

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 0,3 mg solução injetável  
Signifor 0,6 mg solução injetável  
Signifor 0,9 mg solução injetável

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Signifor 0,3 mg solução injetável

Uma ampola de 1 ml contém 0,3 mg de pasireotido (sob a forma de diaspartato de pasireotido).

### Signifor 0,6 mg solução injetável

Uma ampola de 1 ml contém 0,6 mg de pasireotido (sob a forma de diaspartato de pasireotido).

### Signifor 0,9 mg solução injetável

Uma ampola de 1 ml contém 0,9 mg de pasireotido (sob a forma de diaspartato de pasireotido).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável (injetável).

Solução transparente e incolor.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento de doentes adultos com doença de Cushing para os quais a cirurgia não é considerada uma opção ou se revelou ineficaz.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

A dose inicial recomendada de pasireotido é 0,6 mg por injeção subcutânea duas vezes ao dia.

Dois meses após o início da terapêutica com Signifor, deve ser avaliado o benefício clínico para os doentes. Os doentes que apresentem uma redução significativa nos níveis de cortisol livre urinário (UFC) devem continuar a receber Signifor enquanto mantiver o benefício. Pode ser considerado um aumento da dose para 0,9 mg em função da resposta ao tratamento, desde que a dose de 0,6mg seja bem tolerada pelo doente. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento para doentes que não apresentem resposta a Signifor após dois meses de tratamento.

Em qualquer altura do tratamento pode ser necessária a redução temporária da dose de Signifor para abordagem das reações adversas suspeitas. Sugere-se redução da dose com diminuições de 0,3 mg duas vezes por dia.

Se uma dose de Signifor for esquecida, a injeção seguinte deve ser administrada à hora prevista. A dose não deve ser duplicada para compensar uma dose esquecida.

### Mudança da formulação intramuscular para formulação subcutânea

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a mudança da formulação intramuscular para formulação subcutânea de pasireotido. Se for necessária essa mudança, recomenda-se manter um intervalo de pelo menos 28 dias entre a última injeção intramuscular e a primeira injeção subcutânea, e iniciar as injeções subcutâneas a uma dose de 0,6 mg de pasireotido duas vezes ao dia. O doente deve ser monitorizado quanto à resposta e tolerabilidade e podem ser necessários ajustes adicionais da dose.

### Populações especiais

#### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de Signifor em crianças e adolescentes com 0 a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### *Doentes idosos (≥65 anos)*

Os dados sobre a utilização de Signifor em doentes com idade superior a 65 anos são limitados, mas não há evidência que sugira que é necessário ajuste de dose nestes doentes (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com a função renal comprometida (ver secção 5.2).

#### *Afeção hepática*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com a função hepática ligeiramente comprometida (Classe A de Child-Pugh). A dose inicial recomendada para doentes com compromisso da função hepática moderado (Classe B de Child-Pugh) é 0,3 mg duas vezes ao dia (ver secção 5.2). A dose máxima recomendada para estes doentes é 0,6 mg duas vezes ao dia. Signifor não deve ser utilizado em doentes com afeção hepática grave (Classe C de Child Pugh) (ver secções 4.3 e 4.4).

### Modo de administração

Signifor deve ser administrado por via subcutânea, por auto-injeção. Os doentes devem receber instruções, do médico ou de outro profissional de saúde, sobre como injetar Signifor por via subcutânea.

Não é recomendada a utilização do mesmo local de injeção para duas injeções consecutivas. Devem ser evitados os locais de injeção que apresentem sinais de inflamação ou irritação. Os locais de injeção preferidos para a injeção subcutânea são a parte superior das coxas e do abdómen (exceto o umbigo ou a cintura).

Para mais detalhes sobre o manuseamento, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Afeção hepática grave (Classe C de Child Pugh).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Metabolismo da glicose

Foram frequentemente notificadas alterações nos níveis de glicemia em voluntários saudáveis e em doentes tratados com pasireotido. Foram observados, em indivíduos a participar em estudos clínicos com pasireotido, hiperglicemia e, menos frequentemente, hipoglicemia (ver secção 4.8).

O grau de hiperglicemia foi tendencialmente mais elevado em doentes pré-diabéticos ou com diabetes *mellitus* estabelecida. Durante o estudo de referência, os níveis de HbA<sub>1C</sub> aumentaram

significativamente e estabilizaram mas não retomaram os níveis iniciais (ver secção 4.8). Foram notificados mais casos de descontinuação e uma taxa de notificação mais elevada de acontecimentos adversos graves devido à hiperglicemia, em doentes tratados com a dose de 0,9 mg duas vezes ao dia.

O desenvolvimento de hiperglicemia parece estar relacionado com a diminuição da secreção de insulina (particularmente no período após administração da dose) e das hormonas incretinas (i.e. peptídeo-1 semelhante ao glucagom [GLP-1] e polipeptídeo insulínico dependente da glicose [GIP]).

O estado glicémico (glicose plasmática em jejum/ hemoglobina A<sub>1c</sub> [GPJ/HbA<sub>1c</sub>]) deve ser avaliado antes do início da terapêutica com pasireotido. A monitorização da GPJ/HbA<sub>1c</sub> durante o tratamento deve seguir as normas orientadoras estabelecidas. A auto-monitorização dos níveis de glicose no sangue e/ou avaliações de GPJ devem ser realizadas semanalmente nos primeiros dois a três meses e depois periodicamente, em função da avaliação clínica, bem como durante as primeiras duas a quatro semanas após qualquer aumento de dose. Adicionalmente, deve monitorizar-se a GPJ e a HbA<sub>1c</sub> 4 semanas e 3 meses após o final do tratamento, respetivamente.

É recomendado o início ou ajuste da terapêutica antidiabética, no caso de se desenvolver hiperglicemia em doentes tratados com Signifor, de acordo com as normas orientadoras estabelecidas para o tratamento da hiperglicemia. A dose de Signifor deve ser reduzida ou o tratamento com Signifor descontinuado se, apesar do acompanhamento médico apropriado, persistir hiperglicemia não controlada (ver também secção 4.5).

Ocorreram casos pós-comercialização de cetoacidose com Signifor, em doentes com e sem antecedentes de diabetes. Doentes que apresentem sinais e sintomas consistentes com acidose metabólica grave devem ser avaliados em relação a cetoacidose independentemente dos antecedentes de diabetes.

A monitorização e a abordagem da diabetes, em doentes com controlo glicémico inadequado (definido como valores de HbA<sub>1c</sub>>8% sob terapêutica antidiabética), devem ser intensificadas antes do início do tratamento e durante a terapêutica com pasireotido.

### Testes hepáticos

São frequentemente observadas elevações transitórias ligeiras das transaminases em doentes tratados com pasireotido. Também foram observados casos raros de elevações simultâneas de ALT (alanina aminotransferase) superior a 3 x o limite superior normal (ULN) e de bilirrubina superior a 2 x ULN (ver secção 4.8). A monitorização da função hepática é recomendada antes do tratamento com pasireotido e depois de uma, duas, quatro, oito e doze semanas durante o tratamento. Posteriormente, a função hepática deve ser monitorizada de acordo com as indicações clínicas.

Os doentes que desenvolverem níveis elevados de transaminases devem ser monitorizados com uma segunda avaliação da função hepática para confirmação dos resultados. Se os resultados forem confirmados, o doente deve ser monitorizado com frequência quanto à função hepática, até os valores retomarem os níveis de pré-tratamento. A terapêutica com pasireotido deve ser descontinuada se o doente desenvolver icterícia ou outros sinais sugestivos de disfunção hepática clinicamente significativa, no caso de um aumento constante da AST (aspartato aminotransferase) ou ALT de 5 x ULN ou superior, ou se as elevações de ALT ou AST superiores a 3 x ULN ocorrem concomitantemente com as elevações de bilirrubina superiores a 2 x ULN. Após a descontinuação do tratamento com pasireotido, os doentes devem ser monitorizados até à resolução das alterações. O tratamento não deve ser reiniciado.

### Acontecimentos cardiovasculares relacionados

Com a utilização de pasireotido foi notificada bradicardia (ver secção 4.8). É recomendada monitorização cuidadosa em doentes com doença cardíaca e/ou fatores de risco para bradicardia, como história de bradicardia clinicamente significativa ou enfarte agudo do miocárdio, bloqueio cardíaco de

grau elevado, insuficiência cardíaca congestiva (classes NYHA III ou IV), angina instável, taquicardia ventricular sustentada, fibrilhação ventricular. Pode ser necessário o ajuste de dose de medicamentos como beta bloqueantes, e inibidores dos canais de cálcio, ou medicamentos para corrigir o equilíbrio eletrolítico (ver secção 4.5).

Em dois estudos exclusivamente efetuados em voluntários saudáveis, o pasireotido mostrou prolongar o intervalo QT no ECG. O significado clínico deste prolongamento é desconhecido.

Estudos clínicos em doentes com doença de Cushing mostraram QTcF de >500 msec, em dois dos 201 doentes. Estes episódios foram esporádicos e de ocorrência única sem consequências clínicas observadas. Não foram observados episódios de *torsades de pointes* quer nesses estudos, quer em estudos com outras populações de doentes.

O pasireotido deve ser utilizado com precaução e o risco benefício cuidadosamente ponderados em doentes que estão em risco significativo de desenvolver prolongamento do intervalo QT, tais como:

- com síndrome do QT longo congénito.
- com doença cardíaca não controlada ou significativa, incluindo enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou bradicardia clinicamente significativa.
- a tomar medicamentos antiarrítmicos ou outras substâncias conhecidas por provocar prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.5).
- com hipocaliemia e/ou hipomagnesiemia.

É aconselhável a monitorização cuidadosa do efeito no intervalo QTc e deve ser realizado um ECG antes do início da terapêutica com Signifor, uma semana após o início do tratamento e posteriormente como clinicamente determinado. Antes da prescrição de Signifor, a hipocaliemia e/ou a hipomagnesiemia devem ser corrigidas, e monitorizadas periodicamente durante a terapêutica.

#### Hipocortisolismo

O tratamento com Signifor leva à rápida supressão da secreção de ACTH (hormona adrenocorticotrófica) nos doentes com doença de Cushing. A supressão de ACTH rápida, completa ou quase completa pode levar à diminuição dos níveis de cortisol em circulação, e potencialmente a hipocortisolismo/ hipoadrenalismo transitório.

Como tal é necessário monitorizar e educar os doentes sobre os sinais e sintomas associados ao hipocortisolismo (por exemplo fraqueza, fadiga, anorexia, náuseas, vômitos, hipotensão, hipercaliemia, hiponatremia, hipoglicemia). Em caso de hipocortisolismo documentado, pode ser necessária terapêutica de substituição esteroide exógena (glucocorticoides) temporária e/ou redução da dose ou interrupção da terapêutica com Signifor.

#### Vesícula biliar e acontecimentos relacionados

A colelitíase (cálculos biliares) é uma reação adversa reconhecida associada ao uso prolongado de análogos da somatostatina e tem sido frequentemente notificada em estudos clínicos com pasireotido (ver secção 4.8). Ocorreram casos pós-comercialização de colangite em doentes a tomar Signifor, a qual foi notificada na maioria dos casos como uma complicação dos cálculos biliares. Assim, recomenda-se o exame ecográfico antes e durante a terapêutica com Signifor, em intervalos de 6 a 12 meses. A presença de cálculos biliares em doentes tratados com Signifor é maioritariamente assintomática; quando sintomática deve ser controlada de acordo com a prática clínica

#### Hormonas da hipófise

Como a atividade do pasireotido mimetiza a da somatostatina, não pode ser excluída a inibição das hormonas da hipófise, que não as ACTH. Deve ser considerada a monitorização da função da hipófise (por exemplo TSH/T<sub>4</sub> livre, GH/IGF-1) antes e periodicamente durante a terapêutica com Signifor, de acordo com a prática clínica.

### Efeito sobre a fertilidade feminina

Os benefícios terapêuticos da redução ou normalização dos níveis de cortisol sérico em doentes do sexo feminino com a doença de Cushing pode potencialmente restaurar a fertilidade. Doentes do sexo feminino em idade fértil devem ser aconselhadas a utilizar contraceção adequada durante o tratamento com Signifor (ver secção 4.6).

### Compromisso renal

Devido ao aumento da exposição ao fármaco não ligado, Signifor deve ser usado com precaução em doentes com compromisso renal grave ou doença renal terminal (ver secção 5.2).

### Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Interações farmacocinéticas previstas resultando em efeitos no pasireotido

A influência do inibidor gp-P verapamilo na farmacocinética do pasireotido subcutâneo foi testada num estudo de interação entre medicamentos em voluntários saudáveis. Não se observou alteração da farmacocinética (taxa ou extensão de exposição) do pasireotido.

### Interações farmacocinéticas previstas resultando em efeitos noutros medicamentos

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

### Interações farmacodinâmicas previstas

#### *Medicamentos que prolongam o intervalo QT*

O pasireotido deve ser utilizado com precaução em doentes que estão a tomar 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),(ver também secção 4.4).

#### *Medicamentos bradicárdicos*

A monitorização clínica da frequência cardíaca, especialmente no início do tratamento, é recomendada em doentes tratados concomitantemente com pasireotido 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 (ver também secção 4.4).

#### *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 pasireotido (ver também secção 4.4).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de pasireotido em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A utilização de pasireotido não é recomendada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos (ver secção 4.4).

### Amamentação

Desconhece-se se o pasireotido é excretado no leite humano. Os dados disponíveis em ratos mostraram excreção de pasireotido no leite (ver secção 5.3). A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Signifor.

### Fertilidade

Estudos em ratos demonstraram efeitos nos parâmetros reprodutivos de ratos fêmea (ver secção 5.3). É desconhecida a relevância clínica destes efeitos em seres humanos.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Signifor sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos. Os doentes devem ser aconselhados a tomar precaução ao conduzir ou utilizar máquinas se sentirem cansaço, tonturas ou cefaleias durante o tratamento com Signifor.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

Em estudos de fase II e fase III um total de 201 doentes com doença de Cushing receberam Signifor. O perfil de segurança de Signifor foi consistente com a classe de análogos da somatostatina, exceto para a ocorrência de hipocortisolismo e grau de hiperglicemia.

Os dados descritos abaixo refletem a exposição de 162 doentes com doença de Cushing a Signifor no estudo de fase III. Ao entrar no estudo os doentes foram aleatorizados para receberem duas doses diárias de 0,6 mg ou 0,9 mg de Signifor. A idade média dos doentes foi de aproximadamente 40 anos e a maioria dos doentes eram do sexo feminino (77,8%). A maioria dos doentes (83%) sofriam de doença de Cushing persistente ou recorrente e alguns ( $\leq 5\%$ ), em ambos os grupos de tratamento, receberam irradiação hipofisária prévia. A exposição mediana ao tratamento até à data limite da eficácia primária e análise de segurança foi de 10,37 meses (0,03-37,8), com 66,0% dos doentes com pelo menos seis meses de exposição.

Foram notificadas reações adversas de graus 1 e 2 em 57,4% dos doentes. Foram observadas reações adversas de grau 3 em 35,8% dos doentes e reações adversas de grau 4 em 2,5% dos doentes. As reações adversas de graus 3 e 4 estavam principalmente relacionadas com hiperglicemia. As reações adversas mais frequentes (incidência  $\geq 10\%$ ) foram diarreia, náuseas, dor abdominal, colelitíase, reações no local da injeção, hiperglicemia, diabetes *mellitus*, fadiga e hemoglobina glicosilada aumentada.

### Lista tabulada de reações adversas

São apresentadas na Tabela 1 as reações adversas notificadas até à data limite da análise. As reações adversas estão listadas de acordo com classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão classificadas pela frequência. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência. As frequências foram definidas do seguinte modo: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ );

frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1 Reações adversas em estudos de fase III e da experiência pós-comercialização em doentes com doença de Cushing**

Sistema de Classes de Órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia	
Doenças endócrinas		Insuficiência adrenal		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiperglicemia, diabetes <i>mellitus</i>	Diminuição do apetite, diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, redução da tolerância à glucose		Cetoacidose diabética
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias, tonturas		
Cardiopatias		Bradicardia sinusal, prolongamento do interval QT		
Vasculopatias		Hipotensão		
Doenças gastrointestinais	Diarreia, dor abdominal, náuseas	Vômitos, dor abdominal superior		
Afeções hepatobiliares	Colelitíase	Colecistite*, colestase		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Alopecia, prurido		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Mialgia, artralgia		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local de injeção, fadiga			
Exames complementares de diagnóstico	Hemoglobina glicosilada aumentada	Gama-glutamilttransferase aumentada, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, lipase aumentada, níveis de glicose no sangue aumentados, níveis de amilase no sangue aumentados, tempo protrombina prolongado		

\* Colecistite inclui colecistite aguda



## Descrição de reações adversas selecionadas

### Doenças do metabolismo da glicose

Num estudo de fase III em doentes com doença de Cushing, a alteração laboratorial de grau 3 mais notificada foi glicose elevada (23,2% dos doentes). O aumento médio da HbA<sub>1c</sub> foi menos pronunciado em doentes com uma glicemia normal (n=62 total) à entrada no estudo (i.e. 5,29% e 5,22% no início e 6,50% e 6,75% no mês 6 para os grupos de dose 0,6 e 0,9 mg duas vezes por dia, respetivamente) relativamente a doentes pré-diabéticos (i.e. n=38 total; 5,77% e 5,71% no início e 7,45% e 7,13% no mês 6) ou doentes diabéticos (i.e. n=54 total; 6,50% e 6,42% no início e 7,95% e 8,30% no mês 6). Os valores médios de glicose plasmática em jejum aumentaram frequentemente no primeiro mês de tratamento, observando-se diminuições e estabilização nos meses subsequentes. Os níveis de glicose plasmática em jejum e de HbA<sub>1c</sub> diminuíram na generalidade ao longo dos 28 dias após a descontinuação de pasireotido, mas mantiveram-se acima dos níveis iniciais. Não estão disponíveis dados de acompanhamento a longo prazo. Os doentes com níveis de HbA<sub>1c</sub> iniciais  $\geq 7\%$ , ou que estavam a tomar medicamentos antidiabéticos antes da aleatorização mostraram maiores alterações médias nos níveis de glicose plasmática em jejum e de HbA<sub>1c</sub> relativamente a outros doentes. As reações adversas de hiperglicemia e diabetes *mellitus* levaram à descontinuação do estudo de 5 (3,1%) e 4 (2,5%) doentes, respetivamente. Foram notificados durante o uso compassivo de Signifor um caso de cetose e um caso de cetacidose.

É recomendada a monitorização dos níveis de glicose no sangue em doentes tratados com Signifor (ver secção 4.4).

### Doenças Gastrointestinais

As doenças gastrointestinais foram frequentemente notificadas com Signifor. Estas reações foram habitualmente de baixo grau, não necessitaram de intervenção e melhoraram com a continuação do tratamento.

### Reações no local da injeção

As reações no local da injeção foram notificadas em 13,6% dos doentes envolvidos no estudo de fase III na doença de Cushing. As reações no local da injeção foram também notificadas em ensaios clínicos noutras populações. As reações mais frequentemente notificadas foram dor local, eritema, hematomas, hemorragia e prurido. Estas reações resolveram-se espontaneamente e não necessitaram de intervenção.

### Enzimas hepáticas

As elevações transitórias nas enzimas hepáticas foram notificadas com a utilização de análogos da somatostatina e foram também observadas em doentes a receber pasireotido em ensaios clínicos. As elevações foram maioritariamente assintomáticas, de baixo grau, e reversíveis com a continuação do tratamento. Foram observados casos raros de elevações simultâneas na ALT superiores a 3 x ULN e bilirrubina superiores a 2 x ULN. Todos os casos de elevações simultâneas foram identificados nos dez dias seguintes ao início do tratamento com Signifor. Os doentes recuperaram sem sequelas clínicas e as provas de função hepática retornaram aos valores iniciais, após a descontinuação do tratamento.

