



Modelo de Texto de Bula para Profissionais de Saúde



Somatuline[®] Autogel[®]

acetato de lanreotida

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA.

Solução injetável de liberação prolongada em seringa preenchida, pronta para o uso, contendo 60 mg, 90 mg ou 120 mg de acetato de lanreotida.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE
(Versão Comercial)



Somatuline[®] Autogel[®]

acetato de lanreotida

USO EXCLUSIVO SOB PRESCRIÇÃO.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Solução injetável de liberação prolongada em seringa preenchida, pronta para o uso, contendo 60 mg, 90 mg ou 120 mg de acetato de lanreotida, expresso como lanreotida.

Cada embalagem contém 1 seringa preenchida com 0,5 mL e sistema automático de segurança, incluindo agulha em aço inoxidável, e acondicionada em invólucro laminado.

VIA SUBCUTÂNEA PROFUNDA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de Somatuline[®] Autogel[®] 60 mg contém:

acetato de lanreotida, expresso como lanreotida 60 mg* (equivalente a 77,9 mg de acetato de lanreotida)

Excipientes: água para injetáveis e ácido acético (para ajuste de pH)

Cada seringa preenchida de Somatuline[®] Autogel[®] 90 mg contém:

acetato de lanreotida, expresso como lanreotida 90 mg* (equivalente a 113,6 mg de acetato de lanreotida)

Excipientes: água para injetáveis e ácido acético (para ajuste de pH)

Cada seringa preenchida de Somatuline[®] Autogel[®] 120 mg contém:

acetato de lanreotida, expresso como lanreotida 120 mg* (equivalente a 149,4 mg de acetato de lanreotida)

Excipientes: água para injetáveis e ácido acético (para ajuste de pH)

*Cada seringa preenchida de Somatuline[®] Autogel[®] contém solução supersaturada de acetato de lanreotida, que corresponde a 0,246 mg de lanreotida base / mg de solução, garantindo administração de dose de 60 mg, 90 mg e 120 mg de lanreotida, respectivamente.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Somatuline® Autogel® é indicado para o tratamento de:

Acromegalia:

- Tratamento de acromegalia em adultos, quando os níveis de Hormônio de Crescimento (GH) e Fator de Crescimento similar à Insulina do tipo I (IGF-1) permanecem anormais após cirurgia e/ou radioterapia, ou para os pacientes em que cirurgia e/ou radioterapia não servem como opção de tratamento.
- Tratamento de sintomas clínicos associados à acromegalia em adultos.

Tumores Neuroendócrinos / Carcinóides:

- Tratamento de sintomas clínicos presentes na síndrome carcinóide associada a tumores neuroendócrinos em adultos.

Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP):

- Tratamento de doença irresssecável, localmente avançada ou metastática, em pacientes adultos, sendo que para esta indicação deverá ser utilizada a apresentação de 120 mg.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Acromegalia:

Acromegalia é uma doença crônica rara (incidência anual de 3-4 casos/milhão, com prevalência de 40-90 casos/milhão), causada por secreção excessiva de Hormônio de Crescimento (GH) por tumor principalmente da hipófise [1, 2, 3]. Níveis plasmáticos elevados de GH causam os sintomas e a patologia da doença, seja diretamente através das ações em tecidos alvo, ou indiretamente através do estímulo à secreção excessiva de Fator de Crescimento similar à Insulina do tipo I (IGF-1), principalmente pelo fígado. O tratamento de escolha é a cirurgia. Porém, a doença permanece ativa em mais de 50% dos pacientes [3], fato determinado pela elevação dos níveis sistêmicos de GH, IGF-1, a persistência de sintomas clínicos [4] e aumento da morbidade e mortalidade [5, 6]. Os análogos da somatostatina reduzem a secreção de GH e IGF-1 em 50 a 70% dos pacientes [7, 8, 9, 10]. Além disso, eles são capazes de aliviar muitos sintomas da doença, melhorar complicações de comorbidades relacionadas [11, 12, 13, 14, 15, 16] e podem reduzir ou estabilizar o tamanho do tumor em um grupo de pacientes [8, 17]. Os principais eventos adversos associados aos análogos de somatostatina são distúrbios gastrointestinais, incluindo cólica abdominal, diarreia e aumento da incidência de cálculos na vesícula biliar. Somatuline® Autogel® (solução supersaturada de acetato de lanreotida) foi desenvolvido para tratamento a longo prazo de pacientes acromegálicos com resposta inadequada à cirurgia e/ou radioterapia, ou para os pacientes para os quais cirurgia e/ou radioterapia não servem como opção de tratamento.

