 > LSN (relacionado a idade e ao sexo).

²Insuficiência adrenal inclui o termo preferencial de hipocortisolismo.

³Bradicardia sinusal inclui os seguintes termos preferenciais: bradicardia e bradicardia sinusal.

⁴Colestase foi reportada na doença de Cushing, apesar de não reportada nestes estudos clínicos de acromegalia.

⁵Colecistite também inclui Colecistite aguda.

⁶Aumento das transaminases inclui: aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gamaglutilaminotransferase e aumento de transaminases. Tempo de protrombina prolongado foi relatado em estudos clínicos.

Doença de Cushing

Estudo G2304

Os dados de segurança relatados abaixo são baseados no estudo clínico de Fase III G2304 de 150 pacientes com doença de Cushing, randomizados em uma proporção 1:1 para receber doses iniciais de 10 mg ou 30 mg, com uma possibilidade de titulação crescente para uma dose máxima de 40 mg de Signifor® LP a cada 28 dias. A análise de segurança a seguir é baseada em dados até um momento em que todos os pacientes haviam concluído 12 meses de tratamento ou tinham sido descontinuados. A duração mediana da exposição foi de 14,8 meses (intervalo de 0,9 a 42,5 meses) para os pacientes tratados com Signifor® LP na dose inicial recomendada de 10 mg q28d, e 12,5 meses (intervalo de 0,9 a 45,8 meses) para os pacientes tratados com Signifor® LP na dose inicial de 30 mg q28d.

As RAMs mais comumente relatadas ($\geq 20\%$) com suspeita de estarem relacionadas ao tratamento foram hiperglicemia, diarreia, coletíase e diabetes mellitus. A frequência e a gravidade de RAMs tenderam a ser maiores no grupo iniciando na dose mais alta de 30 mg, mas isso não foi consistente para todas as RAMs.

Resumo tabulado das reações adversas ao medicamento provenientes de estudos clínicos em doença de Cushing

A Tabela 9 apresenta as reações adversas relatadas para os pacientes no estudo de Fase III G2304, com frequências conforme relatadas pelos investigadores como relacionadas ao medicamento.

As RAMs estão listadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos primária do MedDRA. Dentro de cada Classe de Sistema de Órgãos, as RAMs estão classificadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro. As frequências foram definidas como: Muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabela 9 Reações adversas ao medicamento no estudo de Fase III na doença de Cushing

Reações adversas ao medicamento	G2304 (Duração mediana da exposição: 57 semanas)			Categoria de frequência
	Signifor® LP 10 mg N=74 n (%)	Signifor® LP 30 mg N=76 n (%)	Total N=150 n (%)	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Anemia	0	4 (5,3)	4 (2,7)	Comum
Distúrbios endócrinos				
Insuficiência adrenal	3 (4,1)	5 (6,6)	8 (5,3)	Comum
Cortisol reduzido no sangue	2 (2,7)	2 (2,6)	4 (2,7)	Comum
Distúrbios do metabolismo e nutrição				
Diabetes mellitus	13 (17,6)	18 (23,7)	31 (20,7)	Muito comum
Hiperglicemia	35 (47,3)	35 (46,1)	70 (46,7)	Muito comum
Diabetes mellitus tipo 2	3 (4,1)	4 (5,3)	7 (4,7)	Comum
Tolerância à glicose comprometida	2 (2,7)	3 (3,9)	5 (3,3)	Comum
Apetite reduzido	2 (2,7)	8 (10,5)	10 (6,7)	Comum