É recomendada a monitorização das enzimas hepáticas antes e durante o tratamento com Signifor (ver secção 4.4) como clinicamente determinado.

### Enzimas pancreáticas

Em estudos clínicos, foram observadas elevações assintomáticas de lipase e amilase em doentes a receber pasireotido. As elevações foram na sua maioria de baixo grau e reversíveis com a continuação do tratamento. A pancreatite é uma reação adversa potencial associada à utilização de análogos da somatostatina devido à associação entre a colelitíase e a pancreatite aguda.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações através do sistema nacional de

notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Foram utilizadas em voluntários saudáveis doses até 2,1 mg duas vezes por dia, observando-se diarreia como reação adversa de elevada frequência.

Em caso de sobredosagem, é recomendado que seja iniciado o tratamento de suporte apropriado, de acordo com o estado clínico do doente, até à resolução dos sintomas.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas hipofisárias e hipotalâmicas e análogos, somatostatina e análogos, código ATC: H01CB05

#### Mecanismo de ação

O pasireotido é um ciclohexapeptido novo, análogo da somatostatina injetável. Tal como as hormonas peptídicas naturais, a somatostatina-14 e somatostatina-28 (também conhecidas como fator inibitório da libertação da somatotropina [SRIF]) e outros análogos da somatostatina, o pasireotido exerce a sua atividade farmacológica através da ligação aos recetores da somatostatina (hsstr). São conhecidos cinco subtipos de recetores humanos da somatostatina: hsstr 1, 2, 3, 4, e 5. Estes subtipos de recetores expressam-se em tecidos diferentes sob condições fisiológicas normais. Os análogos da somatostatina ligam-se aos recetores hsstr com diferentes potências (ver Tabela 2). O pasireotido liga-se com elevada afinidade a quatro dos cinco hsstrs.

**Tabela 2 Afinidades de ligação da somatostatina (SRIF-14), pasireotido, octreotido e lanreotido para os cinco subtipos de recetores da somatostatina humana (hsstr 1-5)**

Composto	hsstr-1	hsstr-2	hsstr-3	hsstr-4	hsstr-5
Somatostatina (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasireotido	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1.000	0,16±0,01
Octreotido	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1.000	6,3±1,0
Lanreotido	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Os resultados são a média±SEM dos valores IC<sub>50</sub> expressados como nmol/l.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Os recetores da somatostatina têm expressão em muitos tecidos, especialmente em tumores neuroendócrinos em que as hormonas são excretadas em excesso, incluindo a ACTH na doença de Cushing.

Os estudos *in vitro* mostraram que as células tumorais corticotrópicas dos doentes com doença de Cushing apresentavam uma expressão elevada de hsstr5, enquanto os outros subtipos de recetores ou não são expressos ou estão expressos em níveis mais baixos. O pasireotido liga-se e ativa quatro dos cinco hsstrs, especialmente hsstr-5, em células corticotrópicas de adenomas produtores de ACTH, resultando na inibição da secreção de ACTH.

#### Eficácia e segurança clínicas

Um estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado foi conduzido para avaliar a segurança e eficácia dos diferentes níveis de dose de Signifor durante um período de tratamento de doze meses em doentes com

doença de Cushing persistente ou recorrente ou doentes *de novo* para os quais a cirurgia não foi indicada ou que recusaram a cirurgia.

O estudo envolveu 162 doentes com um valor inicial de UFC  $>1,5 \times$  ULN que foram aleatorizados numa razão de 1:1 para receber uma dose subcutânea de 0,6 mg ou 0,9 mg de Signifor duas vezes por dia. Após três meses de tratamento, os doentes com valores médios de UFC de 24-horas  $\leq 2 \times$  ULN e inferiores ou iguais ao seu valor inicial continuaram o tratamento com ocultação, na dose definida à altura da aleatorização, até ao mês 6. Para os doentes que não preencheram este critério o tratamento foi desocultado e a dose foi aumentada em 0,3 mg duas vezes por dia. Após os 6 meses iniciais no estudo, os doentes entraram num período adicional de tratamento sem ocultação de 6 meses. Se a resposta não foi atingida ao mês 6 ou se a resposta não foi mantida durante o período de tratamento sem ocultação, a dose pode ser aumentada em 0,3 mg duas vezes por dia. A dose pode ser reduzida em 0,3 mg duas vezes por dia a qualquer altura durante o estudo por razões de intolerabilidade.

O objetivo primário de eficácia foi a proporção de doentes em cada grupo que atingiu a normalização dos valores médios de UFC de 24 horas (UFC  $\leq$  ULN) após 6 meses de tratamento e que não tiveram um aumento da dose (em relação à dose aleatorizada) durante este período. Os objetivos secundários incluíram, entre outros, alterações em relação aos valores iniciais de: UFC de 24 horas, ACTH plasmática, níveis de cortisol sérico e sinais clínicos e sintomas da doença de Cushing. Todas as análises foram realizadas com base nos grupos de dose aleatorizada.

Os dados demográficos de base foram bem equilibrados entre os dois grupos de dose aleatorizada e consistentes com a epidemiologia da doença. A idade média dos doentes foi aproximadamente de 40 anos e a maioria dos doentes (77,8%) eram mulheres. A maior parte dos doentes (83,3%) tinham doença de Cushing persistente ou recorrente e alguns ( $\leq 5\%$ ) tinham recebido, em cada grupo de tratamento, irradiação prévia hipofisária.

As características iniciais foram equilibradas entre os dois grupos de dose aleatorizada, exceto para diferenças marcadas no valor médio inicial de UFC de 24 horas (1156 nmol/24 h para o grupo de 0,6 mg duas vezes por dia e 782 nmol/24 h para o grupo de 0,9 mg duas vezes por dia; intervalo normal 30-145 nmol/24 h).

### Resultados

Ao mês 6, a normalização dos valores médios de UFC foi observada em 14,6% (IC 95% 7,0-22,3) e 26,3% (IC 95% 16,6-35,9) dos doentes aleatorizados para 0,6 mg e 0,9 mg de pasireotido duas vezes por dia, respetivamente. O estudo atingiu o seu objetivo primário de eficácia para o grupo de 0,9 mg duas vezes por dia, uma vez que o limite inferior do IC 95% é maior do que o limite pré-definido de 15%. A resposta no grupo da dose de 0,9 mg pareceu ser mais elevada para doentes com UFC média inicial mais baixa. A taxa de doentes que responderam no mês 12 foi comparável à taxa de doentes que responderam no mês 6, com 13,4% e 25% nos grupos de 0,6 mg e 0,9 mg duas vezes por dia, respetivamente.

Foi realizada uma análise de eficácia de suporte, em que os doentes foram ainda classificados em três categorias de resposta, independentemente da fase de titulação crescente no mês 3: Completamente controlado (UFC  $\leq 1,0 \times$  ULN), parcialmente controlado (UFC  $>1,0 \times$  ULN mas com uma redução no UFC  $\geq 50\%$  comparado com o nível inicial) ou não controlados (redução no UFC  $<50\%$ ). A proporção total de doentes com controlo total ou parcial de UFC média no mês 6 foi de 34% e 41% dos doentes aleatorizados para 0,6 mg e 0,9 mg, respetivamente. Os doentes não controlados ao mês 1 e ao mês 2, mantêm-se provavelmente (90%) não controlados aos meses 6 e 12.

Em ambos os grupos de dose, Signifor resultou na diminuição do UFC médio após 1 mês de tratamento que foi mantido ao longo do tempo.

Foram também demonstradas diminuições pela percentagem geral de alteração dos níveis médios e medianos no mês 6 e 12 como comparado com os valores iniciais (ver Tabela 3). As reduções nos níveis de ACTH plasmática foram também observadas em cada tempo definido para cada grupo de dose.

**Tabela 3 Alteração percentual nos níveis de UFC médio e mediano por grupo de dose aleatorizada no mês 6 e no mês 12 comparado com os valores iniciais**

		Pasireotido 0,6 mg duas vezes por dia % alteração (n)	Pasireotido 0,9 mg duas vezes por dia % alteração (n)
Alteração média no UFC (% em relação valor inicial)	Mês 6	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	Mês 12	-41,3 (37)	-54,5 (35)
Alteração mediana no UFC (% em relação valor inicial)	Mês 6	-47,9 (52)	-47,9 (51)
	Mês 12	-67,6 (37)	-62,4 (35)

\* Inclui um doente com resultados inesperados significativos que tiveram uma alteração percentual em relação aos valores iniciais de +542,2%.

Foram observados em ambos os grupos no mês 6, reduções na pressão arterial sistólica e diastólica medida em posição de sentado, índice de massa corporal (IMC) e colesterol. Na generalidade, as reduções nestes parâmetros foram observadas nos doentes com controlo total ou parcial de UFC médio, mas foram tendencialmente maiores em doentes com UFC normalizado. Foram observadas tendências semelhantes no mês 12.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Signifor em todos os subgrupos da população pediátrica em doença de Cushing dependente da pituitária, produção aumentada de ACTH com origem pituitária e hiperadrenocortisolismo dependente da pituitária (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Em voluntários saudáveis, o pasireotido é rapidamente absorvido e o pico da concentração plasmática é atingido dentro de 0,25-0,5 h. A  $C_{max}$  e AUC são aproximadamente proporcionais à dose após a administração de doses única e múltiplas.

Não foram realizados estudos para avaliar a biodisponibilidade do pasireotido em humanos.

### Distribuição

Em voluntários saudáveis, o pasireotido é amplamente distribuído com um volume de distribuição aparentemente grande ( $V_z/F > 100$  litros). A distribuição entre as células do sangue e o plasma é independente da concentração e mostra que o pasireotido está primariamente localizado no plasma (91%). A ligação às proteínas plasmáticas é moderada (88%) e independente da concentração.

Com base em dados *in vitro* o pasireotido parece ser um substrato do transportador de efluxo gp-P (glicoproteína P). Com base em dados *in vitro* o pasireotido não é um substrato do transportador de efluxo BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*) nem dos transportadores de influxo OCT1 (*Organic Cation Transporter 1*), OATP (*organic anion-transporting polypeptide*) 1B1, 1B3 ou 2B1. Em doses terapêuticas o pasireotido também não é um inibidor de UGT1A1, OATP, 1B1 ou 1B3, gp-P, BCRP, MRP2 e BSEP.

### Biotransformação

O pasireotido é metabolicamente muito estável e dados *in vitro* mostram que o pasireotido não é um

substrato, inibidor ou indutor de qualquer uma das principais enzimas do CYP450. Em voluntários saudáveis, o pasireotido é predominantemente detetado na forma inalterada no plasma, urina e fezes.

### Eliminação

O pasireotido é eliminado principalmente por via de depuração hepática (excreção biliar), com uma pequena contribuição da via renal. Num estudo de ADME humano 55,9±6,63% da dose radioativa foi recuperada na urina ao longo dos primeiros 10 dias após a administração, incluindo 48,3±8,16% da reatividade nas fezes e 7,63±2,03% na urina.

O pasireotido demonstrou uma depuração baixa (CL/F ~7,6 litros/h para voluntários saudáveis e ~3,8 litros/h para doentes com doença de Cushing). Com base nas taxas de acumulação da AUC, a semi-vida efetiva ( $t_{1/2,eff}$ ) calculada em voluntários saudáveis foi aproximadamente 12 horas.

### Linearidade e dependência temporal

Em doentes com doença de Cushing, o pasireotido demonstrou uma farmacocinética linear e independente do tempo, no espectro de doses de 0,3 mg a 1,2 mg duas vezes por dia. A análise farmacocinética da população sugere que, baseada na  $C_{max}$  e AUC, 90% do estado estacionário nos doentes com doença de Cushing é atingido aproximadamente após 1,5; e 15 dias; respetivamente.

### Populações especiais

#### População pediátrica

Não foram realizados estudos em doentes pediátricos.

#### Doentes com compromisso renal

A depuração renal tem uma contribuição reduzida para a eliminação do pasireotido em seres humanos. Um estudo clínico com administração de uma dose única subcutânea de 900 µg de pasireotido em indivíduos com compromisso renal, compromisso renal de grau leve, moderado ou grave, ou doença renal em fase terminal (DRT) não tiveram impacto significativo na exposição total de pasireotido no plasma. A exposição pasireotido plasma não ligado ( $AUC_{inf,u}$ ) foi aumentada em indivíduos com compromisso renal (grau leve: 33%; grau moderado: 25%, grave: 99%, DRT: 143%) em comparação com indivíduos controle.

#### Doentes com compromisso hepático

Num estudo clínico em indivíduos com função hepática comprometida (Classe A, B e C de Child-Pugh), foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em indivíduos com compromisso hepático moderado a grave (Classe B e C de Child-Pugh). Em indivíduos com compromisso hepático moderado a grave, a  $AUC_{inf}$  aumentou 60% e 79%,  $C_{max}$  aumentou 67% e 69%, e CL/F diminuiu 37% e 44%, respetivamente.

#### Doentes idosos (≥65 anos)

A idade foi considerada uma covariável na análise farmacocinética da população de doentes com doença de Cushing. A redução na depuração corporal total e o aumento da exposição farmacocinética têm sido observadas com o aumento da idade. No intervalo de idades estudado dos 18-73 anos, a área sob a curva no estado estacionário para um intervalo de dose de 12 horas ( $AUC_{ss}$ ) é previsto variar de 86% a 111% em relação a um doente típico de 41 anos. Esta variação é moderada e considerada pouco importante, considerando o amplo intervalo etário em que o efeito foi observado.

Os dados sobre os doentes com doença de Cushing com mais de 65 anos são limitados mas não sugerem quaisquer diferenças clinicamente significativas na segurança e eficácia em relação a doentes mais jovens

#### Demografia

A análise farmacocinética da população de Signifor sugere que a raça e o género não influenciam os parâmetros farmacocinéticos.

O peso corporal foi considerado uma covariável na análise farmacocinética da população de doentes com doença de Cushing. Para um intervalo de 60-100 kg prevê-se uma redução na AUC<sub>ss</sub> com o aumento do peso de aproximadamente 27%, que é considerado moderado e de reduzida importância clínica.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados de segurança não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. A maioria dos resultados observados em estudos de toxicidade repetida foram reversíveis e atribuíveis à farmacologia do pasireotido. Os efeitos em estudos não-clínicos foram apenas observados com exposições consideradas suficientemente superiores à exposição máxima no ser humano, indicando pouca relevância para o uso clínico.

O pasireotido não se revelou genotóxico em ensaios *in vitro* e *in vivo*.

Os estudos de carcinogenicidade realizados em ratos e em ratinhos mutagénicos não identificaram potencial carcinogénico.

O pasireotido não afetou a fertilidade em ratos do sexo masculino mas, como esperado da farmacologia do pasireotido, os ratos fêmea apresentaram ciclos alterados ou ausência de ciclos, e a diminuição do número de corpos lúteos e locais de implantação. A toxicidade embrionária foi observada em ratos e coelhos com doses que causam toxicidade materna mas não foi detetado potencial teratogénico. Em estudos pré- e pós-natal em ratos, o pasireotido não teve efeitos no trabalho de parto, mas causou um ligeiro atraso no desenvolvimento do pavilhão auricular e reduziu o peso corporal das crias.

Os dados toxicológicos disponíveis em animais revelaram excreção de pasireotido no leite.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol  
Ácido tartárico  
Hidróxido de sódio  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Uma ampola de vidro classe I, incolor com um ponto de corte contendo 1 ml de solução.

Cada ampola é acondicionada num tabuleiro de cartão que é colocado numa embalagem exterior.

Embalagens contendo 6 ampolas ou embalagens múltiplas contendo 18 (3 x 6), 30 (5 x 6) ou 60 (10 x 6) ampolas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Signifor solução injetável deve estar livre de partículas visíveis, límpida e incolor. Não utilize Signifor se a solução não estiver límpida ou contiver partículas.

Para informações sobre as instruções de utilização consultar, por favor, o final do folheto informativo “Como injetar Signifor”.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Signifor 0,3 mg solução injetável  
EU/1/12/753/001-004

Signifor 0,6 mg solução injetável  
EU/1/12/753/005-008

Signifor 0,9 mg solução injetável  
EU/1/12/753/009-0012

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 24 de abril de 2012  
Data da última renovação: 18 de novembro de 2016

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Signifor 10 mg pó e veículo para suspensão injetável  
Signifor 20 mg pó e veículo para suspensão injetável  
Signifor 30 mg pó e veículo para suspensão injetável  
Signifor 40 mg pó e veículo para suspensão injetável  
Signifor 60 mg pó e veículo para suspensão injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Signifor 10 mg pó e veículo para suspensão injetável

Um frasco para injetáveis contém 10 mg de pasireotido (sob a forma de pamoato de pasireotido).

Signifor 20 mg pó e veículo para suspensão injetável

Um frasco para injetáveis contém 20 mg de pasireotido (sob a forma de pamoato de pasireotido).

Signifor 30 mg pó e veículo para suspensão injetável

Um frasco para injetáveis contém 30 mg de pasireotido (sob a forma de pamoato de pasireotido).

Signifor 40 mg pó e veículo para suspensão injetável

Um frasco para injetáveis contém 40 mg de pasireotido (sob a forma de pamoato de pasireotido).

Signifor 60 mg pó e veículo para suspensão injetável

Um frasco para injetáveis contém 60 mg de pasireotido (sob a forma de pamoato de pasireotido).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e veículo para suspensão injetável (pó para uso injetável).

Pó: pó ligeiramente amarelado a amarelado.

Veículo: solução límpida, incolor a ligeiramente amarela ou castanha.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de doentes adultos com acromegalia para os quais a cirurgia não é considerada uma opção ou se revelou ineficaz e que se encontram inadequadamente controlados durante o tratamento com um outro análogo da somatostatina.

Tratamento de doentes adultos com doença de Cushing para os quais a cirurgia não é considerada uma opção ou se revelou ineficaz.

A dosagem de 60 mg só deverá ser utilizada no tratamento da acromegalia.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Acromegalia

A dose inicial recomendada para o tratamento da acromegalia é 40 mg de pasireotido a cada



4 semanas.

A dose pode ser aumentada até um máximo de 60 mg para doentes cujos níveis de hormona de crescimento (GH) e/ou fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) não estejam completamente controlados após 3 meses de tratamento com 40 mg de Signifor.

A abordagem das reações adversas suspeitas ou da resposta exagerada ao tratamento (IGF-1 < limite inferior do normal) pode requerer a redução temporária da dose de Signifor. A dose pode ser reduzida temporária ou permanentemente.

#### Doença de Cushing

A dose inicial recomendada para o tratamento da doença de Cushing é 10 mg de pasireotido por injeção intramuscular profunda de 4 em 4 semanas.

O doente deve ser avaliado relativamente ao benefício clínico após o primeiro mês de tratamento e depois periodicamente. A dose pode ser aumentada a cada 2 a 4 meses com base na resposta e tolerabilidade. A dose máxima de Signifor na doença de Cushing é 40 mg de 4 em 4 semanas. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento em doentes que não apresentem benefício clínico.

A gestão de reações adversas suspeitas ou resposta excessiva ao tratamento (níveis de cortisol < limite inferior do normal) pode requerer redução de dose, interrupção ou descontinuação de Signifor.

#### Mudança da formulação intramuscular para formulação subcutânea

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a mudança da formulação intramuscular para formulação subcutânea de pasireotido. Se for necessária essa mudança, a dose inicial recomendada para o tratamento da doença de Cushing é de 10 mg de pasireotido através de injeção intramuscular profunda a cada 4 semanas. O doente deve ser monitorizado quanto à resposta e tolerabilidade e podem ser necessários ajustes adicionais da dose.

#### Dose esquecida

Se for esquecida uma dose de Signifor, a injeção em falta deve ser administrada logo que possível. A próxima dose, deve então ser planeada, para 4 semanas após a administração da injeção, de modo a retomar o esquema posológico normal de uma dose a cada 4 semanas.