Estudos clínicos prospectivos recentes confirmaram o valor do tratamento de primeira linha com Somatuline® Autogel® em pacientes acromegálicos [18, 19, 20].

A possibilidade de utilizar análogos de somatostatina para tratamento de pacientes não tratados previamente com cirurgia e/ou radioterapia é adicionalmente suportada pela literatura [21, 22], e por consensos de especialistas [23, 24], que recomendam o uso de análogos de somatostatina como terapia de primeira linha

em pacientes acromegálicos selecionados, isto é, sem risco de prejuízo visual pelo tumor (caso de macroadenomas que não afetam o quiasma óptico), pacientes que não são indicados para cirurgia (comorbidades pulmonares ou cardíacas graves, elevado risco cirúrgico ou anestésico), pacientes que recusam cirurgia, pacientes com tumor cujo controle por cirurgia seja improvável (invasão lateral do seio cavernoso), e pacientes que requerem preservação da função hipofisária (especialmente fertilidade).

Tumores Neuroendócrinos / Carcinoides e Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP):

Tumores neuroendócrinos são neoplasias raras, de comportamento amplamente variável e que podem apresentar crescimento lento, com incidência anual estimada em 1-3 casos/100.000 [25]. Tais tumores são originados de células neuroendócrinas, usualmente localizados no trato gastrointestinal (90%) e pâncreas, mas também podem ser encontrados nos brônquios pulmonares e em outras partes do corpo. Estes tumores podem ou não secretar uma variedade de hormônios que podem resultar em sintomas conhecidos como síndrome carcinoide. A liberação de substâncias vasoativas como serotonina, 5-HT e histamina na corrente sanguínea é considerada a causa de diarreia, rubor facial ou *flush*, broncoconstrição, e eventualmente doença cardíaca valvar, associadas à síndrome. Cerca de 80 a 90% destas neoplasias malignas expressam receptores de somatostatina na superfície celular, aos quais a lanreotida se liga com elevada afinidade. A lanreotida inibe as vias intracelulares de transmissão de sinal mediada por receptores de somatostatina, causando a redução dos níveis de hormônio circulantes e da secreção de aminas biogênicas, fatores que podem melhorar os sintomas associados ao tumor e estabilizar o crescimento do tumor [26]. O tratamento com lanreotida reduz os sintomas (*flush* e diarreia) e níveis séricos de marcadores bioquímicos (5-HIAA (ácido 5- hidroxindolacético) e Cromogranina A), associados aos tumores neuroendócrinos / carcinoides [26].

Adicionalmente ao perfil favorável de lanreotida no controle dos sintomas dos tumores neuroendócrinos / carcinoides, lanreotida demonstrou atividade anti-proliferativa em pacientes com Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) metastáticos, sendo associado com o aumento da sobrevida livre de progressão (SLP) de forma significativa. [27]

As referências bibliográficas estão relacionadas no final dessa bula.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Grupo farmacoterapêutico: Hormônios hipofisários, hipotalâmicos e análogos; Somatostatina e análogos.

Código ATC: H01C B03.