Reações adversas ao medicamento	G2304 (Duração mediana da exposição: 57 semanas)			Categoria de frequência
	Signifor® LP 10 mg N=74 n (%)	Signifor® LP 30 mg N=76 n (%)	Total N=150 n (%)	
Distúrbios do sistema nervoso				
Cefaleia	2 (2,7)	3 (3,9)	5 (3,3)	Comum
Tontura	5 (6,8)	0	5 (3,3)	Comum
Distúrbios cardíacos				
Bradicardia sinusal*	3 (4,1)	4 (5,3)	6 (4,0)	Comum
QT prolongado no eletrocardiograma	0	1 (1,3)	1 (0,7)	Incomum
Distúrbios gastrointestinais				
Diarreia	21 (28,4)	27 (35,5)	48 (32,0)	Muito comum
Náusea	11 (14,9)	11 (14,5)	22 (14,7)	Muito comum
Dor abdominal**	8 (10,8)	13 (17,1)	21 (14,0)	Muito comum
Vômito	3 (4,1)	1 (1,3)	4 (2,7)	Comum
Distúrbios hepatobiliares				
Colelitíase	14 (18,9)	33 (43,4)	47 (31,3)	Muito comum
Colecistite***	1 (1,4)	2 (2,6)	3 (2,0)	Comum
Colestase	4 (5,4)	2 (2,6)	6 (4,0)	Comum
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia	0	3 (3,9)	3 (2,0)	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Fadiga****	13 (17,6)	8 (10,5)	21 (14)	Muito comum
Reação no local da injeção*****	1 (1,4)	1 (1,3)	2 (1,3)	Comum
Investigações				
Glicemia elevada	6 (8,1)	7 (9,2)	13 (8,7)	Comum
Gama-glutamyltransferase elevada	7 (9,5)	3 (3,9)	10 (6,7)	Comum
Alanina aminotransferase elevada	5 (6,8)	3 (3,9)	8 (5,3)	Comum
Hemoglobina glicosilada elevada	4 (5,4)	4 (5,3)	8 (5,3)	Comum
Aspartato aminotransferase elevada	3 (4,1)	1 (1,3)	4 (2,7)	Comum
Lipase elevada	0	4 (5,3)	4 (2,7)	Comum
Amilase elevada	0	1 (1,3)	1 (0,7)	Incomum
Tempo de protrombina prolongado	1 (1,4)	0	1 (0,7)	Incomum

* Inclui o termo Bradicardia

** Inclui o termo Dor abdominal superior

*** Inclui os termos Colecistite aguda e Colecistite crônica

**** Inclui o termo Astenia

***** Inclui os termos Dor no local da injeção e Hipersensibilidade no local da injeção

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

A seguinte reação adversa ao medicamento foi derivada da experiência pós-comercialização com o Signifor® LP. 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 10 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 reações adversas selecionadas

As seções abaixo descrevem as reações adversas selecionadas observadas com Signifor® LP nas indicações.

Distúrbios do metabolismo da glicose

Recomenda-se o monitoramento dos níveis glicêmicos em paciente tratados com Signifor® LP (vide “Advertências e Precauções”).

Acromegalia:

Glicose plasmática elevada de jejum (FPG) foi a anormalidade laboratorial CCT grau 3/4 mais frequentemente relatada no estudo C2305 de fase III. Na fase central e de extensão deste estudo, foi relatada elevada FPG CT grau 3 em 9,6% e 0,6% e CCT grau 4 em 0,6% e 0 pacientes tratados com Signifor® LP e Sandostatin® LAR, respectivamente. No estudo C2305, o aumento médio absoluto na glicemia de jejum e HbA1c foi semelhante em todos os pacientes tratados com Signifor® LP, independentemente dos valores basais. O pico dos níveis médios de FPG e HbA1c ocorreu dentro dos primeiros três meses de tratamento com Signifor® LP.

Na fase central e de extensão do estudo C2305, as reações adversas de diabetes mellitus e hiperglicemia culminaram em descontinuação do estudo para 3 pacientes (1,7%) versus 2 (1,1%) e em 2 (1,1%) versus 0 pacientes no grupo do Signifor® LP e Sandostatin® LAR, respectivamente.

As elevações de FPG e de HbA1c observadas no tratamento com Signifor® LP são reversíveis após a descontinuação, conforme demonstrado pela rápida diminuição dos níveis de FPG e HbA1c em pacientes que fizeram a transposição do Signifor® LP para Sandostatin® LAR na extensão do estudo C2305. Houve estabilização da FPG e HbA1c em níveis comparáveis aos observados em pacientes tratados com Sandostatin® LAR na fase central do estudo.

No estudo C2402, foi relatada elevada FPG CCT grau 3 em 14,3% e 17,7% dos pacientes no grupo do Signifor® LP 40 mg e 60 mg, respectivamente, e nenhum no grupo de controle ativo. As reações adversas relacionadas à hiperglicemia culminaram na descontinuação do estudo em 6 pacientes (4,8%) apenas no braço de Signifor® LP (2 pacientes [3,2%] com 40 mg e 4 pacientes [6,5%] com 60 mg).

Doença de Cushing:

FPG elevada foi a anormalidade laboratorial de grau CTC 3 mais frequentemente relatada (14,7% dos pacientes) no estudo G2304 de Fase III em pacientes com doença de Cushing; sem casos de grau 4. Aumentos médios na HbA1c foram menos evidentes em pacientes que eram normoglicêmicos na entrada no estudo em comparação aos pacientes pré-diabéticos ou pacientes diabéticos.