#### Populações especiais

##### *Doentes idosos ( $\geq 65$ anos)*

Os dados sobre a utilização de Signifor em doentes com idade superior a 65 anos são limitados, mas não há evidência que sugira que é necessário ajuste de dose nestes doentes (ver secção 5.2).

##### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com a função renal comprometida (ver secção 5.2).

##### *Afeção hepática*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com a insuficiência hepática ligeira (Classe A de Child-Pugh).

Acromegalia: a dose inicial recomendada para doentes acromegálicos com insuficiência hepática moderada (Classe B de Child-Pugh) é de 20 mg a cada 4 semanas e a dose máxima recomendada para estes doentes é de 40 mg a cada 4 semanas (ver secção 5.2).

Doença de Cushing: a dose inicial recomendada para doentes com doença de Cushing e insuficiência hepática moderada (Child Pugh B) é de 10 mg de 4 em 4 semanas, e a dose máxima recomendada para estes doentes é de 20 mg de 4 em 4 semanas (ver secção 5.2).

Signifor não deve ser utilizado em doentes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child Pugh) (ver secções 4.3 e 4.4).

### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de Signifor em crianças e adolescentes com 0 a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Signifor deve ser administrado por injeção intramuscular profunda, por um profissional de saúde treinado. A suspensão de Signifor apenas deve ser preparada imediatamente antes da administração.

O local de repetição das injeções intramusculares deve ser alternado entre o glúteo esquerdo e o direito.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Afeção hepática grave (Classe C de Child Pugh).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Metabolismo da glicose

Foram frequentemente notificadas alterações nos níveis de glicemia em voluntários saudáveis e em doentes tratados com pasireotido. Foram observados, em indivíduos a participar em estudos clínicos com pasireotido, hiperglicemia e, menos frequentemente, hipoglicemia (ver secção 4.8).

Nos doentes que desenvolveram hiperglicemia, de um modo geral, a condição pareceu responder à terapêutica anti-diabética. Reduções de dose ou descontinuação do tratamento com pasireotido devido a hiperglicemia foram pouco frequentes nos estudos clínicos com pasireotido.

O desenvolvimento de hiperglicemia parece estar relacionado com a diminuição da secreção de insulina (particularmente no período após administração da dose) e das hormonas incretinas (i.e. peptídeo-1 semelhante ao glucagom [GLP-1] e polipeptídeo insulínico dependente da glicose [GIP]).

O estado glicémico (glicose plasmática em jejum/ hemoglobina A<sub>1c</sub> [GPJ/HbA<sub>1c</sub>]) deve ser avaliado antes do início da terapêutica com pasireotido. A monitorização da GPJ/HbA<sub>1c</sub> durante o tratamento deve seguir as normas orientadoras estabelecidas. A auto-monitorização dos níveis de glicose no sangue e/ou avaliações de GPJ devem ser realizadas semanalmente nos primeiros três meses e depois periodicamente, em função da avaliação clínica, bem como durante as primeiras quatro a seis semanas após qualquer aumento de dose. Adicionalmente, deve monitorizar-se a GPJ e a HbA<sub>1c</sub> 4 semanas e 3 meses após o final do tratamento, respetivamente.

É recomendado o início ou ajuste da terapêutica antidiabética, no caso de se desenvolver hiperglicemia em doentes tratados com Signifor, de acordo com as normas orientadoras estabelecidas para o tratamento da hiperglicemia. A dose de Signifor deve ser reduzida ou o tratamento com Signifor descontinuado se, apesar do acompanhamento médico apropriado, persistir hiperglicemia não controlada (ver também secção 4.5).

Ocorreram casos pós-comercialização de cetoacidose com Signifor, em doentes com e sem antecedentes de diabetes. Doentes que apresentem sinais e sintomas consistentes com acidose metabólica grave devem ser avaliados em relação a cetoacidose independentemente dos antecedentes de diabetes.

A monitorização e a abordagem da diabetes, em doentes com controlo glicémico inadequado (definido como valores de  $HbA_{1c} > 8\%$  sob terapêutica antidiabética), devem ser intensificadas antes do início do tratamento e durante a terapêutica com pasireotido.

### Testes hepáticos

São frequentemente observadas elevações transitórias ligeiras das transaminases em doentes tratados com pasireotido. Também foram observados casos raros de elevações simultâneas de ALT (alanina aminotransferase) superior a 3 x o limite superior normal (ULN) e de bilirrubina superior a 2 x ULN (ver secção 4.8). A monitorização da função hepática é recomendada antes do tratamento com pasireotido por via intramuscular, após as primeiras duas a três semanas de tratamento e depois mensalmente durante os primeiros três meses de tratamento. Posteriormente, a função hepática deve ser monitorizada de acordo com as indicações clínicas.

Os doentes que desenvolverem níveis elevados de transaminases devem ser monitorizados frequentemente, até os valores retomarem os níveis de pré-tratamento. A terapêutica com pasireotido deve ser descontinuada se o doente desenvolver icterícia ou outros sinais sugestivos de disfunção hepática clinicamente significativa, no caso de um aumento constante da AST (aspartato aminotransferase) ou ALT de 5 x ULN ou superior, ou se as elevações de ALT ou AST superiores a 3 x ULN ocorrem concomitantemente com as elevações de bilirrubina superiores a 2 x ULN. Após a descontinuação do tratamento com pasireotido, os doentes devem ser monitorizados até à resolução das alterações. O tratamento não deve ser reiniciado se se suspeitar que as anomalias da função hepáticas estão relacionadas com o pasireotido.

### Acontecimentos cardiovasculares relacionados

Com a utilização de pasireotido foi notificada bradicardia (ver secção 4.8). É recomendada monitorização cuidadosa em doentes com doença cardíaca e/ou fatores de risco para bradicardia, como história de bradicardia clinicamente significativa ou enfarte agudo do miocárdio, bloqueio cardíaco de grau elevado, insuficiência cardíaca congestiva (classes NYHA III ou IV), angina instável, taquicardia ventricular sustentada, fibrilhação ventricular. Pode ser necessário o ajuste de dose de medicamentos como beta bloqueantes, e inibidores dos canais de cálcio, ou medicamentos para corrigir o equilíbrio eletrolítico (ver secção 4.5).

Em dois estudos com a formulação subcutânea exclusivamente efetuados em voluntários saudáveis, o pasireotido mostrou prolongar o intervalo QT no ECG. O significado clínico deste prolongamento é desconhecido. Os estudos clínicos de fase III em doentes com acromegalia não identificaram quaisquer diferenças com significado clínico nos casos de prolongamento QT entre a utilização intramuscular de pasireotido e os análogos da somatostatina que foram testados como comparativos. Todos os eventos QT-relacionados foram transitórios e resolveram sem intervenção terapêutica.

Não foram observados episódios de *torsade de pointes* em qualquer ensaio clínico com pasireotido.

O pasireotido deve ser utilizado com precaução e o risco benefício cuidadosamente ponderados em doentes que estão em risco significativo de desenvolver prolongamento do intervalo QT, tais como:

- com síndrome do QT longo congénito.
- com doença cardíaca não controlada ou significativa, incluindo enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou bradicardia clinicamente significativa.
- a tomar medicamentos antiarrítmicos ou outras substâncias conhecidas por provocar prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.5).
- com hipocaliemia e/ou hipomagnesiemia.

É recomendada a realização de um ECG basal antes de se iniciar a terapêutica com Signifor. É aconselhável a monitorização de potenciais efeitos sobre o intervalo QTc 21 dias antes do início do tratamento e posteriormente como clinicamente determinado. Antes da prescrição de Signifor, a hipocaliemia e/ou a hipomagnesiemia devem ser corrigidas, e monitorizadas periodicamente durante a terapêutica.

### Hipocortisolismo

A supressão da secreção de ACTH (hormona adrenocorticotrópica) pode resultar em hipocortisolismo em doentes tratados com Signifor. Como tal é necessário monitorizar e educar os doentes sobre os sinais e sintomas associados ao hipocortisolismo (por exemplo fraqueza, fadiga, anorexia, náuseas, vômitos, hipotensão, hipercaliemia, hiponatremia, hipoglicemia). Em caso de hipocortisolismo documentado, pode ser necessária terapêutica de substituição esteroide exógena (glucocorticoides) temporária e/ou redução da dose ou interrupção da terapêutica com Signifor. As diminuições rápidas dos níveis de cortisol podem estar associadas a uma diminuição da contagem de glóbulos brancos.

### Vesícula biliar e acontecimentos relacionados

A colelitíase (cálculos biliares) é uma reação adversa reconhecida associada a análogos da somatostatina e tem sido frequentemente notificada em estudos clínicos com pasireotido (ver secção 4.8). Ocorreram casos pós-comercialização de colangite em doentes a tomar Signifor, a qual foi notificada na maioria dos casos como uma complicação dos cálculos biliares. Assim, recomenda-se o exame ecográfico antes e durante a terapêutica com Signifor, em intervalos de 6 a 12 meses. A presença de cálculos biliares em doentes tratados com Signifor é maioritariamente assintomática; quando sintomática deve ser controlada de acordo com a prática clínica

### Hormonas da hipófise

Como a atividade do pasireotido mimetiza a da somatostatina, não pode ser excluída a inibição das hormonas da hipófise, que não a GH e/ou IGF-1 em doentes com acromegalia e da ACTH/cortisol em doentes com doença de Cushing. Deve ser considerada a monitorização da função da hipófise (por exemplo TSH/T<sub>4</sub> livre) antes e periodicamente durante a terapêutica com Signifor, de acordo com a prática clínica.

### Efeito sobre a fertilidade feminina

Os benefícios terapêuticos de uma redução dos níveis de hormona de crescimento (GH) e normalização da concentração do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) em doentes acromegálicos do sexo feminino e de uma redução ou normalização dos níveis de cortisol sérico em doentes do sexo feminino com a doença de Cushing pode potencialmente fazer retomar a fertilidade. As doentes com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar contraceção adequada, se necessário, durante o tratamento com Signifor (ver secção 4.6).

### Anomalias da coagulação

Os doentes com valores de tempo de protrombina (PT) e tempo de tromboplastina parcial (PTT) significativamente aumentados ou doentes a tomar anticoagulantes derivados da cumarina ou derivados da heparina foram excluídos dos estudos clínicos com pasireotido, uma vez que a segurança da associação com estes anticoagulantes não foi estabelecida. Se a utilização concomitante de anticoagulantes derivados da cumarina ou derivados da heparina com Signifor administrado por via intramuscular não puder ser evitada, os doentes devem ser monitorizados regularmente para alterações no seus parâmetros de coagulação (PT e PTT) e a dose de anticoagulante ajustada em conformidade.

### Compromisso Renal

Devido ao aumento da exposição ao fármaco não ligado, Signifor deve ser usado com precaução em doentes com compromisso renal grave ou doença renal terminal (ver secção 5.2).

### Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

### Interações farmacocinéticas previstas resultando em efeitos no pasireotido

A influência do inibidor gp-P verapamilo na farmacocinética do pasireotido subcutâneo foi testada num estudo de interação entre medicamentos em voluntários saudáveis. Não se observou alteração da farmacocinética (taxa ou extensão de exposição) do pasireotido.

### Interações farmacocinéticas previstas resultando em efeitos noutros medicamentos

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

### Interações farmacodinâmicas previstas

#### Medicamentos que prolongam o intervalo QT

O pasireotido deve ser utilizado com precaução em doentes que estão a tomar 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),(ver também secção 4.4).

#### Medicamentos bradicárdicos

A monitorização clínica da frequência cardíaca, especialmente no início do tratamento, é recomendada em doentes tratados concomitantemente com pasireotido 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 (ver também secção 4.4).

#### 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 pasireotido (ver também secção 4.4).

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de pasireotido em mulheres grávidas. Os estudos em animais utilizando a formulação subcutânea de pasireotido revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A utilização de pasireotido não é recomendada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos (ver secção 4.4).

### Amamentação

Desconhece-se se o pasireotido é excretado no leite humano. Os dados disponíveis em ratos aos quais foi administrado pasireotido por via subcutânea mostraram excreção de pasireotido no leite (ver secção 5.3). A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Signifor.

## Fertilidade

Estudos em ratos aos quais o pasireotido foi administrado por via subcutânea demonstraram efeitos nos parâmetros reprodutivos de ratos fêmea (ver secção 5.3). É desconhecida a relevância clínica destes efeitos em seres humanos.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Signifor sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos. Os doentes devem ser aconselhados a tomar precaução ao conduzir ou utilizar máquinas se sentirem cansaço, tonturas ou cefaleias durante o tratamento com Signifor.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança da utilização de pasireotido administrado por via intramuscular foi consistente com a classe de análogos da somatostatina, exceto para o maior grau e frequência de hiperglicemia observados com a utilização intramuscular de pasireotido. O perfil de segurança da utilização de pasireotido administrado por via intramuscular foi em grande parte similar entre as indicações de acromegalia e doença de Cushing.

#### Acromegalia

Na acromegalia, a avaliação de segurança foi efetuada com base em 491 doentes que receberam pasireotido (419 doentes receberam pasireotido por via intramuscular e 72 receberam pasireotido por via subcutânea) em estudos de fase I, II e III. As reações adversas mais frequentes (incidência  $\geq 1/10$ ) da análise combinada de dados de segurança dos estudos de fase III C2305 e C2402 foram (por ordem decrescente): diarreia (mais frequente no estudo C2305), colelitíase, hiperglicemia (mais frequente no estudo C2402) e diabetes mellitus. As reações adversas com Critério de Toxicidade Comum (CTC) de grau 3 e 4 foram essencialmente relacionados com hiperglicemia.

#### Doença de Cushing

Na doença de Cushing, a avaliação de segurança da formulação intramuscular foi efetuada com base em 150 doentes que receberam pasireotido no estudo G2304 de fase III (duração média da exposição: 57 semanas). Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 para receberem doses iniciais de 10 mg ou 30 mg de pasireotido, com a possibilidade de aumentar para uma dose máxima de 40 mg a cada 28 dias. As reações adversas mais frequentes (incidência  $\geq 1/10$ ) no estudo G2304 de fase III, foram hiperglicemia, diarreia, colelitíase e diabetes *mellitus*. A frequência e gravidade das reações adversas tendem a ser mais elevadas com a dose inicial maior de 30 mg, mas isto não foi consistente com todas as reações adversas.

#### Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas na Tabela 1 incluem eventos notificados nos estudos principais com a formulação intramuscular em doentes com acromegalia e com doença de Cushing. As reações adversas estão listadas de acordo com classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão classificadas pela frequência. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência. As frequências foram definidas do seguinte modo: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1 Reações adversas por termo preferido para utilização intramuscular de pasireotido**

Sistema de Classes de Órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia		
Doenças endócrinas		Insuficiência adrenal*		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiperglicemia, diabetes mellitus	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, diminuição da tolerância à glucose, diminuição de apetite		Cetoacidose diabética
Doenças do Sistema nervosa		Cefaleias, tonturas		
Cardiopatias		Bradicardia sinusal*, prolongamento QT		
Doenças gastrointestinais	Diarreia, náuseas, dor abdominal*	Distensão abdominal, vômitos		
Afeções hepatobiliares	Colelitíase	Colecistite*, colestase		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Alopecia, prurido		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga*	Reação no local da injeção*		
Exames complementares de diagnóstico		Hemoglobina glicosilada aumentada, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, gama-glutamilttransferase aumentada, glucose sanguínea aumentada, creatina fosfoquinase sérica aumentada, lipase aumentada	Amilase aumentada, tempo de protombina aumentado	
* Termos agrupados: Insuficiência adrenal inclui insuficiência adrenal e diminuição do cortisol sérico. Bradicardia sinusal inclui bradicardia e bradicardia sinusal. Dor abdominal inclui dor abdominal e dor abdominal alta. Reações no local da injeção inclui dor no local da injeção, nódulo no local da injeção, desconforto no local da injeção, hematoma no local da injeção, prurido no local da injeção, reação no local da injeção, hipersensibilidade no local de injeção e inchaço no local da injeção. Colecistite inclui colecistite aguda e colecistite crônica. Fadiga inclui fadiga e astenia.				

Descrição de reações adversas selecionadas

Doenças do metabolismo da glicose

Acromegalia

Em doentes com acromegalia, níveis elevados de glucose em jejum foi a anomalia laboratorial de grau 3/4 mais frequentemente notificada nos dois estudos de fase III. No estudo C2305, foram

notificados níveis elevados de glicose em jejum de grau 3 em 9,7% e 0,6% e de grau 4 em 0,6% e 0% dos doentes acromegálicos tratados com pasireotido por via intramuscular e octreotido por via intramuscular, respetivamente. No estudo C2402, foram notificados níveis elevados de glicose em jejum de grau 3 em 14,3% e 17,7% dos doentes acromegálicos tratados com pasireotido por via intramuscular 40 mg e 60 mg respetivamente, e em nenhum doente no grupo de controlo ativo. Foram notificados dois casos de emergência relacionados com hiperglicemia (cetoacidose diabética e coma diabético hiperglicémico) após um aumento de dose de pasireotido para 60 mg no tratamento médico de doentes medicamente *naïve*; um num doente com hiperglicemia não tratada e HbA<sub>1c</sub>>8% antes do início do pasireotido e o outro num doente com hiperglicemia não tratada e glicose plasmática em jejum de 359 mg/dl, respetivamente. Em ambos os estudos, os níveis médios de FPG e HbA<sub>1c</sub> atingiram um pico nos primeiros três meses de tratamento com pasireotido intramuscular. Em doentes medicamente *naïve* (estudo C2305), o aumento absoluto médio de FPG e HbA<sub>1c</sub> foi semelhante na maioria dos momentos de avaliação para todos os doentes tratados com pasireotido intramuscular, independentemente dos valores iniciais.

O grau e a frequência de hiperglicemia observados nos dois estudos principais em doentes com acromegalia foram superiores com Signifor administrado por via intramuscular do que com o controlo ativo (octreotido intramuscular ou lanreotido administrado por injeção subcutânea profunda). Numa análise combinada dos dois estudos principais, a incidência global de reações adversas relacionadas com hiperglicemia foi de 58,6% (todos os graus) e 9,9% (Critério de Toxicidade Comum (CTC) grau 3 e 4) para Signifor administrado por via intramuscular *versus* 18,0% (todos os graus) e 1,1% (CTC grau 3 e 4) para o controlo ativo. No estudo principal com doentes inadequadamente controlados com outro análogo da somatostatina, a proporção de doentes não previamente tratados com agentes anti-diabéticos que necessitaram de iniciar terapêutica anti-diabética durante o estudo foi de 17,5% e 16,1% nos grupos de Signifor 40 mg e 60 mg, comparativamente com 1,5% no grupo de controlo ativo; no estudo principal com doentes que não tinham recebido tratamento médico anterior, a proporção de doentes que necessitaram de iniciar terapêutica anti-diabética durante o estudo foi de 36% no grupo de Signifor comparativamente com 4,4% no grupo de controlo ativo.

#### *Doença de Cushing*

Em doentes com doença de Cushing, a anomalia laboratorial de grau 3 mais frequentemente notificada foi o aumento da FPG (14,7% dos doentes) no estudo G2304 de fase III, sem notificação de casos de grau 4. O aumento médio da HbA<sub>1c</sub> foi menos pronunciado em doentes com uma glicemia normal à entrada no estudo em comparação com doentes pré-diabéticos e diabéticos. Os valores médios de FPG aumentaram frequentemente no primeiro mês de tratamento com diminuições e estabilização observada nos meses seguintes. O aumento de FPG e HbA<sub>1c</sub> foram dependentes da dose e os valores geralmente diminuíram após descontinuação da administração intramuscular de pasireotido, mas permaneceram acima dos valores iniciais. A incidência global de reações adversas relacionadas com a hiperglicemia foi de 75,3% (todos os graus) e 22,7% (CTC grau 3). As reações adversas de hiperglicemia e diabetes *mellitus* levaram à descontinuação do estudo em 3 (2,0%) e 4 doentes (2,7%), respetivamente.