Mecanismo de ação

A lanreotida é um octapeptídeo análogo da somatostatina endógena. Como a somatostatina, a lanreotida inibe diversas funções endócrinas, neuroendócrinas, exócrinas e parácrinas. A lanreotida apresenta elevada afinidade pelos receptores de somatostatina humana (SSTR) 2, e 5, e afinidade reduzida pelos receptores de somatostatina humana (SSTR) 1, 3 e 4. A atividade nos receptores de somatostatina humana 2 e 5 consiste no mecanismo primário de inibição de GH conhecido.

Em adição, a seletividade pela inibição da secreção de GH, comparada à inibição da secreção de insulina, torna a lanreotida adequada para o tratamento da acromegalia. Ao mesmo tempo, sua elevada especificidade e afinidade aos receptores SSTR torna a lanreotida Autogel® valioso recurso terapêutico em doenças neoplásicas que apresentam expressão e são mediadas por tais receptores, tais como os tumores neuroendócrinos / carcinoides.

Através da inibição de síntese de hormônio tireoestimulante (TSH), a lanreotida também normaliza a função tireoidiana em pacientes com adenomas secretores de TSH.

A ação inibitória da lanreotida na secreção exócrina intestinal, hormônios digestivos e mecanismos de

proliferação celular é particularmente interessante para a sua aplicação no tratamento de sintomas de tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal, especialmente os carcinoides.

A lanreotida, assim como a somatostatina, apresenta ação antissecretória exócrina geral. Esta ação se deve à inibição da via metabólica intracelular do AMP cíclico mediada pela proteína G [28] através da ação dos receptores celulares para somatostatina. Deste modo inibe a secreção de serotonina em tumores neuroendócrinos funcionantes, e por consequência reduz os níveis urinários do metabólito da serotonina 5-HIAA na maioria dos pacientes com GEP-NET, e também reduz os níveis plasmáticos de cromogranina A (um peptídeo precursor de diversos hormônios e de outras secreções encontradas em tumores neuroendócrinos entre outros [29]). Inibe também a secreção basal de motilina, peptídeo gástrico inibitório e polipeptídeo pancreático, porém não apresenta efeito significativo sob a secreção de secretina no período de jejum ou da gastrina.

A lanreotida inibe o aumento do fluxo sanguíneo na artéria mesentérica e no sistema porta, induzido pela ingestão de alimentos. Também reduz significativamente a secreção jejunal de água, sódio, potássio e cloro, estimulada pela prostaglandina E1. A lanreotida também reduz níveis de prolactina em pacientes acromegálicos tratados a longo prazo.

A lanreotida, assim como a somatostatina, possui uma atividade antitumoral que é mediada através de mecanismos diretos e indiretos. Os mecanismos diretos envolvem a ativação de receptores de somatostatina em células tumorais que modulam as vias de transdução de sinalização intracelulares. Vários estudos “in vitro” utilizando linhas celulares transfectadas com os receptores de somatostatina indicam que todos os subtipos de receptores da somatostatina (sst1-5) podem mediar a inibição da proliferação celular, ao passo que os subtipos de receptores específicos (sst2,3) podem mediar a apoptose. Estas ações parecem ser principalmente reguladas pela via de sinalização da MAP-quinase e da ativação de fosfatases da fosfotirosina. Os mecanismos antiproliferativos indiretos incluem a inibição de fatores de crescimento mitogênicos, como o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), bem como a inibição da angiogênese do tumor através da interação com os receptores de somatostatina em células endoteliais e em monócitos [30].

Um estudo de fase III, de 96 semanas, duração fixa, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de Somatuline® Autogel® foi realizado em pacientes com tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos para avaliar o efeito antiproliferativo da lanreotida.

Os pacientes tinham doença irresssecável metastática e/ou localmente avançada com tumores bem ou moderadamente diferenciados confirmados histologicamente, localizados primariamente no pâncreas, intestino médio, intestino grosso ou de localização primária desconhecida. Os tumores eram não-funcionantes, e, portanto, os pacientes não tinham sintomas relacionados à secreção de hormônios, exceto por gastrinomas que estivessem adequadamente controlados por meio de inibidores de bomba de prótons por 4 meses ou mais.