Os níveis médios de FPG aumentaram comumente no primeiro mês de tratamento, com diminuições e estabilização observadas nos meses subsequentes. Os valores de FPG e HbA1c geralmente diminuíram após a descontinuação de Signifor® LP, mas continuaram acima dos valores basais. As reações adversas de hiperglicemia e diabetes mellitus levaram à descontinuação do estudo em 3 (2,0%) e 4 pacientes (2,7%), respectivamente.

Distúrbios gastrintestinais

Houve relatos frequentes de distúrbios gastrintestinais com o uso de Signifor® LP. Esses eventos foram habitualmente de grau reduzido, não exigiram intervenção e melhoraram com a continuação do tratamento. Em pacientes com acromegalia, os distúrbios gastrintestinais foram menos frequentes em pacientes com controle inadequado comparados a pacientes sem tratamento medicamentoso prévio.

Reações no local da injeção

Nos estudos de fase III, as reações adversas relacionadas à reação no local da injeção (p. ex: dor no local da injeção, desconforto no local da injeção) foram a maioria de grau 1 ou 2 em gravidade. A incidência desses eventos foi a mais elevada nos primeiros três meses de tratamento. Nos estudos de acromegalia, os eventos foram comparáveis entre pacientes tratados com Signifor® LP e Sandostatin® LAR.

Prolongamento do QT

No estudo C2305 em acromegalia, a proporção de pacientes com intervalos QT/QTc recém-ocorridos destacáveis foi comparável entre os grupos do Signifor® LP e Sandostatin® LAR até a transição, com poucos valores atípicos destacáveis. Foi relatado QTcF > 480 ms em 3 versus 2 pacientes nos grupos do Signifor® LP e Sandostatin® LAR, respectivamente, e QTcF > 60 ms prolongado em relação ao valor basal em 2 versus 1 paciente nos respectivos grupos. No estudo C2402 em acromegalia, o único valor atípico em destaque foi um QTcF > 480 ms em um paciente no grupo do Signifor® LP 40 mg. No Estudo G2304 em doença de Cushing, 2 (1,3%) pacientes apresentaram um valor de QTcF > 480 ms. De modo geral, nenhum paciente apresentou um valor de QTcF > 500 ms nos estudos pivotais com Signifor® LP.

Enzimas hepáticas

Foram relatadas elevações transitórias de enzimas hepáticas com o uso de análogos da somatostatina e estas também foram observadas em indivíduos saudáveis e em pacientes que receberam pasireotida em estudos clínicos. As elevações foram em sua maioria assintomáticas, de grau baixo e reversíveis durante continuação do tratamento. Foram observados poucos casos de elevações concomitantes de ALT superiores a 3 x LSN e de bilirrubina superiores a 2 x LSN com a formulação subcutânea; entretanto, não em pacientes tratados com Signifor® LP. Todos os casos observados de elevações concomitantes foram identificados no prazo de dez dias após o início do tratamento. Os indivíduos se recuperaram sem sequelas clínicas e os testes da função hepática retornaram aos valores basais após a descontinuação do tratamento.

Recomenda-se o monitoramento das enzimas hepáticas antes e durante o tratamento com Signifor® LP (vide “Advertências e precauções”), conforme clinicamente adequado.

Enzimas pancreáticas

Foram observadas elevações assintomáticas da lipase e da amilase em pacientes que receberam pasireotida em estudos clínicos. As elevações foram em sua maioria de grau baixo 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 colelitíase e pancreatite aguda.

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

10.SUPERDOSE

A dose máxima tolerada de Signifor® LP não foi determinada. Não foram observados e relatados casos de superdose. Em estudos clínicos, os pacientes toleraram doses de até 80 mg sem efeitos tóxicos aparentes. Em caso de superdose, os pacientes devem ser monitorados atentamente quanto a sinais e sintomas de reações adversas, e tratamento de suporte deve ser administrado, conforme indicado pelo quadro 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: 1.7126.0005

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

Pó para suspensão injetável:

Produzido por: Recordati AG Rare Diseases Branch, Basel – Suíça e Synergy Health Däniken AG, Däniken, Suíça.

Diluyente:

Fabricado por: Abbott Biologicals B.V., Olst, Holanda.

® = Marca registrada de Recordati AG

USO SOB PRESCRIÇÃO

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO



VPS2

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
23/01/2025	0102135/25-8	10451 - MEDICAMENTO 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. Inclusão de modelo de bula institucional	VP1 VPS1	10 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 20 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 30 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 40 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 60MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT
		10451 - MEDICAMENTO 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	Bula institucional: VP2 VPS2	10 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 20 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 30 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 40 MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT 60MG PO SUS INJ IM CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 2 ML + AGU + ADAPT