As elevações da glicose plasmática em jejum e HbA<sub>1c</sub> observadas com o tratamento com pasireotido intramuscular são reversíveis após descontinuação.

É recomendada a monitorização dos níveis de glicose no sangue em doentes tratados com Signifor (ver secção 4.4).

#### *Doenças Gastrointestinais*

As doenças gastrointestinais foram frequentemente notificadas com Signifor. Estas reações foram habitualmente de baixo grau, não necessitaram de intervenção e melhoraram com a continuação do tratamento. Em doentes com acromegalia, as perturbações gastrointestinais foram menos frequentes em doentes inadequadamente controlados em comparação com doentes medicamente *naïve*.

#### *Reações no local da injeção*

Nos estudos de fase III, as reações relacionadas com o local de injeção (ex. dor no local da injeção, desconforto no local da injeção) foram maioritariamente de grau 1 ou 2 em gravidade. A incidência de



tais acontecimentos foi mais elevada nos primeiros 3 meses de tratamento. Nos estudos em acromegalia, os acontecimentos foram comparáveis entre os doentes tratados com pasireotido por via intramuscular e com octreotido por via intramuscular, e foram menos frequentes em doentes inadequadamente controlados comparativamente com doentes medicamente *naïve*.

#### Prolongamento QT

No estudo C2305 em acromegalia, a proporção de doentes em que ocorreram novos intervalos QT/QTc notáveis foi comparável entre o grupo que recebeu pasireotido por via intramuscular e o octreotido por via intramuscular até à fase cruzada (*cross-over*), com poucos desvios notáveis em termos de valores. Foi reportado um valor QTcF >480 ms para 3 versus 2 doentes nos grupos tratados com pasireotido por via intramuscular e octreotido por via intramuscular, respetivamente; e foi reportado um valor QTcF >60 ms prolongado desde o valor inicial em 2 versus 1 doente nos respetivos grupos. No estudo C2402, o único desvio notável foi um valor QTcF >480 ms num doente no grupo tratado com pasireotido por via intramuscular 40 mg. No estudo G2304 em doença de Cushing, foi notificado um valor de QTcF >480 ms em 2 doentes. Não foram observados valores de QTcF >500 ms em nenhum dos estudos principais.

#### Enzimas hepáticas

As elevações transitórias nas enzimas hepáticas foram notificadas com a utilização de análogos da somatostatina e foram também observadas em indivíduos saudáveis e doentes a receber pasireotido em ensaios clínicos. As elevações foram maioritariamente assintomáticas, de baixo grau, e reversíveis com a continuação do tratamento. Foram observados alguns casos de elevações simultâneas na ALT superiores a 3 x ULN e bilirrubina superiores a 2 x ULN com a formulação subcutânea; no entanto, não em doentes tratados com utilização intramuscular de pasireotido. Todos os casos observados de elevações simultâneas foram identificados nos dez dias seguintes ao início do tratamento. Os doentes recuperaram sem sequelas clínicas e as provas de função hepática retornaram aos valores iniciais, após a descontinuação do tratamento.

É recomendada a monitorização das enzimas hepáticas antes e durante o tratamento com Signifor (ver secção 4.4) como clinicamente determinado.

#### Enzimas pancreáticas

Em estudos clínicos, foram observadas elevações assintomáticas de lipase e amilase em doentes a receber pasireotido. As elevações foram na sua maioria de baixo grau e reversíveis com a continuação do tratamento. A pancreatite é uma reação adversa potencial associada à utilização de análogos da somatostatina devido à associação entre a colelitíase e a pancreatite aguda.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Em caso de sobredosagem, é recomendado que seja iniciado o tratamento de suporte apropriado, de acordo com o estado clínico do doente, até à resolução dos sintomas.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas hipofisárias e hipotalâmicas e análogos, somatostatina e análogos, código ATC: H01CB05

## Mecanismo de ação

O pasireotido é um ciclohexapeptido, análogo da somatostatina injetável. Tal como as hormonas peptídicas naturais, a somatostatina-14 e somatostatina-28 (também conhecidas como fator inibitório da libertação da somatotropina [SRIF]) e outros análogos da somatostatina, o pasireotido exerce a sua atividade farmacológica através da ligação aos recetores da somatostatina (hsstr). São conhecidos cinco subtipos de recetores humanos da somatostatina: hsstr 1, 2, 3, 4, e 5. Estes subtipos de recetores expressam-se em tecidos diferentes sob condições fisiológicas normais. Os análogos da somatostatina ligam-se aos recetores hsstr com diferentes potências (ver Tabela 2). O pasireotido liga-se com elevada afinidade a quatro dos cinco hsstrs.

**Tabela 2 Afinidades de ligação da somatostatina (SRIF-14), pasireotido, octreotido e lanreotido para os cinco subtipos de recetores da somatostatina humana (hsstr 1-5)**

Composto	hsstr-1	hsstr-2	hsstr-3	hsstr-4	hsstr-5
Somatostatina (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasireotido	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	>1.000	0,16±0,01
Octreotido	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	>1.000	6,3±1,0
Lanreotido	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Os resultados são a média±SEM dos valores IC<sub>50</sub> expressados como nmol/l.

## Efeitos farmacodinâmicos

Os recetores da somatostatina têm expressão em muitos tecidos, especialmente em tumores neuroendócrinos em que as hormonas são excretadas em excesso, incluindo a GH na acromegalia e a ACTH na doença de Cushing.

Os estudos *in vitro* mostraram que as células tumorais corticotrópicas dos doentes com doença de Cushing apresentavam uma expressão elevada de hsstr-5, enquanto os outros subtipos de recetores ou não são expressos ou estão expressos em níveis mais baixos. O pasireotido liga-se e ativa quatro dos cinco hsstrs, especialmente hsstr-5, em células corticotrópicas de adenomas produtores de ACTH, resultando na inibição da secreção de ACTH.

Devido ao seu amplo perfil de ligação aos recetores da somatostatina, o pasireotido tem o potencial de estimular ambos os subtipos de recetores hsstr2 e hsstr5 relevantes para a inibição da secreção da GH e IGF-1 e, assim, ser eficaz no tratamento da acromegalia.

## Metabolismo da glucose

Num estudo mecanístico, em dupla ocultação, efetuado em voluntários saudáveis, o desenvolvimento de hiperglicemia com pasireotido administrado por via subcutânea em doses de 0,6 e 0,9 mg duas vezes por dias esteve relacionado com diminuições significativas na secreção da insulina, bem como hormonas incretinas (i.e. péptido tipo-glucagon-1 [GLP-1] e polipéptido insulínico dependente [GIP]). O pasireotido não afetou a sensibilidade à insulina.

## Eficácia e segurança clínicas

A eficácia da utilização intramuscular de pasireotido foi demonstrada em dois estudos multicêntricos de fase III em doentes com acromegalia e num estudo de fase III, multicêntrico em doentes com doença de Cushing.

## Estudo C2402 de acromegalia, doentes não controlados adequadamente

O estudo C2402 foi um estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado, com grupos paralelos, com três braços de pasireotido administrado por via intramuscular 40 mg e 60 mg, em dupla ocultação, *versus* octreotido administrado por via intramuscular 30 mg ou lanreotido injeção administrado por subcutânea 120 mg, em aberto, em doentes com acromegalia inadequadamente controlada. Foram

aleatorizados um total de 198 doentes para receber pasireotido intramuscular 40 mg (n=65), pasireotido intramuscular 60 mg (n=65) ou controlo ativo (n=68). Foram tratados 192 doentes. Um total de 181 doentes completaram a fase core (24 semanas) do estudo.

No estudo C2402, doentes inadequadamente controlados são definidos como doentes com uma concentração média de GH >2.5 µg/l num perfil de 5 pontos durante um período de 2 horas e IGF-1 ajustada para sexo e idade >1,3 × LSN. Os doentes tinham que ter sido tratados com as doses máximas indicadas de octreotido por via intramuscular (30 mg) ou lanreotido por injeção subcutânea profunda (120 mg) durante, pelo menos 6 meses, antes da aleatorização. Três quartos dos doentes tinham sido previamente tratados com octreotido por via intramuscular e um quarto com lanreotido injeção por via subcutânea profunda. Cerca de metade dos doentes tinham tido tratamento médico anterior para a acromegalia, para além de análogos da somatostatina. Dois terços da totalidade dos doentes tinham sido submetidos anteriormente a cirurgia. Os valores médios iniciais de GH eram de 17,6 µg/l; 12,1 µg/l e 9,5 µg/l, nos grupos de 40 mg, 60 mg e nos grupos de controlo ativo, respetivamente. Os valores médios iniciais de IGF-1 eram de 2,6; 2,8 e 2,9 x ULN, respetivamente.

O objetivo primário de eficácia foi comparar a proporção de doentes que atingem controlo bioquímico (definido como níveis médios de GH <2,5 µg/l e normalização da IGF-1 ajustada à idade e sexo) à semana 24 com pasireotido por via intramuscular 40 mg ou 60 mg versus tratamento continuado com controlo ativo (octreotido por via intramuscular 30 mg ou lanreotido por injeção subcutânea profunda 120 mg), separadamente. O estudo atingiu o objetivo primário de eficácia para ambas as doses de pasireotido intramuscular. A proporção de doentes que atingiu controlo bioquímico foi de 15,4% (valor p = 0,0006) e 20,0% (valor p <0,0001) para pasireotido intramuscular 40 mg e 60 mg, respetivamente às 24 semanas, comparativamente com zero no grupo de controlo ativo (Tabela 3).

**Tabela 3 Resultados principais à semana 24 (Estudo C2402)**

	<b>Signifor utilização intramuscular 40 mg N=65 n (%), valor p</b>	<b>Signifor utilização intramuscular 60 mg N=65 n (%), valor p</b>	<b>Controlo ativo N=68 n (%)</b>
GH<2,5 µg/l e IGF-1 normalizada*	10 (15,4%), p=0,0006	13 (20,0%), p<0,0001	0 (0%)
Normalização da IGF-1	16 (24,6%), p<0,0001	17 (26,2%), p<0,0001	0 (0%)
GH<2,5 µg/l	23 (35,4%)	28 (43,1%)	9 (13,2%)

\* Objetivo primário (doentes com IGF-1 < limite inferior do normal (LLN) não foram considerados “respondedores”).

Em doentes tratados com pasireotido por via intramuscular nos quais foram observadas reduções nos valores de GH e IGF-1, estas alterações ocorreram durante os primeiros 3 meses de tratamento e mantiveram-se até à semana 24.

A proporção dos doentes com uma redução ou sem alteração no volume do tumor da hipófise à semana 24 foi 81,0% e 70,3% com pasireotido adimistrado por via intramuscular 40 e 60 mg, e 50,0% com o controlo ativo. Adicionalmente, uma maior proporção de doentes tratados com pasireotido por via intramuscular (18,5% e 10,8% para 40 mg e 60 mg, respetivamente) do que com comparador ativo (1,5%) atingiram uma redução do volume do tumor de pelo menos 25%.

A qualidade de vida relacionada com a saúde avaliada por AcroQol indicou melhorias estatisticamente significativas desde os valores iniciais até à semana 24 nos parâmetros Físico, Aparência Psicológica e Global para o grupo de 60 mg e para o sub-parâmetro Físico no grupo 40 mg. As alterações para o octreotido intramuscular ou para a injeção subcutânea profunda de lanreotido não foram

estatisticamente significativas. A melhoria observada até à semana 24 entre ambos os grupos de tratamento também não foi estatisticamente significativa.

Estudo C2305 de acromegalia, doentes sem tratamento médico anterior

Foi efetuado um estudo de fase III multicêntrico, aleatorizado, sob ocultação, para a avaliar a segurança e eficácia de pasireotido por via intramuscular *versus* octreotido por via intramuscular em doentes medicamente naïve com acromegalia ativa. Foi aleatorizado e tratado um total de 358 doentes. Os doentes foram aleatorizados numa proporção 1:1 para um dos dois grupos de tratamento usando a seguinte abordagem: 1) doentes que tinham tido uma ou mais cirurgias da hipófise anteriores mas que não tinham sido tratados medicamente ou 2) doentes *de novo* que apresentavam um adenoma da hipófise visível à RMN, que tinham recusado cirurgia da hipófise ou para os quais a cirurgia da hipófise estava contraindicada.

Os dois grupos de tratamento estavam bem equilibrados em termos de características demográficas iniciais e características da doença. Respetivamente 59,7% e 56% de doentes nos grupos pasireotido intramuscular e octreotido intramuscular, eram doentes sem cirurgia anterior da hipófise (*de novo*).

A dose inicial foi de 40 mg para o pasireotido por via intramuscular e 20 mg para octreotido por via intramuscular. Foi permitido o aumento da dose para eficácia ao critério dos investigadores após três e seis meses de tratamento se os parâmetros bioquímicos mostrassem um valor médio de GH  $\geq 2,5$   $\mu\text{g/l}$  e/ou IGF-1  $> \text{LSN}$  (relacionados com idade e sexo). A dose máxima permitida foi de 60 mg para pasireotido por via intramuscular e 30 mg para octreotido por via intramuscular.

O objetivo primário de eficácia foi a proporção de doentes com uma redução dos níveis médios de GH para  $< 2,5$   $\mu\text{g/l}$  e a normalização da IGF-1 dentro dos limites normais (relacionados com idade e sexo) ao mês 12. O objetivo primário de eficácia foi atingido; a percentagem de doentes que atingiram controlo bioquímico foi 31,3% e 19,2% para o pasireotido por via intramuscular e octreotido por via intramuscular, respetivamente, demonstrando um resultado superior estatisticamente significativo a favor do pasireotido por via intramuscular (valor  $p = 0,007$ ) (Tabela 4).

**Tabela 4 Resultados principais ao mês 12 – estudo de fase III em doentes acromegálicos**

	<b>Pasireotido utilização intramuscular n (%) N=176</b>	<b>Octreotido utilização intramuscular n (%) N=182</b>	<b>Valor de p</b>
GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ e IGF-1 normalizada*	31,3%	19,2%	$p=0,007$
GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ and IGF-1 $\leq \text{LSN}$	35,8%	20,9%	-
IGF-1 normalizada	38,6%	23,6%	$p=0,002$
GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$	48,3%	51,6%	$p=0,536$

\* Objetivo primário (doentes com IGF-1  $<$  limite inferior do normal (LIN) não foram considerados “respondedores”).

LSN = limite superior do normal

O controlo bioquímico foi atingido cedo no estudo (i.e. mês 3) por uma proporção de doentes mais elevada no grupo pasireotido por via intramuscular do que no grupo octreotido por via intramuscular (30,1% e 21,4%) e foi mantido em todas as avaliações subsequentes durante a fase core.

Ao mês 12, a redução do volume do tumor foi comparável entre os grupos de tratamento e em doentes com e sem cirurgia anterior da hipófise. A proporção de doentes com uma redução do tumor superior a 20% ao mês 12 foi de 80,8% para o pasireotido por via intramuscular e 77,4% para o octreotido por via intramuscular.

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada por AcroQoI e indicou melhorias estatisticamente significativas dos parâmetros Aparência Física, Psicológica e Global em ambos os grupos de tratamento ao mês 12. As melhorias médias desde a *baseline* foram superiores para o

pasireotido por via intramuscular do que para o octreotido por via intramuscular, sem significado estatístico.

#### *Fase de extensão*

No final da fase core, os doentes que atingiram controlo bioquímico ou que beneficiaram do tratamento, conforme avaliado pelo investigador, puderam continuar a ser tratados na fase de extensão com a medicação do estudo para a qual tinham sido inicialmente aleatorizados.

Durante a fase de extensão, 74 doentes continuaram a receber tratamento com pasireotido intramuscular e 46 doentes continuaram o tratamento com octreotido por via intramuscular. Ao mês 25, 48,6% dos doentes (36/74) no grupo tratado com pasireotido por via intramuscular e 45,7% (21/46) no grupo tratado com octreotido por via intramuscular atingiram controlo bioquímico. A percentagem de doentes que apresentaram valores médios de GH <2,5 µg/l e normalização de IGF-1 no mesmo momento foi comparável entre os dois grupos de tratamento.

Durante a fase de extensão, o volume do tumor continuou a diminuir.

#### *Fase cruzada (cross-over)*

No final da fase core, foi permitida a mudança de tratamento aos doentes que não responderam adequadamente à sua terapêutica inicial. Foram mudados 81 doentes de octreotido por via intramuscular para pasireotido por via intramuscular e 38 doentes de pasireotido por via intramuscular para octreotido por via intramuscular.

Doze meses após a mudança, a percentagem de doentes que atingiu controlo bioquímico foi de 17,3% (14/81) para o pasireotido por via intramuscular e 0% (0/38) para o octreotido por via intramuscular. A percentagem de doentes que atingiu controlo bioquímico, incluindo os doentes com IGF-1 <LIN foi 25,9% no grupo pasireotido por via intramuscular e 0% no grupo octreotido por via intramuscular.

Observou-se redução adicional do tumor em ambos os grupos de tratamento ao mês 12 após a mudança para ambos os grupos de tratamento; esta redução foi superior nos doentes que tinham mudado para pasireotido por via intramuscular (-24,7%) do que em doentes que mudaram para octreotido por via intramuscular (-17,9%).

#### *Estudo G2304 na doença de Cushing*

A segurança e eficácia de pasireotido administrado por via intramuscular foi avaliada num estudo multicêntrico de fase III, durante um período de tratamento de doze meses em doentes com doença de Cushing persistente ou recorrente ou doentes *de novo* para os quais a cirurgia não estava indicada ou que recusaram a cirurgia. Os critérios de elegibilidade incluíram valores médios de cortisol livre urinário (mUFC) entre 1,5 e 5 vezes superior ao limite do normal (LSN) na triagem. O estudo envolveu 150 doentes. A idade média dos doentes era de 35,8 anos, e a maioria dos doentes eram mulheres (78,8%). A maioria dos doentes (82,0%) tinha sido submetida a uma cirurgia hipofisária prévia e os valores iniciais médios mUFC foram de 470 nmol/24h (ULN: 166,5 nmol/24h).

Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para uma dose inicial de 10 mg ou 30 mg de pasireotido administrado por via intramuscular a cada 4 semanas. Após quatro meses de tratamento, os doentes com mUFC ≤1, 5xULN continuaram com a dose de ocultação definida à altura da aleatorização, e os doentes com mUFC >1, 5xULN aumentaram as suas doses por ocultação de 10 mg para 30 mg, ou de 30 mg para 40 mg, desde que não existissem preocupações com a tolerabilidade. Foram permitidos ajustes adicionais nas doses (até um máximo de 40 mg) nos meses 7 e 9 da fase *core*. O objetivo primário de eficácia foi a proporção de doentes em cada braço que atingiu níveis médios de 24-horas de UFC ≤ULN após 7 meses de tratamento, independentemente do aumento prévio da dose. Os objetivos secundários incluíram alterações dos valores iniciais UFC de 24 horas, ACTH plasmática, níveis séricos de cortisol, e sinais e sintomas clínicos de doença de Cushing. Todas as análises foram efetuadas com base nos grupos de dose aleatorizada.

#### *Resultados*

O estudo atingiu o seu objetivo primário de eficácia para ambos os grupos de dose (limite inferior de

IC 95% para a taxa de resposta de cada braço de tratamento >15%). No mês 7, uma resposta mUFC foi alcançada em 41.9% e 40.8% dos doentes aleatorizados para doses iniciais de 10 mg e 30 mg, respetivamente. A proporção de doentes que atingiu mUFC ≤ULN ou uma redução dos valores iniciais de mUFC de pelo menos 50% foi de 50.0% no grupo da dose de 10 mg e de 56.6% no grupo de dose de 30 mg (Tabela 5).

Em ambos os grupos de dose, Signifor resultou numa diminuição do UFC médio após 1 mês de tratamento, que foi mantendo ao longo do tempo. Foram também demonstradas diminuições pela percentagem geral a partir do valor inicial dos níveis médios e medianos de mUFC no mês 7 e 12. As reduções no cortisol sérico e nos níveis de ACTH plasmática foram também observadas no mês 7 e 12 para cada grupo de dose.