A randomização foi estratificada por terapia prévia à entrada e à presença/ausência de progressão na linha de base, tal como avaliado por RECIST 1.0 (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos), durante uma fase de triagem de 3-6 meses.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), medido como o tempo para a progressão da doença por RECIST 1.0 ou morte dentro de 96 semanas após a administração do primeiro tratamento. A determinação da mediana da SLP utilizou avaliação radiológica realizada por um comitê independente e central para revisão das imagens periodicamente realizadas. Os desfechos secundários incluíram a segurança, a sobrevida global, a porcentagem de pacientes vivos e sem progressão de doença nas semanas 48-96 e o efeito sobre os marcadores tumorais.

Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1 para receber Somatuline® Autogel® 120mg (n = 101) ou placebo (n = 103), a cada 28 dias.

A randomização dos pacientes nos grupos foi semelhante em relação aos dados demográficos de sexo e idade (mediana de idade de 62,7 anos, 52,5% do sexo masculino). Além disso, 96% dos pacientes eram brancos, 69% dos pacientes tiveram um tumor de Grau 1 e 30% tinham Grau 2; 50,5% dos pacientes tinham Ki 67 $\leq$ 2% e 29% tiveram um Ki67 entre 2 e 10% (as informações sobre Ki67 não estavam disponíveis em 20% dos pacientes); 52,5% dos pacientes tinham carga de tumor hepático $\leq$ 10%, 14,5% tinham carga de tumor hepático > 10 e $\leq$ 25% e 33% tinham carga de tumor hepático $> 25\%$.

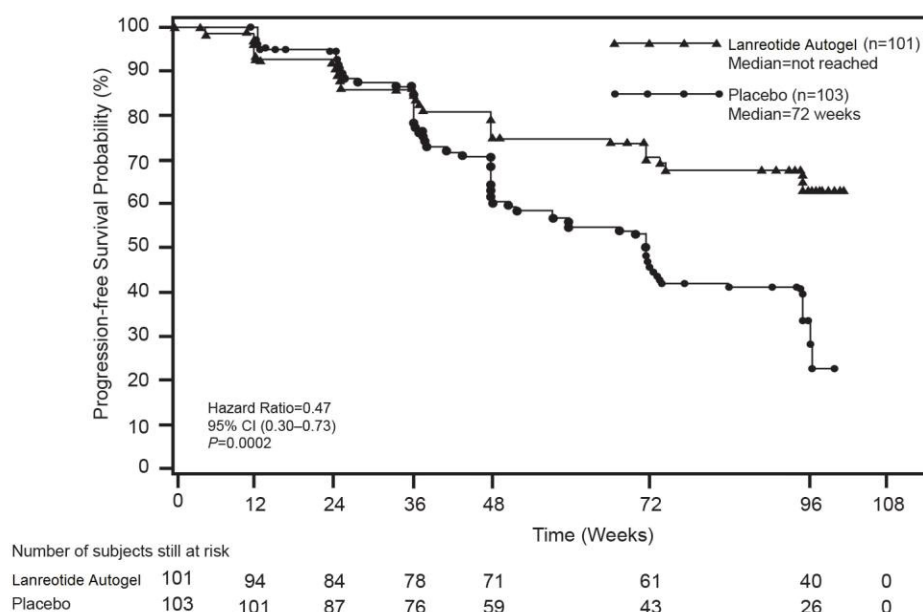
O tratamento cruzado de placebo para Somatuline® Autogel®, na fase aberta de extensão do estudo, ocorreu em 45,6% (47/103) dos pacientes.

O tratamento mensal com Somatuline® Autogel® demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na SLP, resultando em uma redução de 53% no risco de progressão ou óbito, quando comparado com o grupo placebo ($p = 0,0002$). A mediana da SLP para os pacientes tratados com Somatuline® Autogel® superou 96 semanas, enquanto a mediana da SLP do grupo placebo foi de 72 semanas, como demonstrado na Tabela 1 e Figura 1.