**Tabela 5 Resultados principais- estudo de fase III em doentes com doença de Cushing (formulação intramuscular)**

	<b>Pasireotido 10 mg N=74</b>	<b>Pasireotido 30 mg N=74</b>
Percentagem de doentes com:		
mUFC ≤ ULN no mês 7 (IC 95%) *	41,9 (30,5; 53,9)	40,8 (29,7; 52,7)
mUFC ≤ ULN e sem aumento prévio da dose no mês 7 (IC 95%)	28,4 (18,5; 40,1)	31,6 (21,4; 43,3)
mUFC ≤ULN ou ≥50% de diminuição do valor inicial no mês 7 (IC 95%)	50,0 (38,1; 61,9)	56,6 (44,7; 67,9)
Alteração mediana na % mUFC (min, max) relativamente ao valor inicial no mês 7	-47,9 (-94,2; 651,1)	-48,5 (-99,7; 181,7)
Alteração mediana na % mUFC (min, max) relativamente ao valor inicial no mês 12	-52,5 (-96,9; 332,8)	-51,9 (-98,7; 422,3)

\* Objetivo primário utilizando LOCF (última observação realizada)

mUFC: níveis médios de cortisol livre urinário; ULN: limite superior do normal; IC: Intervalo de confiança

Foram observadas diminuições na pressão arterial sistólica e diastólica e no peso corporal em ambos os grupos de dose no mês 7. Na generalidade, as reduções nestes parâmetros tendem a ser superiores em doentes que responderam com mUFC. Foram observadas tendências semelhantes no mês 12.

No mês 7, a maioria dos doentes demonstrou melhorias ou sinais estáveis da doença de Cushing, como no hirsutismo, estrias, contusões e força muscular. O rubor facial melhorou em 43,5% (47/108) dos doentes, e mais de um terço dos doentes demonstrou melhorias na camada de gordura supraclavicular (34,3%) e dorsal (34,6%). Foram também observados resultados semelhantes no mês 12.

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada através da medida dos resultados específicos da doença apresentados pelo doente (CushingQoL) e uma medida genérica da qualidade de vida (SF-12v2 Questionário de Estado de Saúde). Foram observadas melhorias em ambos os grupos de dose para CushingQoL e Resumo de Componente Mental (MCS) do SF-12v2, mas não para o Resumo de Componente Físico (PCS) de SF-12v2.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Signifor em todos os subgrupos da população pediátrica em acromegalia e gigantismo hipofisário, e em doença de Cushing dependente da hipófise, produção aumentada de ACTH com origem na hipófise e hiperadrenocortisolismo dependente da hipófise (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

O pasireotido para utilização via intramuscular é formulado como microesferas para uma ação de

libertação prolongada. Após uma única injeção, a concentração plasmática de pasireotido demonstrou uma libertação inicial explosiva no dia da injeção, seguida de uma descida do dia 2 ao dia 7, depois um aumento lento até à concentração máxima por volta do dia 21, e uma fase decrescente lenta nas semanas seguintes, concomitantemente com a fase terminal de degradação da matriz do polímero da forma farmacêutica.

### Absorção

A biodisponibilidade relativa do pasireotido intramuscular sobre o pasireotido subcutâneo é completa. Não foram efetuados estudos para avaliar a biodisponibilidade absoluta do pasireotido em humanos.

### Distribuição

Em voluntários saudáveis, o pasireotido administrado por via intramuscular é amplamente distribuído com um volume de distribuição aparentemente grande ( $V_z/F > 100$  litros). A distribuição entre as células do sangue e o plasma é independente da concentração e mostra que o pasireotido está primariamente localizado no plasma (91%). A ligação às proteínas plasmáticas é moderada (88%) e independente da concentração.

Com base em dados *in vitro* o pasireotido parece ser um substrato do transportador de efluxo gp-P (glicoproteína P). Com base em dados *in vitro* o pasireotido não é um substrato do transportador de efluxo BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*) nem dos transportadores de influxo OCT1 (*Organic Cation Transporter 1*), OATP (*organic anion-transporting polypeptide*) 1B1, 1B3 ou 2B1. Em doses terapêuticas o pasireotido também não é um inibidor de UGT1A1, OATP, 1B1 ou 1B3, OAT1 ou OAT3, OCT1 ou OCT2, gp-P, BCRP, MRP2 e BSEP.

### Biotransformação

O pasireotido é metabolicamente muito estável e dados *in vitro* mostram que o pasireotido não é um substrato, inibidor ou indutor do CYP450. Em voluntários saudáveis, o pasireotido é predominantemente detetado na forma inalterada no plasma, urina e fezes.

### Eliminação

O pasireotido é eliminado principalmente por via de depuração hepática (excreção biliar), com uma pequena contribuição da via renal. Num estudo de ADME humano 55,9±6,63% da dose subcutânea de pasireotido radioativa foi recuperada na urina ao longo dos primeiros 10 dias após a administração, incluindo 48,3±8,16% da reatividade nas fezes e 7,63±2,03% na urina.

A depuração aparente (CL/F) do pasireotido em utilização intramuscular em voluntários saudáveis é, em média, 4,5-8,5 litros/h. Com base nas análises farmacocinéticas (PK) da população, o CL/F estimado foi de aproximadamente 4.8 a 6.5 litros/h para doentes típicos com a doença de Cushing e aproximadamente 5.6 a 8.2 litros/h para doentes típicos com acromegália.

### Linearidade e dependência temporal

O estado de equilíbrio farmacocinético para o pasireotido intramuscular é atingido após três meses. Após doses mensais múltiplas, o pasireotido administrado por via intramuscular demonstra exposições farmacocinéticas aproximadamente proporcionais à dose no intervalo de doses de 10 mg a 60 mg, a cada 4 semanas.

### Populações especiais

#### População pediátrica

Não foram realizados estudos em doentes pediátricos.

### Doentes com compromisso renal

A depuração renal tem uma contribuição reduzida para a eliminação do pasireotido em seres humanos. Um estudo clínico com administração de uma dose única subcutânea de 900 µg de pasireotido em indivíduos com compromisso renal, compromisso renal de grau leve, moderado ou grave, ou doença renal em fase terminal (DRT) não tiveram impacto significativo na exposição total de pasireotido no plasma. A exposição pasireotido plasma não ligado ( $AUC_{inf, u}$ ) foi aumentada em indivíduos com compromisso renal (grau leve: 33%; grau moderado: 25%, grave: 99%, DRT: 143%) em comparação com indivíduos controle.

### Doentes com compromisso hepático

Não foram efetuados estudos clínicos com pasireotido intramuscular em indivíduos com compromisso hepático. Num estudo clínico com uma dose única subcutânea de pasireotido em indivíduos com função hepática comprometida (Classe A, B e C de Child- Pugh), foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em indivíduos com compromisso hepático moderado a grave (Classe B e C de Child- Pugh). Em indivíduos com compromisso hepático moderado a grave, a  $AUC_{inf}$  aumentou 60% e 79%,  $C_{max}$  aumentou 67% e 69%, e CL/F diminuiu 37% e 44%, respetivamente.

### Doentes idosos ( $\geq 65$ anos)

A idade não é uma covariável significativa na análise farmacocinética da população de doentes.

### Demografia

A análise PK da população da utilização intramuscular de pasireotido sugere que a raça e o género não influenciam os parâmetros PK. As exposições PK tiveram uma ligeira correlação com o peso corporal no estudo com doentes naïve tratados medicamente, mas não no estudo em doentes inadequadamente controlados. As mulheres com acromegalia tiveram uma exposição mais elevada de 32% e 51% comparativamente com doentes do sexo masculino em estudos com doentes naïve tratados medicamente e doentes inadequadamente controlados, respetivamente. Estas diferenças na exposição não foram clinicamente relevantes com base em dados de eficácia e segurança.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados de segurança não clínicos de estudos efetuados com pasireotido administrado por via subcutânea não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Adicionalmente, foram efetuados estudos de tolerabilidade e toxicidade de dose repetida com pasireotido, administrado por via intramuscular. A maioria dos resultados observados em estudos de toxicidade repetida foram reversíveis e atribuíveis à farmacologia do pasireotido. Os efeitos em estudos não-clínicos foram apenas observados com exposições consideradas suficientemente superiores à exposição máxima no ser humano, indicando pouca relevância para o uso clínico.

O pasireotido, administrado por via subcutânea, não afetou a fertilidade em ratos do sexo masculino mas, como esperado da farmacologia do pasireotido, os ratos fêmea apresentaram ciclos alterados ou ausência de ciclos, e a diminuição do número de corpos lúteos e locais de implantação. A toxicidade embrionária foi observada em ratos e coelhos com doses que causam toxicidade materna mas não foi detetado potencial teratogénico. Em estudos pré- e pós-natal em ratos, o pasireotido não teve efeitos no trabalho de parto, mas causou um ligeiro atraso no desenvolvimento do pavilhão auricular e reduziu o peso corporal das crias.

Os dados toxicológicos disponíveis em animais revelaram excreção de pasireotido no leite.



## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Pó

Poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50-60:40-50)

Poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50:50)

#### Veículo

Carmelose sódica

Manitol

Poloxâmero 188

Água para injetáveis

### 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó: frasco para injetáveis acastanhado (vidro) com uma rolha de borracha (rolha clorobutílica), contendo a substância ativa (pasireotido).

Veículo: seringa pré-cheia incolor (vidro) com rolha frontal e êmbolo (borracha clorobutílica), contendo 2 ml de veículo.

Embalagens unitárias (todas as dosagens): cada embalagem unitária contém um tabuleiro blister com um kit de injeção (um frasco e, numa secção selada separada, uma seringa pré-cheia, um adaptador de frasco e uma agulha de segurança para injeção).

Embalagens múltiplas (dosagens de 40 mg e 60 mg): cada embalagem múltipla contém 3 embalagens intermédias, cada uma contendo um tabuleiro blister com um kit de injeção (um frasco e, numa secção selada separada, uma seringa pré-cheia, um adaptador de frasco e uma agulha de segurança para injeção).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações ou dosagens.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Existem dois passos críticos na reconstituição de Signifor. **Não seguir esses passos pode resultar em falha em administrar a injeção apropriadamente.**

- **O kit de injeção deve atingir a temperatura ambiente.** Retire o kit de injeção do frigorífico e deixe-o à temperatura ambiente por um período mínimo de 30 minutos antes da reconstituição, mas não excedendo 24 horas.
- Após adicionar o veículo, **agite o frasco para injetáveis moderadamente, no mínimo, durante 30 segundos até que se forme uma suspensão homogénea.**

**Incluído no kit de injeção:**

- a Um frasco para injetáveis contendo o pó
- b Uma seringa pré-cheia contendo o veículo
- c Um adaptador de frasco para a reconstituição do medicamento
- d Uma agulha de segurança para injeção (20G x 1,5")

Siga cuidadosamente as instruções abaixo para assegurar a reconstituição adequada de Signifor pó e veículo para suspensão injetável antes da injeção intramuscular profunda.

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

Signifor apenas deve ser administrado por um profissional de saúde treinado.

Para preparar Signifor para administração intramuscular profunda, por favor siga as seguintes instruções:

1. Retire o kit de injeção de Signifor do local de armazenamento refrigerado. **ATENÇÃO: É essencial iniciar o processo de reconstituição apenas após o kit de injeção atingir a temperatura ambiente. Deixe o kit à temperatura ambiente, no mínimo durante 30 minutos, antes da reconstituição, mas não exceda 24 horas.** Se não for usado em 24 horas, o kit de injeção pode voltar ao frigorífico.
2. Retire a tampa de plástico do frasco para injetáveis e limpe a rolha de borracha do frasco com álcool.
3. Retire a película da embalagem do adaptador de frasco, mas **NÃO** retire o adaptador de frasco da sua embalagem.
4. Segurando a embalagem do adaptador de frasco, posicione o adaptador de frasco no topo do frasco para injetáveis e empurre-o completamente para baixo até que fique em posição, confirmado por um “click”.
5. Retire a embalagem do adaptador de frasco puxando-a para cima.
6. Retire a tampa da seringa pré-cheia com o veículo e **enrosque** a seringa no adaptador de frasco.
7. Lentamente, empurre o êmbolo para baixo até ao final, para transferir todo o veículo para o frasco para injetáveis.
8. **ATENÇÃO:** Mantenha o êmbolo pressionado e agite o frasco **moderadamente, no mínimo durante 30 segundos**, para que o pó fique completamente em suspensão. **Repita a agitação moderada durante mais 30 segundos se o pó não estiver completamente em suspensão.**
9. Vire a seringa e o frasco para baixo e, **lentamente**, puxe o êmbolo para trás e aspire a totalidade do conteúdo do frasco para a seringa.
10. Desenrosque a seringa do adaptador de frasco.
11. Enrosque a agulha de segurança para injeção na seringa.
12. Retire a tampa protetora da agulha puxando-a. Para evitar sedimentação, pode agitar ligeiramente a seringa para manter uma suspensão uniforme. Gentilmente, bata na seringa para remover quaisquer bolhas visíveis e expeli-las da seringa. O Signifor reconstituído está agora pronto para administração **imediate**.
13. Signifor apenas deve ser administrado por injeção intramuscular profunda. Prepare o local de injeção com uma compressa com álcool. Insira a agulha completamente no glúteo direito ou esquerdo, fazendo um ângulo de 90° com a pele. Lentamente, puxe o êmbolo para trás para verificar que nenhum vaso sanguíneo foi perfurado (reposicione se um vaso sanguíneo tiver sido perfurado). Lentamente, pressione o êmbolo até que a seringa esteja vazia. Retire a agulha do local de injeção e ative a guarda de segurança.
14. Ative a guarda de segurança sobre a agulha, através de um dos seguintes métodos mostrados:
  - Pressione a secção articulada da guarda de segurança para baixo, sobre uma superfície dura,
  - ou empurre a parte articulada para a frente com o seu dedo.Um “click” audível confirma a ativação adequada. Elimine a seringa imediatamente num

contentor para objetos cortantes.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Signifor 10 mg pó e veículo para suspensão injetável  
EU/1/12/753/018

Signifor 20 mg pó e veículo para suspensão injetável  
EU/1/12/753/013

Signifor 30 mg pó e veículo para suspensão injetável  
EU/1/12/753/019

Signifor 40 mg pó e veículo para suspensão injetável  
EU/1/12/753/014-015

Signifor 60 mg pó e veículo para suspensão injetável  
EU/1/12/753/016-017

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 24 de abril de 2012  
Data da última renovação: 18 de novembro de 2016

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

Recordati Rare Diseases  
Eco River Parc  
30 rue des Peupliers  
92000 Nanterre  
France

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 0,3 mg solução injetável  
pasireotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml de solução injetável contém 0,3 mg de pasireotido (sob a forma de diaspartato de pasireotido).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: Manitol, ácido tartárico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis. Para mais informações consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

6 ampolas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP



**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/753/001          6 ampolas

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Signifor 0,3 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 0,3 mg solução injetável  
pasireotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml de solução injetável contém 0,3 mg de pasireotido (sob a forma de diaspartato de pasireotido).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: Manitol, ácido tartárico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis. Para mais informações consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

6 ampolas. Componente de uma embalagem múltipla. Não vender separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/753/002	18 ampolas (3x6)
EU/1/12/753/003	30 ampolas (5x6)
EU/1/12/753/004	60 ampolas (10x6)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Signifor 0,3 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 0,3 mg solução injetável  
pasireotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml de solução injetável contém 0,3 mg de pasireotido (sob a forma de diaspartato de pasireotido).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: Manitol, ácido tartárico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis. Para mais informações consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

Embalagem múltipla: 18 (3 embalagens de 6) ampolas.  
Embalagem múltipla: 30 (5 embalagens de 6) ampolas.  
Embalagem múltipla: 60 (10 embalagens de 6) ampolas.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/753/002	18 ampolas (3x6)
EU/1/12/753/003	30 ampolas (5x6)
EU/1/12/753/004	60 ampolas (10x6)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Signifor 0,3 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA AMPOLA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Signifor 0,3 mg injetável  
Pasireotido  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 0,6 mg solução injetável  
pasireotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml de solução injetável contém 0,6 mg de pasireotido (sob a forma de diaspartato de pasireotido).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: Manitol, ácido tartárico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis. Para mais informações consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

6 ampolas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/753/005          6 ampolas

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Signifor 0,6 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 0,6 mg solução injetável  
pasireotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml de solução injetável contém 0,6 mg de pasireotido (sob a forma de diaspartato de pasireotido).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: Manitol, ácido tartárico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis. Para mais informações consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

6 ampolas. Componente de uma embalagem múltipla. Não vender separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/753/006	18 ampolas (3x6)
EU/1/12/753/007	30 ampolas (5x6)
EU/1/12/753/008	60 ampolas (10x6)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Signifor 0,6 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 0,6 mg solução injetável  
pasireotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml de solução injetável contém 0,6 mg de pasireotido (sob a forma de diaspartato de pasireotido).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: Manitol, ácido tartárico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis. Para mais informações consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

Embalagem múltipla: 18 (3 embalagens de 6) ampolas.  
Embalagem múltipla: 30 (5 embalagens de 6) ampolas.  
Embalagem múltipla: 60 (10 embalagens de 6) ampolas.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/753/006	18 ampolas (3x6)
EU/1/12/753/007	30 ampolas (5x6)
EU/1/12/753/008	60 ampolas (10x6)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Signifor 0,6 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA AMPOLA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Signifor 0,6 mg injetável  
Pasireotido  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 0,9 mg solução injetável  
pasireotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml de solução injetável contém 0,9 mg de pasireotido (sob a forma de diaspartato de pasireotido).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: Manitol, ácido tartárico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis. Para mais informações consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

6 ampolas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/753/009          6 ampolas

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Signifor 0,9 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 0,9 mg solução injetável  
pasireotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml de solução injetável contém 0,9 mg de pasireotido (sob a forma de diaspartato de pasireotido).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: Manitol, ácido tartárico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis. Para mais informações consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

6 ampolas. Componente de uma embalagem múltipla. Não vender separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP



**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/753/010	18 ampolas (3x6)
EU/1/12/753/011	30 ampolas (5x6)
EU/1/12/753/012	60 ampolas (10x6)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Signifor 0,9 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 0,9 mg solução injetável  
pasireotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml de solução injetável contém 0,9 mg de pasireotido (sob a forma de diaspartato de pasireotido).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: Manitol, ácido tartárico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis. Para mais informações consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

Embalagem múltipla: 18 (3 embalagens de 6) ampolas.  
Embalagem múltipla: 30 (5 embalagens de 6) ampolas.  
Embalagem múltipla: 60 (10 embalagens de 6) ampolas.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/753/010	18 ampolas (3x6)
EU/1/12/753/011	30 ampolas (5x6)
EU/1/12/753/012	60 ampolas (10x6)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Signifor 0,9 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA AMPOLA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Signifor 0,9 mg injetável  
Pasireotido  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM DE EMBALAGEM UNITÁRIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 10 mg pó e veículo para suspensão injetável  
pasireotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um frasco para injetáveis contém 10 mg de pasireotido (sob a forma de pamoato de pasireotido).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém:

Pó: poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50-60:40-50), poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50:50)

Veículo: croscarmelose sódica, manitol, poloxâmero 188, água para injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e veículo para suspensão injetável

1 frasco para injetáveis de pó  
1 seringa pré-cheia com 2 ml de veículo  
1 agulha de segurança  
1 adaptador de frasco

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/753/018

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Signifor 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Signifor 10 mg pó para uso injetável  
Pasireotido  
IM

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

10 mg

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Veículo para Signifor

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2 ml

**6. OUTROS**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM DE EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 20 mg pó e veículo para suspensão injetável  
pasireotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um frasco para injetáveis contém 20 mg de pasireotido (sob a forma de pamoato de pasireotido).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém:

Pó: poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50-60:40-50), poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50:50)

Veículo: croscarmelose sódica, manitol, poloxâmero 188, água para injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e veículo para suspensão injetável

1 frasco para injetáveis de pó  
1 seringa pré-cheia com 2 ml de veículo  
1 agulha de segurança  
1 adaptador de frasco

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/753/013

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Signifor 20 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Signifor 20 mg pó para uso injetável  
Pasireotido  
IM

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

20 mg

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Veículo para Signifor

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM DE EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 30 mg pó e veículo para suspensão injetável  
pasireotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um frasco para injetáveis contém 30 mg de pasireotido (sob a forma de pamoato de pasireotido).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém:

Pó: poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50-60:40-50), poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50:50)

Veículo: croscarmelose sódica, manitol, poloxâmero 188, água para injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e veículo para suspensão injetável

1 frasco para injetáveis de pó  
1 seringa pré-cheia com 2 ml de veículo  
1 agulha de segurança  
1 adaptador de frasco

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/753/019

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Signifor 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Signifor 30 mg pó para uso injetável  
Pasireotido  
IM

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

30 mg

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Veículo para Signifor

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2 ml

**6. OUTROS**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM DE EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 40 mg pó e veículo para suspensão injetável  
pasireotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um frasco para injetáveis contém 40 mg de pasireotido (sob a forma de pamoato de pasireotido).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém:

Pó: poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50-60:40-50), poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50:50)

Veículo: croscarmelose sódica, manitol, poloxâmero 188, água para injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e veículo para suspensão injetável

1 frasco para injetáveis de pó  
1 seringa pré-cheia com 2 ml de veículo  
1 agulha de segurança  
1 adaptador de frasco

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/753/014

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Signifor 40 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 40 mg pó e veículo para suspensão injetável  
pasireotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um frasco para injetáveis contém 40 mg de pasireotido (sob a forma de pamoato de pasireotido).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém:

Pó: poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50-60:40-50), poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50:50)

Veículo: croscarmelose sódica, manitol, poloxâmero 188, água para injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e veículo para suspensão injetável

1 frasco para injetáveis de pó + 1 seringa pré-cheia com 2 ml de veículo + 1 agulha de segurança +  
1 adaptador de frasco

Componente de uma embalagem múltipla. Não vender separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/753/015

Embalagem múltipla contendo 3 embalagens intermédias

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Signifor 40 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 40 mg pó e veículo para suspensão injetável  
pasireotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um frasco para injetáveis contém 40 mg de pasireotido (sob a forma de pamoato de pasireotido).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém:

Pó: poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50-60:40-50), poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50:50)

Veículo: croscarmelose sódica, manitol, poloxâmero 188, água para injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e veículo para suspensão injetável

Embalagem múltipla: 3 embalagens de 1 kit de injeção

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/753/015

Embalagem múltipla contendo 3 embalagens intermédias

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Signifor 40 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Signifor 40 mg pó para uso injetável  
Pasireotido  
IM

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

40 mg

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Veículo para Signifor

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2 ml

**6. OUTROS**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM DE EMBALAGEM UNITÁRIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 60 mg pó e veículo para suspensão injetável  
pasireotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um frasco para injetáveis contém 60 mg de pasireotido (sob a forma de pamoato de pasireotido).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém:

Pó: poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50-60:40-50), poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50:50)

Veículo: croscarmelose sódica, manitol, poloxâmero 188, água para injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e veículo para suspensão injetável

1 frasco para injetáveis de pó  
1 seringa pré-cheia com 2 ml de veículo  
1 agulha de segurança  
1 adaptador de frasco

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/753/016

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Signifor 60 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 60 mg pó e veículo para suspensão injetável  
pasireotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um frasco para injetáveis contém 60 mg de pasireotido (sob a forma de pamoato de pasireotido).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém:

Pó: poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50-60:40-50), poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50:50)

Veículo: croscarmelose sódica, manitol, poloxâmero 188, água para injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e veículo para suspensão injetável

1 frasco para injetáveis de pó + 1 seringa pré-cheia com 2 ml de veículo + 1 agulha de segurança +  
1 adaptador de frasco

Componente de uma embalagem múltipla. Não vender separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/753/017

Embalagem múltipla contendo 3 embalagens intermédias

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Signifor 60 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Signifor 60 mg pó e veículo para suspensão injetável  
pasireotido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um frasco para injetáveis contém 60 mg de pasireotido (sob a forma de pamoato de pasireotido).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém:

Pó: poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50-60:40-50), poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50:50)

Veículo: croscarmelose sódica, manitol, poloxâmero 188, água para injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e veículo para suspensão injetável

Embalagem múltipla: 3 embalagens de 1 kit de injeção

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/753/017

Embalagem múltipla contendo 3 embalagens intermédias

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Signifor 60 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Signifor 60 mg pó para uso injetável  
Pasireotido  
IM

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

60 mg

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Veículo para Signifor

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2 ml

**6. OUTROS**



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

**Signifor 0,3 mg solução injetável**  
**Signifor 0,6 mg solução injetável**  
**Signifor 0,9 mg solução injetável**  
pasireotido

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto**

1. O que é Signifor e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Signifor
3. Como utilizar Signifor
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Signifor
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Signifor e para que é utilizado**

Signifor é um medicamento cuja substância ativa é o pasireotido. Signifor está indicado para o tratamento de doentes adultos com doença de Cushing para os quais a cirurgia não é considerada uma opção ou se revelou ineficaz.

A doença de Cushing é causada pelo aumento do volume da hipófise (uma glândula na base do cérebro) chamado adenoma da hipófise. Como consequência, o organismo produz em excesso uma hormona chamada hormona adrenocorticotrófica (ACTH), o que resulta no excesso de produção de outra hormona chamada cortisol.

O corpo humano produz naturalmente uma substância chamada somatostatina, que bloqueia a produção de certas hormonas, incluindo a ACTH. O pasireotido atua de uma forma muito semelhante à somatostatina. Signifor é portanto capaz de bloquear a produção de ACTH, ajudando a controlar o excesso de produção de cortisol e a melhorar os sintomas da doença de Cushing.

Caso tenha alguma questão sobre o mecanismo de ação do Signifor ou sobre a razão pela qual este medicamento lhe foi prescrito, pergunte ao seu médico.

### **2. O que precisa de saber antes de tomar Signifor**

#### **Não utilize Signifor**

- se tem alergia ao pasireotido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem problemas graves de fígado.

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar Signifor se tem ou já teve:

- desequilíbrio dos seus níveis de açúcar no sangue, quer sejam muito altos (tal como na hiperglicemia/diabetes) ou muito baixos (hipoglicemia);

- doenças de coração como um enfarte cardíaco recente, insuficiência cardíaca congestiva (um tipo de disfunção cardíaca em que o coração não consegue bombear o sangue suficiente para todo o organismo) ou dor no peito súbita e opressiva (geralmente sentida como peso, pressão, aperto, constrição ou dor que atravessa o peito);
- uma perturbação do ritmo cardíaco, como um ritmo cardíaco irregular ou um sinal elétrico anormal chamado “prolongamento do intervalo QT” ou “prolongamento QT”;
- baixos níveis de potássio ou magnésio no sangue;
- pedras na vesícula.

### **Durante o seu tratamento com Signifor**

- Signifor controla o excesso de produção de cortisol. O controlo pode ser muito forte e pode ter sinais ou sintomas associados à falta de cortisol, como fraqueza extrema, cansaço, perda de peso, náuseas, vômitos ou pressão arterial baixa. Se isso acontecer, informe o seu médico imediatamente.
- Signifor pode causar aumento nos níveis de açúcar no sangue. O seu médico pode aconselhá-lo a monitorizar os seus níveis de açúcar no sangue e iniciar ou ajustar a sua medicação antidiabética.
- Signifor pode baixar a sua frequência cardíaca. O seu médico pode aconselhá-lo a monitorizar a frequência cardíaca utilizando uma máquina que mede a atividade elétrica do coração (um “ECG”, ou eletrocardiograma). Se estiver a utilizar um medicamento para tratar uma disfunção cardíaca, o seu médico poderá também necessitar de ajustar a dose respetiva.
- O seu médico pode também pretender avaliar periodicamente a sua vesícula biliar, enzimas hepáticas e hormonas hipofisárias, já que todos podem ser afetados por este medicamento.

### **Crianças e adolescentes**

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade porque não existem dados disponíveis neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Signifor**

Signifor pode afetar a forma como outros medicamentos atuam. Se estiver a utilizar outros medicamentos ao mesmo tempo que Signifor (incluindo medicamentos adquiridos sem receita médica), o seu médico poderá necessitar de monitorizar mais cuidadosamente o seu coração ou alterar a dose de Signifor ou dos outros medicamentos. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos. Especialmente, informe o seu médico se estiver a utilizar:

- medicamentos para tratar batimentos cardíacos irregulares, tais como medicamentos contendo disopirâmida, procainamida, quinidina, sotalol, dofetilida, ibutilida, amiodarona ou dronedarona;
- medicamentos para tratar infeções bacterianas (orais: claritromicina, a moxifloxacina, injetáveis: eritromicina, pentamidina);
- medicamentos para tratar infeções fúngicas (cetoconazol, exceto em champô);
- medicamentos para tratar determinados distúrbios psiquiátricos (clorpromazina, tioridazina, flufenazina, pimozida, haloperidol, tiaprida, amissulprida, sertindol, metadona);
- medicamentos para tratar a febre dos fenos e outras alergias (terfenadina, astemizol, mizolastina);
- medicamentos utilizados na prevenção ou tratamento da malária (cloroquina, halofantrina, lumefantrina);
- medicamentos para controlar a pressão arterial, tais como:
  - bloqueadores beta (metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol)
  - bloqueadores dos canais de cálcio (bepridil, verapamil, diltiazem)
  - inibidores da colinesterase (rivastigmina, fisostigmina);
- medicamentos para controlar o equilíbrio de eletrólitos (potássio, magnésio) no seu corpo.

É particularmente importante que mencione qualquer um dos seguintes medicamentos:

- ciclosporina (usado no transplantes de órgãos para reduzir a atividade do sistema imunológico);
- medicamentos para tratar os níveis de açúcar no sangue que estão demasiado elevados (tal como na diabetes) ou que estão muito baixos (hipoglicemia), tais como:

- insulina;
- metformina, liraglutide, vildagliptina, nateglinida (medicamentos antidiabéticos).

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar qualquer medicamento.

- Não deve utilizar Signifor durante a gravidez, a menos que tal seja inequivocamente necessário. Se estiver grávida, ou suspeita que pode estar, é importante informar o seu médico, que discutirá consigo a pertinência de utilizar Signifor durante a gravidez.
- Não deve amamentar enquanto estiver a tomar Signifor. Desconhece-se se Signifor está presente no leite materno.
- Se é uma mulher sexualmente ativa, deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento. Pergunte ao seu médico sobre a necessidade de contraceção antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Signifor pode ter um efeito reduzido na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, porque alguns dos efeitos secundários que pode sentir enquanto utiliza Signifor, tais como tonturas, dor de cabeça ou cansaço, podem reduzir a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas com segurança.

### **Informação importante sobre alguns componentes de Signifor**

Signifor contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar Signifor**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Este medicamento vem numa ampola, isto é, um pequeno frasco de vidro.

### **Que quantidade de Signifor utilizar**

A dose recomendada é uma ampola de Signifor 0,6 mg duas vezes por dia. Administrar Signifor sempre à mesma hora cada dia irá ajudá-lo a lembrar-se quando administrar o seu medicamento. Após o início do seu tratamento, o seu médico pode também decidir aumentar a sua dose para uma ampola de Signifor 0,9 mg duas vezes por dia.

Se ocorrerem efeitos secundários, o seu médico pode reduzir temporariamente a sua dose em 0,3 mg por injeção.

Se tiver doença de fígado antes de iniciar o tratamento com Signifor, o seu médico poderá aconselhá-lo a iniciar o tratamento com uma dose de uma ampola de Signifor 0,3 mg duas vezes ao dia.

As ampolas de Signifor contendo as diferentes doses (0,3 mg, 0,6 mg and 0,9 mg) estão disponíveis para corresponder à dose específica prescrita pelo seu médico.

O seu médico avaliará regularmente a sua resposta ao tratamento com Signifor e, em conformidade, definirá a melhor dose para si.

### **Como utilizar Signifor**

O seu médico ou enfermeiro dar-lhe-ão instruções sobre como se injetar com Signifor. Deve também ler as instruções que se encontram no fim deste folheto informativo. Se tiver alguma dúvida, contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Signifor destina-se a utilização subcutânea. Isto significa que é injetado através de uma pequena agulha no tecido adiposo, logo por baixo da pele. As coxas e a barriga são áreas adequadas para a injeção subcutânea. Deve evitar áreas doridas e de pele irritada, escolhendo um local de injeção diferente do anterior para cada injeção. Deve também evitar injeções em locais que estão doridos ou

onde a pele está irritada.

Não utilize Signifor se verificar que a solução não está límpida ou contém partículas. A solução deve ser livre de partículas visíveis, límpida e incolor.

#### **Por quanto tempo utilizar Signifor**

Deve manter a utilização de Signifor desde que indicado pelo seu médico.

#### **Se utilizar mais Signifor do que deveria**

Se acidentalmente administrar mais Signifor do que o seu médico lhe prescreveu, contacte imediatamente o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Signifor**

Não administre uma dose a dobrar de Signifor para compensar uma dose que se esqueceu de administrar. Se se esqueceu de administrar uma dose de Signifor, simplesmente administre a próxima dose no horário programado.

#### **Se parar de utilizar Signifor**

Se interromper o seu tratamento com Signifor, os seus níveis de cortisol podem aumentar de novo e os seus sintomas podem voltar. Portanto, não suspenda o tratamento com Signifor exceto se o seu médico lhe disser para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Alguns efeitos secundários podem ser graves. Fale imediatamente com o seu médico se sentir algum dos seguintes:**

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Alteração dos níveis de açúcar no sangue. Pode sentir uma sede excessiva, aumento do volume de urina, aumento do apetite com perda de peso, cansaço, náuseas, vômitos, dor abdominal.
- Pedras na vesícula ou complicações associadas. Pode sentir febre, arrepios, amarelecimento da pele/olhos, dor súbita nas costas ou dor no lado direito da sua barriga.
- Cansaço extremo.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Níveis baixos de cortisol. Pode sentir fraqueza extrema, cansaço, perda de peso, náuseas, vômitos e pressão arterial baixa.
- Batimentos cardíacos lentos.
- Pressão arterial baixa. Pode sentir tonturas, sensação de cabeça leve e tonturas ou fraqueza quando se levanta.
- Problemas com fluxo biliar (colestase). Pode verificar amarelecimento da pele, urina escura, fezes claras e comichão.
- Inflamação da vesícula biliar (colecistite).

### **Outros efeitos secundários de Signifor podem incluir:**

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Diarreia
- Náuseas
- Dor de estômago

- Dor no local da injeção

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Prolongamento do intervalo QT (pode ser verificado como um sinal elétrico anormal em exames ao seu coração)
- Perda de apetite
- Vômitos
- Dor de cabeça
- Tonturas
- Perda de cabelo
- Comichão (prurido)
- Dores musculares (mialgias)
- Dores nas articulações (artralgias)
- Resultados anormais nos testes de função do fígado
- Resultados anormais nos testes de função pancreática
- Tempos de coagulação sanguínea anormais

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Baixos níveis de glóbulos vermelhos (anemia)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Aumento dos níveis de corpos cetônicos (um grupo de substâncias produzidas no fígado) na sua urina ou sangue (cetoacidose diabética) como uma complicação do aumento do seu nível de açúcar no sangue. Pode sentir um hálito com cheiro frutado, dificuldade em respirar e confusão.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Signifor**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da ampola e embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar na embalagem original para proteger da luz.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Signifor**

- A substância ativa é o pasireotido.  
Signifor 0,3 mg: Uma ampola de 1 ml solução contém 0,3 mg de pasireotido (sob a forma de diaspartato de pasireotido).  
Signifor 0,6 mg: Uma ampola de 1 ml solução contém 0,6 mg de pasireotido (sob a forma de diaspartato de pasireotido).  
Signifor 0,9 mg: Uma ampola de 1 ml solução contém 0,9 mg de pasireotido (sob a forma de diaspartato de pasireotido).

- Os outros componentes são manitol, ácido tartárico, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Signifor e conteúdo da embalagem**

A solução injetável de Signifor é uma solução límpida, incolor numa ampola. Cada ampola contém 1 ml de solução para injeções.

Signifor está disponível em embalagens contendo 6 ampolas ou embalagens múltiplas contendo 18 (3 embalagens de 6), 30 (5 embalagens de 6) ou 60 (10 embalagens de 6) ampolas.

Podem não estar comercializadas todas as dosagens ou tamanhos de embalagem no seu país.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

### **Fabricante**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

Recordati Rare Diseases  
Eco River Parc  
30 rue des Peupliers  
92000 Nanterre  
France

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

#### **Lietuva**

Recordati AB.  
Tel: + 46 8 545 80 230  
Švedija

#### **България**

Recordati Rare Diseases  
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58  
Франция

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36  
Belgique/Belgien

#### **Česká republika**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francie

#### **Magyarország**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Franciaország

**Danmark**

Recordati AB.  
Tlf: + 46 8 545 80 230  
Sverige

**Deutschland**

Recordati Rare Diseases Germany GmbH  
Tel: +49 731 140 554 0

**Eesti**

Recordati AB.  
Tel: + 46 8 545 80 230  
Rootsi

**Ελλάδα**

Recordati Hellas  
Τηλ: +30 210 6773822

**España**

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.  
Tel: + 34 91 659 28 90

**France**

Recordati Rare Diseases  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

**Hrvatska**

Recordati Rare Diseases  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francuska

**Ireland**

Recordati Rare Diseases  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58  
France

**Ísland**

Recordati AB.  
Simi: + 46 8 545 80 230  
Svíþjóð

**Italia**

Recordati Rare Diseases Italy Srl  
Tel: +39 02 487 87 173

**Κύπρος**

Recordati Rare Diseases  
Τηλ : +33 1 47 73 64 58  
Γαλλία

**Malta**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 1 47 73 64 58  
Franza

**Nederland**

Recordati  
Tel: +32 2 46101 36  
België

**Norge**

Recordati AB.  
Tlf: + 46 8 545 80 230  
Sverige

**Österreich**

Recordati Rare Diseases Germany GmbH  
Tel: +49 731 140 554 0  
Deutschland

**Polska**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francja

**Portugal**

Jaba Recordati S.A.  
Tel: +351 21 432 95 00

**România**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Franța

**Slovenija**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francija

**Slovenská republika**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francúzsko

**Suomi/Finland**

Recordati AB.  
Puh/Tel : +46 8 545 80 230  
Sverige

**Sverige**

Recordati AB.  
Tel : +46 8 545 80 230



**Latvija**

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Recordati Rare Diseases UK Ltd.

Tel: +44 (0)1491 414333

**Este folheto foi revisto pela última vez em****Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

## INSTRUÇÕES PARA A UTILIZAÇÃO DE SIGNIFOR SOLUÇÃO INJETÁVEL

Este medicamento vem numa ampola, isto é, um pequeno frasco de vidro. Signifor apenas deve ser administrado utilizando seringas e agulhas esterilizadas descartáveis.

O seu médico ou enfermeiro ter-lhe-á dado instruções em como utilizar as ampolas de Signifor. Contudo, antes de utilizar a ampola, leia por favor cuidadosamente a seguinte informação. Se tiver dúvidas sobre como administrar a injeção a si próprio ou se tiver qualquer questão, por favor contacte o seu médico ou enfermeiro para aconselhamento.

A injeção pode ser preparada utilizando duas agulhas diferentes para aspirar e injetar a solução ou uma agulha curta e fina para ambos os passos. Com base na prática clínica local, o seu médico ou enfermeiro dir-lhe-á qual o método a utilizar. Por favor siga as suas instruções.

Conserve as ampolas de Signifor de acordo com as condições de conservação listadas na embalagem.

### **Informação de segurança importante**

**Precaução: Manter as ampolas fora do alcance das crianças.**

### **O que preciso**

Para administrar a si próprio uma injeção irá precisar de:

1. Uma ampola de Signifor
2. Compressas esterilizadas embebidas em álcool ou similares
3. Uma seringa esterilizada
4. Uma agulha esterilizada longa, larga e sem ponta para aspirar a solução (o seu médico ou farmacêutico dir-lhe-á se é necessária)
5. Uma agulha fina e curta esterilizada
6. Um contentor de objetos cortantes ou outro contentor rígido para eliminação

### **O local de injeção**

O local de injeção é o sítio do seu corpo onde vai dar a injeção a si próprio. Signifor destina-se à utilização por via subcutânea. Isto significa que é injetado através de uma pequena agulha no tecido adiposo, logo por baixo da pele. As coxas e a barriga são áreas adequadas para a injeção subcutânea. Deve evitar áreas doridas e de irritação da pele, escolhendo um local de injeção diferente do anterior para cada injeção. Deve também evitar injeções em locais que estão doridos ou onde a pele está irritada.

### **Começar**

Quando estiver pronto para administrar a injeção a si próprio, siga cuidadosamente os passos abaixo:

- Lave as suas mãos cuidadosamente com água e sabão.
- Utilize novas agulhas e seringas descartáveis de cada vez que administrar a si próprio uma injeção. Utilize seringas e agulhas apenas uma vez. **Nunca** partilhe agulhas e seringas.
- Tire a ampola da embalagem.
- Inspeccione a ampola. **NÃO A UTILIZE** se estiver partida ou se o líquido parecer turvo ou contiver partículas. Em todos estes casos, devolva a embalagem completa à farmácia.

Para reduzir o desconforto local, recomenda-se que a solução esteja à temperatura ambiente antes da administração.

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

### **Verifique o prazo de validade e a dose**

Verifique o prazo de validade inscrito no rótulo da ampola (após “EXP”) e verifique que a ampola contém a dose que o seu médico prescreveu.

**NÃO UTILIZE** se o medicamento estiver fora de validade ou se a dose estiver incorreta. Em ambos os casos, devolva a embalagem completa à farmácia.

### Como injetar Signifor



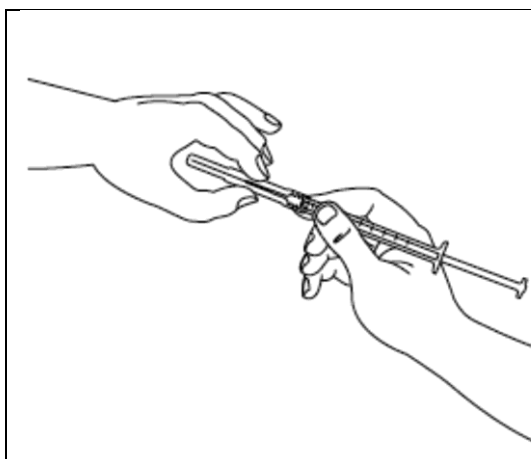
#### **Passo 1:**

A solução injetável de Signifor encontra-se numa ampola quebrável. O ponto colorido na parte superior marca o ponto de abertura na região de estrangulamento da ampola. Bata suavemente na ampola com o dedo para se assegurar de que não há líquido na parte superior quando abrir a ampola.



#### **Passo 2:**

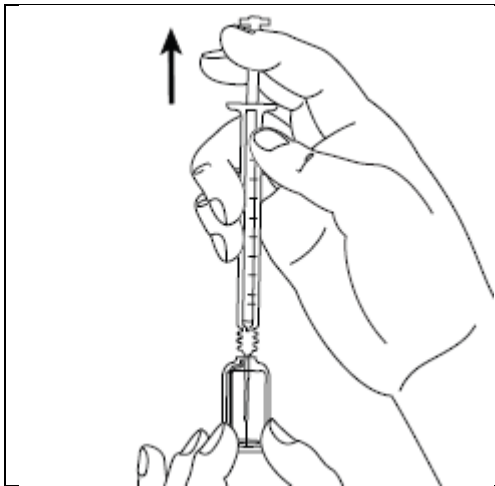
Procedimento recomendado: segure a ampola na vertical com o ponto colorido virado para fora. Segure a base da ampola com uma mão. Segurando a parte superior e inferior da ampola quebre o topo da ampola pelo ponto de abertura. Uma vez aberta a ampola, coloque-a na vertical numa superfície limpa e plana.



#### **Passo 3:**

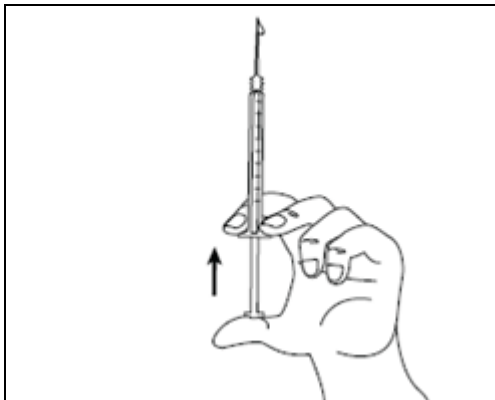
Pegue na seringa esterilizada e coloque-lhe a agulha. Se lhe disseram para utilizar duas agulhas, deve usar a longa, larga e sem ponta neste passo.

Antes de seguir para o Passo 4, limpe o local de injeção utilizando um toalhete embebido em álcool.



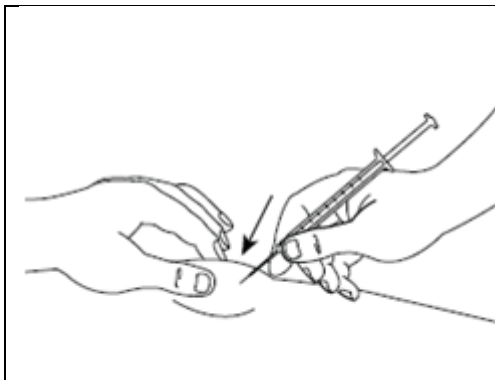
**Passo 4:**

Retire a tampa protetora da agulha. Introduza a agulha no interior da ampola e puxe o êmbolo para aspirar a totalidade do conteúdo da ampola para a seringa. Se lhe disseram para utilizar duas agulhas, deve agora substituir a agulha longa pela agulha curta.



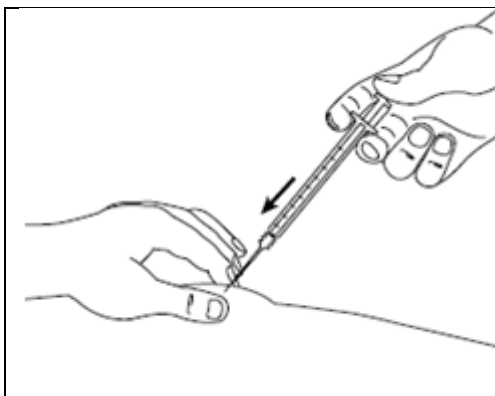
**Passo 5:**

Segure a seringa numa mão, entre dois dedos, com o polegar debaixo do êmbolo. Bata na seringa com os dedos para eliminar as bolhas de ar. Assegure-se de que não há bolhas de ar na seringa pressionando o êmbolo até que a primeira gota de líquido apareça na ponta da agulha. Não deixe que a agulha toque em nada. Agora, está pronto para injetar.



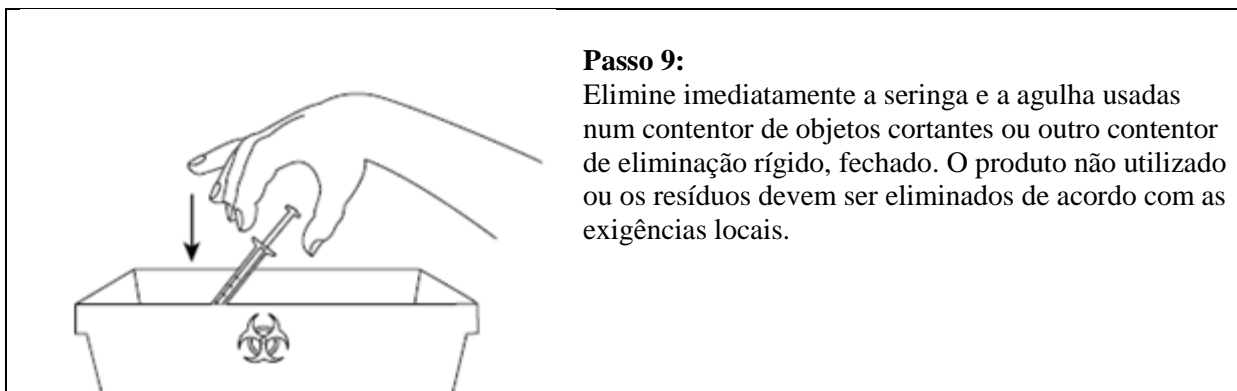
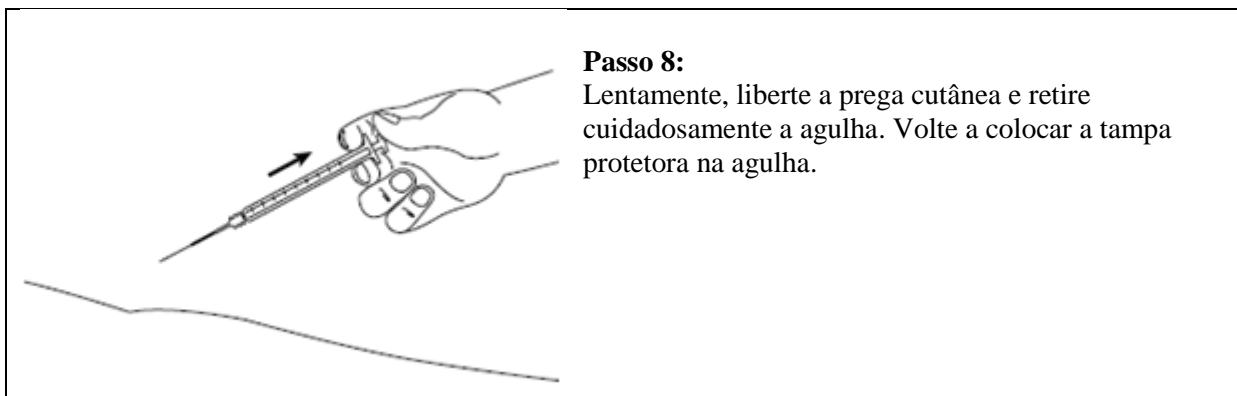
**Passo 6:**

Suavemente, faça uma prega na pele no local que elegeu para a injeção e, segurando a agulha num ângulo de aproximadamente 45 graus (como a figura mostra) insira-a no local de injeção. Puxe ligeiramente o êmbolo para verificar se não foi perfurado nenhum vaso sanguíneo. Se vir sangue na seringa, primeiro retire a agulha da pele depois substitua a agulha curta por uma nova e insira-a num local de injeção diferente.



**Passo 7:**

Mantendo a prega na pele, lentamente empurre o êmbolo para baixo, tanto quanto possível, até toda a solução ser injetada. Mantenha o êmbolo pressionado e segure a seringa no local por 5 segundos.



## Folheto informativo: Informação para o utilizador

**Signifor 10 mg pó e veículo para suspensão injetável**  
**Signifor 20 mg pó e veículo para suspensão injetável**  
**Signifor 30 mg pó e veículo para suspensão injetável**  
**Signifor 40 mg pó e veículo para suspensão injetável**  
**Signifor 60 mg pó e veículo para suspensão injetável**  
pasireotido

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Ver secção 4.

### O que contém este folheto

1. O que é Signifor e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Signifor
3. Como utilizar Signifor
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Signifor
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### 1. O que é Signifor e para que é utilizado

Signifor é um medicamento cuja substância ativa é o pasireotido. Signifor está indicado para o tratamento da acromegalia em doentes adultos. Está também indicado para o tratamento de doentes adultos com doença de Cushing para os quais a cirurgia não é considerada uma opção ou se revelou ineficaz.

#### Acromegalia

A acromegalia é causada por um tipo de tumor chamado adenoma da hipófise, que se desenvolve na hipófise (uma glândula na base do cérebro). O adenoma leva a que o organismo produza em excesso hormonas que controlam o crescimento dos tecidos, órgãos e ossos, resultando num aumento do tamanho dos ossos e tecidos, especialmente nas mãos e nos pés.

Signifor reduz a produção destas hormonas e, possivelmente, também o tamanho do adenoma. Como resultado, reduz os sintomas da acromegalia, que incluem dores de cabeça, aumento da sudação, dormência das mãos e dos pés, fadiga e dores nas articulações.

#### Doença de Cushing

A doença de Cushing é causada pelo aumento do volume da hipófise (uma glândula na base do cérebro) chamado adenoma da hipófise. Como consequência, o organismo produz em excesso uma hormona chamada hormona adrenocorticotrópica (ACTH), o que resulta no excesso de produção de outra hormona chamada cortisol.

O corpo humano produz naturalmente uma substância chamada somatostatina, que bloqueia a produção de certas hormonas, incluindo a ACTH. O pasireotido atua de uma forma muito semelhante à somatostatina. Signifor é portanto capaz de bloquear a produção de ACTH, ajudando a controlar o excesso de produção de cortisol e a melhorar os sintomas da doença de Cushing.

Caso tenha alguma questão sobre o mecanismo de ação do Signifor ou sobre a razão pela qual este medicamento lhe foi prescrito, pergunte ao seu médico.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Signifor

### Não utilize Signifor

- se tem alergia ao pasireotido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem problemas graves de fígado.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Signifor se tem ou já teve:

- desequilíbrio dos seus níveis de açúcar no sangue, quer sejam muito altos (tal como na hiperglicemia/diabetes) ou muito baixos (hipoglicemia);
- doenças de coração como um enfarte cardíaco recente, insuficiência cardíaca congestiva (um tipo de disfunção cardíaca em que o coração não consegue bombear o sangue suficiente para todo o organismo) ou dor no peito súbita e opressiva (geralmente sentida como peso, pressão, aperto, constrição ou dor que atravessa o peito);
- uma perturbação do ritmo cardíaco, como um ritmo cardíaco irregular ou um sinal elétrico anormal chamado “prolongamento do intervalo QT” ou “prolongamento QT”;
- baixos níveis de potássio ou magnésio no sangue;
- pedras na vesícula;
- ou se estiver a tomar anticoagulantes (medicamentos usados para reduzir a capacidade de coagulação do sangue); o seu médico irá monitorizar os seus parâmetros de coagulação e pode ajustar a sua dose de anticoagulante.

### Durante o seu tratamento com Signifor

- Signifor pode causar aumento nos níveis de açúcar no sangue. O seu médico pode aconselhá-lo a monitorizar os seus níveis de açúcar no sangue e iniciar ou ajustar a sua medicação antidiabética.
- Signifor controla o excesso de produção de cortisol. O controlo pode ser muito forte e pode ter sinais ou sintomas associados à falta de cortisol, como fraqueza extrema, cansaço, perda de peso, náuseas, vômitos ou pressão arterial baixa. Se isso acontecer, informe o seu médico imediatamente.
- Signifor pode baixar a sua frequência cardíaca. O seu médico pode aconselhá-lo a monitorizar a frequência cardíaca utilizando uma máquina que mede a atividade elétrica do coração (um “ECG”, ou eletrocardiograma). Se estiver a utilizar um medicamento para tratar uma disfunção cardíaca, o seu médico poderá também necessitar de ajustar a dose respetiva.
- O seu médico pode também pretender avaliar periodicamente a sua vesícula biliar, enzimas hepáticas e hormonas hipofisárias, já que todos podem ser afetados por este medicamento.

### Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade porque não existem dados disponíveis neste grupo etário.

### Outros medicamentos e Signifor

Signifor pode afetar a forma como outros medicamentos atuam. Se estiver a utilizar outros medicamentos ao mesmo tempo que Signifor (incluindo medicamentos adquiridos sem receita médica), o seu médico poderá necessitar de monitorizar mais cuidadosamente o seu coração ou alterar a dose de Signifor ou dos outros medicamentos. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos. Especialmente, informe o seu médico se estiver a utilizar:

- medicamentos usados no transplante de órgãos para reduzir a atividade do sistema imunológico (ciclosporina);
- medicamentos para tratar os níveis de açúcar no sangue que estão demasiado elevados (como na diabetes) ou que estão muito baixos (hipoglicemia), tais como:
  - insulina

- metformina, liraglutide, vildagliptina, nateglinida (medicamentos antidiabéticos);
- medicamentos para tratar batimentos cardíacos irregulares, tais como medicamentos contendo disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol, dofetilida, ibutilida, amiodarona ou dronedarona;
- medicamentos para tratar infecções bacterianas (orais: claritromicina, a moxifloxacina, injetáveis: eritromicina, pentamidina);
- medicamentos para tratar infecções fúngicas (cetoconazol, exceto em champô);
- medicamentos para tratar determinados distúrbios psiquiátricos (clorpromazina, tioridazina, flufenazina, pimozida, haloperidol, tiaprida, amisulprida, sertindol, metadona);
- medicamentos para tratar a febre dos fenos e outras alergias (terfenadina, astemizol, mizolastina);
- medicamentos utilizados na prevenção ou tratamento da malária (cloroquina, halofantrina, lumefantrina);
- medicamentos para controlar a pressão arterial, tais como:
  - bloqueadores beta (metoprolol, carteolol, propranolol, sotalol)
  - bloqueadores dos canais de cálcio (bepridil, verapamilo, diltiazem)
  - inibidores da colinesterase (rivastigmina, fisostigmina);
- medicamentos para controlar o equilíbrio de eletrólitos (potássio, magnésio) no seu corpo.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar qualquer medicamento.

- Não deve utilizar Signifor durante a gravidez, a menos que tal seja inequivocamente necessário. Se estiver grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- Se está a amamentar fale com o seu médico para aconselhamento antes de tomar este medicamento, uma vez que se desconhece se Signifor está presente no leite materno.
- Se é uma mulher sexualmente ativa, deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento. Pergunte ao seu médico sobre a necessidade de contraceção antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Signifor pode ter um efeito reduzido na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, porque alguns dos efeitos secundários que pode sentir enquanto utiliza Signifor, tais como dor de cabeça, tonturas ou cansaço, podem reduzir a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas com segurança.

### **Informação importante sobre alguns componentes de Signifor**

Signifor contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar Signifor**

Este medicamento ser-lhe-á administrado por um profissional de saúde treinado.

### **Que quantidade de Signifor utilizar**

#### Acromegalia

A dose inicial recomendada de Signifor na acromegalia é de 40 mg, a cada 4 semanas. Após o início do seu tratamento, o seu médico pode reavaliar a sua dose. Isto pode envolver a medição dos níveis sanguíneos de hormona de crescimento ou outras hormonas. Dependendo dos resultados e de como se sente, a dose de Signifor administrada em cada injeção pode necessitar de ser diminuída ou aumentada. A dose não deve exceder 60 mg. Se tiver doença de fígado antes de iniciar o tratamento com Signifor para acromegalia, o seu médico poderá aconselhá-lo a iniciar o tratamento com uma dose de 20 mg.

#### Doença de Cushing

A dose inicial recomendada de Signifor na doença de Cushing é de 10 mg, a cada 4 semanas. Após o início do seu tratamento, o seu médico pode reavaliar a sua dose. Isto pode envolver a medição dos



níveis sanguíneos e urinários de cortisol. Dependendo dos resultados e de como se sente, a dose de Signifor administrada em cada injeção pode necessitar de ser diminuída ou aumentada. A dose não deve exceder 40 mg.

O seu médico avaliará regularmente a sua resposta ao tratamento com Signifor e, em conformidade, definirá a melhor dose para si.

### **Como utilizar Signifor**

O seu médico ou enfermeiro irão injetar-lhe Signifor. Se tiver quaisquer questões, contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Signifor destina-se a administração intramuscular. Isto significa que é injetado através de uma agulha nos seus músculos da nádega.

### **Por quanto tempo utilizar Signifor**

Este é um tratamento de longa duração, possivelmente durante anos. O seu médico irá monitorizar regularmente a sua condição para verificar que o tratamento está a ter o efeito desejado. O seu tratamento com Signifor deve continuar durante o tempo que o seu médico lhe disser que é necessário.

### **Se parar de utilizar Signifor**

Se interromper o seu tratamento com Signifor, os seus sintomas podem voltar. Portanto, não suspenda o tratamento com Signifor exceto se o seu médico lhe disser para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Alguns efeitos secundários podem ser graves. Fale imediatamente com o seu médico se sentir algum dos seguintes:**

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Níveis elevados de açúcar no sangue. Pode sentir uma sede excessiva, aumento do volume de urina, aumento do apetite com perda de peso, cansaço, náuseas, vômitos, dor abdominal.
- Pedras na vesícula ou complicações associadas. Pode sentir febre, arrepios, amarelecimento da pele/olhos, dor súbita nas costas ou dor no lado direito da sua barriga.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Níveis baixos de cortisol. Pode sentir fraqueza extrema, cansaço, perda de peso, náuseas, vômitos e pressão arterial baixa.
- Batimentos cardíacos lentos.
- Prolongamento do intervalo QT (pode ser verificado como um sinal elétrico anormal em exames ao seu coração).
- Problemas com fluxo biliar (colestase). Pode verificar amarelecimento da pele, urina escura, fezes claras e comichão.
- Inflamação da vesícula biliar (colecistite).

### **Outros efeitos secundários de Signifor podem incluir:**

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Diarreia
- Náuseas
- Dor abdominal

- Fadiga

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Cansaço, fadiga, palidez (sinais de baixos níveis de glóbulos vermelhos no sangue)
- Perda de apetite
- Dor de cabeça
- Flatulência (acumulação de gases)
- Vômitos
- Tonturas
- Dor, desconforto, prurido e inchaço no local da injeção
- Resultados anormais nos testes de função do fígado
- Resultados anormais dos testes sanguíneos (sinal de níveis sanguíneos elevados de creatina fosfoquinase, hemoglobina glicosilada, lipase)
- Perda de cabelo

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Alteração dos resultados nos testes sanguíneos de função pancreática (amilase)
- Tempos de coagulação sanguínea anormais

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Aumento dos níveis de corpos cetônicos (um grupo de substâncias produzidas no fígado) na sua urina ou sangue (cetoacidose diabética) como uma complicação do aumento do seu nível de açúcar no sangue. Pode sentir um hálito com cheiro frutado, dificuldade em respirar e confusão.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Signifor**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na cartonagem, frasco para injetáveis e seringa pré-cheia após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2-8°C). Não congelar.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Signifor**

- A substância ativa é o pasireotido.  
Signifor 10 mg: cada frasco para injetáveis contém 10 mg de pasireotido (na forma de pamoato de pasireotido)  
Signifor 20 mg: cada frasco para injetáveis contém 20 mg de pasireotido (na forma de pamoato de pasireotido)  
Signifor 30 mg: cada frasco para injetáveis contém 30 mg de pasireotido (na forma de pamoato de pasireotido)  
Signifor 40 mg: cada frasco para injetáveis contém 40 mg de pasireotido (na forma de pamoato de pasireotido)  
Signifor 60 mg: cada frasco para injetáveis contém 60 mg de pasireotido (na forma de pamoato

- de pasireotido)
- Os outros componentes são:
  - No pó: poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50-60:40-50), poli(D,L-lactido-co-glicolido) (50:50)
  - No veículo: croscarmelose sódica, manitol, poloxâmero 188, água para injetáveis

### **Qual o aspeto de Signifor e conteúdo da embalagem**

O pó de Signifor é um pó ligeiramente amarelado a amarelado num frasco para injetáveis. O veículo é uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarela ou ligeiramente castanha numa seringa pré-cheia.

Signifor 10 mg está disponível em embalagens unitárias contendo um frasco para injetáveis de pó com 10 mg de pasireotido e uma seringa pré-cheia com 2 ml de veículo.

Signifor 20 mg está disponível em embalagens unitárias contendo um frasco para injetáveis de pó com 20 mg de pasireotido e uma seringa pré-cheia com 2 ml de veículo.

Signifor 30 mg está disponível em embalagens unitárias contendo um frasco para injetáveis de pó com 30 mg de pasireotido e uma seringa pré-cheia com 2 ml de veículo.

Signifor 40 mg está disponível em embalagens unitárias contendo um frasco para injetáveis de pó com 40 mg de pasireotido e uma seringa pré-cheia com 2 ml de veículo.

Signifor 60 mg está disponível em embalagens unitárias contendo um frasco para injetáveis de pó com 60 mg de pasireotido e uma seringa pré-cheia com 2 ml de veículo.

Cada embalagem unitária contém o frasco para injetáveis e a seringa pré-cheia num tabuleiro blister selado com um adaptador de frasco e uma agulha de segurança para a injeção.

Signifor 40 mg e Signifor 60 mg estão também disponíveis em embalagens múltiplas contendo 3 embalagens intermédias.

Podem não estar comercializadas todas as dosagens ou tamanhos de embalagem no seu país.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

### **Fabricante**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
France

Recordati Rare Diseases  
Eco River Parc  
30 rue des Peupliers  
92000 Nanterre  
France

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

**България**

Recordati Rare Diseases  
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58  
Франция

**Česká republika**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francie

**Danmark**

Recordati AB.  
Tlf: + 46 8 545 80 230  
Sverige

**Deutschland**

Recordati Rare Diseases Germany GmbH  
Tel: +49 731 140 554 0

**Eesti**

Recordati AB.  
Tel: + 46 8 545 80 230  
Rootsi

**Ελλάδα**

Recordati Hellas  
Τηλ: +30 210 6773822

**España**

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.  
Tel: + 34 91 659 28 90

**France**

Recordati Rare Diseases  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

**Hrvatska**

Recordati Rare Diseases  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francuska

**Lietuva**

Recordati AB.  
Tel: + 46 8 545 80 230  
Švedija

**Luxembourg/Luxemburg**

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36  
Belgique/Belgien

**Magyarország**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Franciaország

**Malta**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 1 47 73 64 58  
Franza

**Nederland**

Recordati  
Tel: +32 2 46101 36  
België

**Norge**

Recordati AB.  
Tlf: + 46 8 545 80 230  
Sverige

**Österreich**

Recordati Rare Diseases Germany GmbH  
Tel: +49 731 140 554 0  
Deutschland

**Polska**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francja

**Portugal**

Jaba Recordati S.A.  
Tel: +351 21 432 95 00

**România**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Franța

**Ireland**

Recordati Rare Diseases  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58  
France

**Ísland**

Recordati AB.  
Sími: + 46 8 545 80 230  
Svíþjóð

**Italia**

Recordati Rare Diseases Italy Srl  
Tel: +39 02 487 87 173

**Κύπρος**

Recordati Rare Diseases  
Τηλ : +33 1 47 73 64 58  
Γαλλία

**Latvija**

Recordati AB.  
Tel: + 46 8 545 80 230  
Zviedrija

**Slovenija**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francija

**Slovenská republika**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francúzsko

**Suomi/Finland**

Recordati AB.  
Puh/Tel : +46 8 545 80 230  
Sverige

**Sverige**

Recordati AB.  
Tel : +46 8 545 80 230

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Recordati Rare Diseases UK Ltd.  
Tel: +44 (0)1491 414333

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

## INSTRUÇÕES PARA A UTILIZAÇÃO DE SIGNIFOR PÓ E VEÍCULO PARA SUSPENSÃO INJETÁVEL

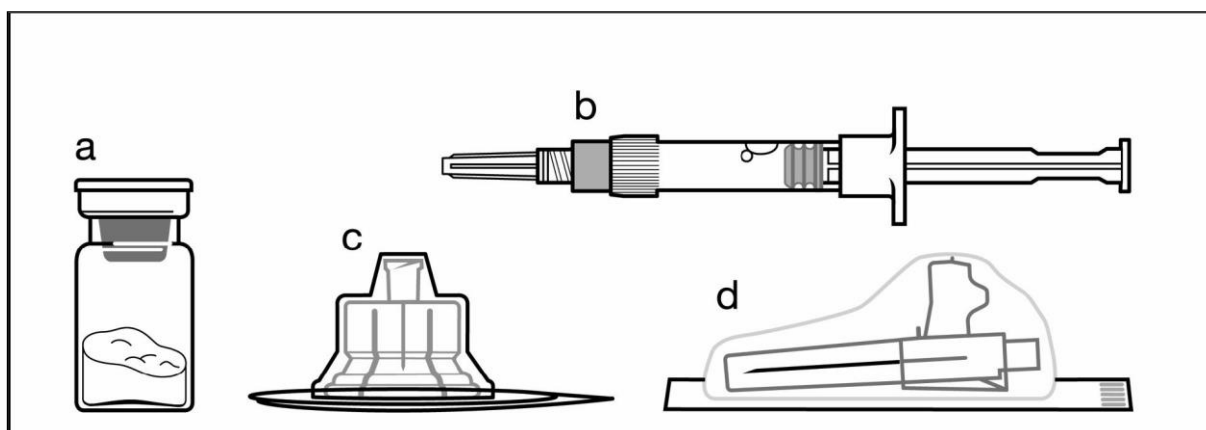
APENAS PARA INJEÇÃO INTRAMUSCULAR PROFUNDA.

### ATENÇÃO:

Existem dois passos críticos na reconstituição de Signifor. **Não seguir esses passos pode resultar em falha em administrar a injeção apropriadamente.**

- **O kit de injeção deve atingir a temperatura ambiente.** Retire o kit de injeção do frigorífico e deixe-o à temperatura ambiente por um período mínimo de 30 minutos antes da reconstituição, mas não excedendo 24 horas.
- Após adicionar o solvente, **agite o frasco para injetáveis moderadamente, no mínimo, durante 30 segundos até que se forme uma suspensão homogénea.**

Incluído no kit de injeção:



- a Um frasco para injetáveis contendo o pó
- b Uma seringa pré-cheia contendo o veículo
- c Um adaptador de frasco para a reconstituição do medicamento
- d Uma agulha de segurança para injeção (20G x 1,5")

Siga cuidadosamente as instruções abaixo para assegurar a reconstituição adequada de Signifor pó e veículo para suspensão injetável antes da injeção intramuscular profunda.

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

Signifor apenas deve ser administrado por um profissional de saúde treinado.

**Passo 1**

Retire o kit de injeção de Signifor do local de armazenamento refrigerado.

**ATENÇÃO: É essencial iniciar o processo de reconstituição apenas após o kit de injeção atingir a temperatura ambiente. Deixe o kit à temperatura ambiente, no mínimo durante 30 minutos, antes da reconstituição, mas não exceda 24 horas.**

Nota: Se não for usado em 24 horas, o kit de injeção pode voltar ao frigorífico.

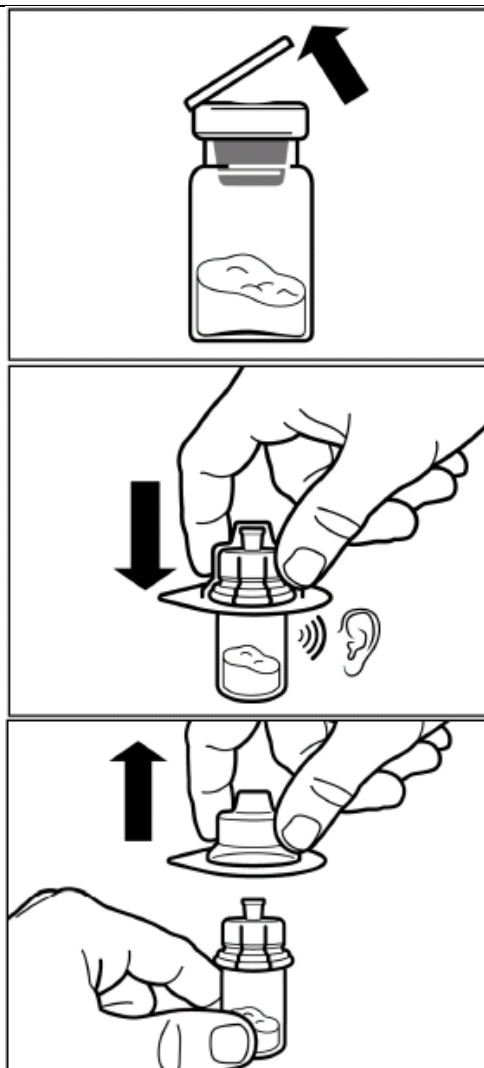
**Passo 2**

Retire a tampa de plástico do frasco para injetáveis e limpe a rolha de borracha do frasco com álcool.

Retire a película da embalagem do adaptador de frasco, mas NÃO retire o adaptador de frasco da sua embalagem.

Segurando a embalagem do adaptador de frasco, posicione o adaptador de frasco no topo do frasco para injetáveis e empurre-o completamente para baixo até que fique em posição, confirmado por um “click”.

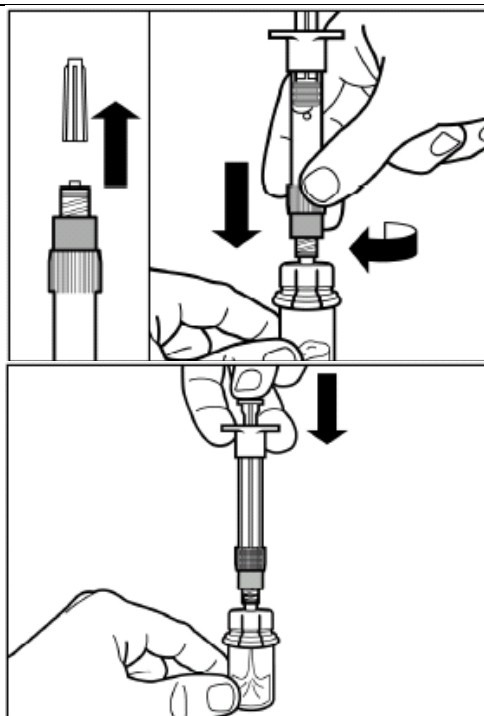
Retire a embalagem do adaptador de frasco puxando-a para cima, conforme mostrado na figura.



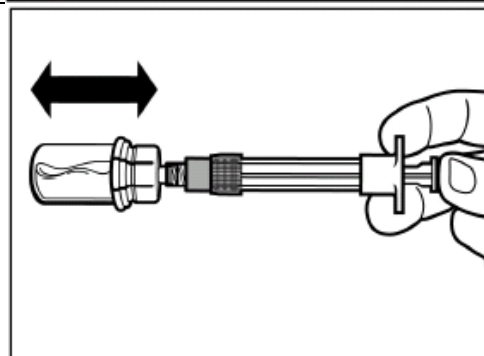
**Passo 3**

Retire a tampa da seringa pré-cheia com o veículo e **enrosque** a seringa no adaptador de frasco.

Lentamente, empurre o êmbolo para baixo até ao final, para transferir todo o veículo para o frasco para injetáveis.

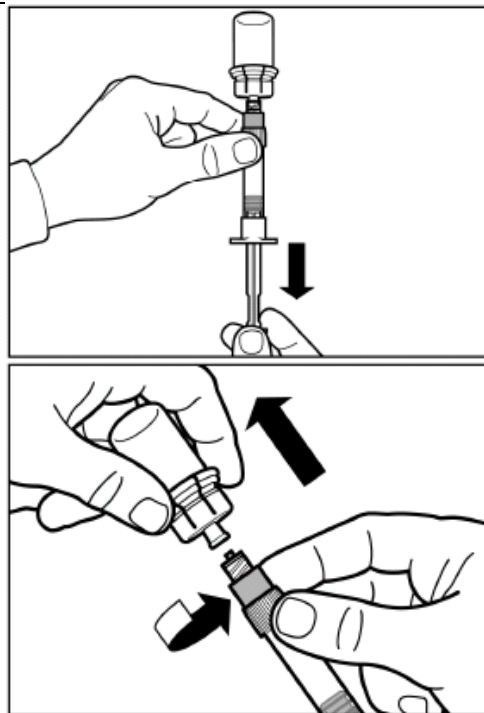
**Passo 4**

**ATENÇÃO:** Mantenha o êmbolo pressionado e agite o frasco **moderadamente, no mínimo durante 30 segundos**, para que o pó fique completamente em suspensão. **Repita a agitação moderada durante mais 30 segundos se o pó não estiver completamente em suspensão.**

**Passo 5**

Vire a seringa e o frasco para baixo e, **lentamente**, puxe o êmbolo para trás e aspire a totalidade do conteúdo do frasco para a seringa.

Desenrosque a seringa do adaptador de frasco.

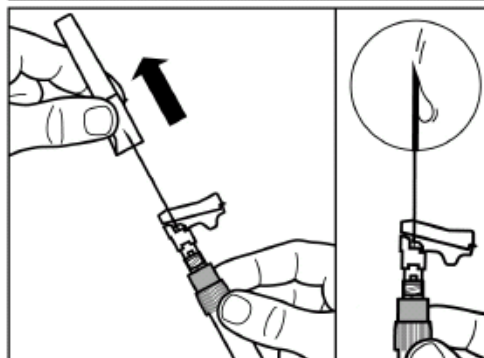
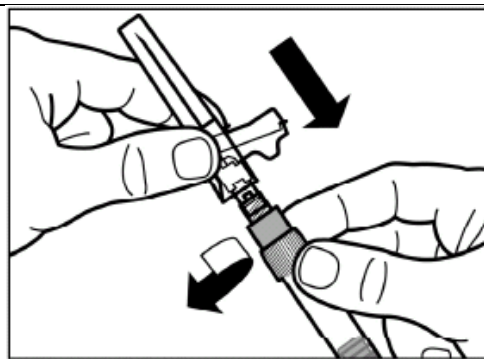




**Passo 6**

Enrosque a agulha de segurança para injeção na seringa.

Retire a tampa protetora da agulha puxando-a. Para evitar sedimentação, pode agitar ligeiramente a seringa para manter uma suspensão uniforme. Gentilmente, bata na seringa para remover quaisquer bolhas visíveis e expeli-las da seringa. O Signifor reconstituído está agora pronto para administração **imediate**.

**Passo 7**

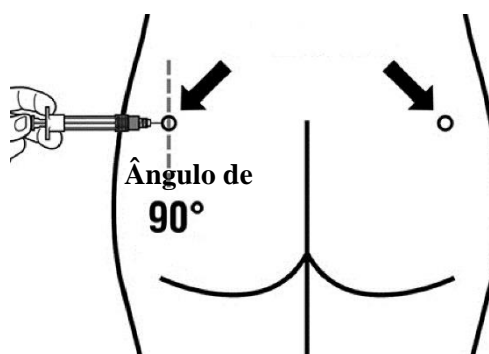
Signifor apenas deve ser administrado por injeção intramuscular profunda.

Prepare o local de injeção com uma compressa com álcool.

Insira a agulha completamente no glúteo direito ou esquerdo, fazendo um ângulo de 90° com a pele.

Lentamente, puxe o êmbolo para trás para verificar que nenhum vaso sanguíneo foi perfurado (reposicione se um vaso sanguíneo tiver sido perfurado).

Lentamente, pressione o êmbolo até que a seringa esteja vazia. Retire a agulha do local de injeção e ative a guarda de segurança (conforme mostrado no Passo 8).



Locais de injeção

**Passo 8**

Ative a guarda de segurança sobre a agulha, através de um dos seguintes métodos mostrados:

- Pressione a secção articulada da guarda de segurança para baixo, sobre uma superfície dura (figura A),
- ou empurre a parte articulada para a frente com o seu dedo (figura B).

Um “click” audível confirma a ativação adequada.

Elimine a seringa imediatamente num contentor para objetos cortantes.