Tabela 1. Resultados de eficácia no estudo de fase III

Mediana da Sobrevida Livre de Progressão (SLP) - (semanas)		Risco Relativo (95% IC)	Redução no risco de progressão ou morte	Valor p
Somatuline® Autogel® (n=101)	Placebo (n=103)			
	72 semanas	0.470		

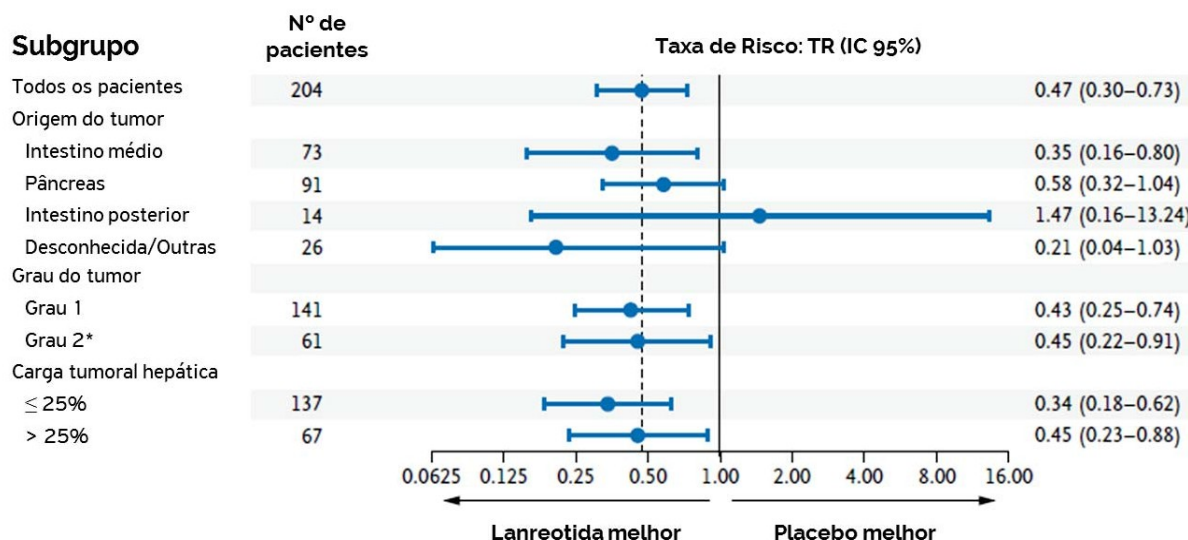
Figura 1. Curva Kaplan-Meier de Progressão da sobrevida



Com base nas curvas de Kaplan-Meier (KM) estima-se que à época da última avaliação realizada, 78% dos indivíduos tratados com placebo apresentaram progressão da doença ou tinham evoluído para óbito em comparação com 38% dos indivíduos tratados com Somatuline® Autogel®.

O efeito benéfico de lanreotida na redução do risco de progressão ou óbito foi consistente, independentemente da localização do tumor primário, da carga tumoral hepática, da quimioterapia prévia, do valor basal do Ki67, do grau do tumor ou de outras características pré-determinadas, como mostrado na Figura 2.

Figura 2. Resultado da Análise de Riscos Proporcional das Covariáveis na SLP no modelo de Cox



Observação: Todas as razões de risco são riscos relativos para Somatuline® Autogel® versus placebo. Os resultados para covariáveis são obtidos de modelos separados de Cox nos períodos de tratamento, progressão basal, terapia anterior à entrada no estudo e o tempo desde o diagnóstico.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Os parâmetros farmacocinéticos intrínsecos da lanreotida, após administração intravenosa em voluntários sadios, indicam limitada distribuição intravascular, com volume de distribuição no estado estacionário de 16,1 L. A depuração total determinada foi de 23,7 L/h, a meia-vida terminal de 1,14 horas e o tempo médio de permanência no organismo de 0,68 horas.

Em estudos para avaliação da excreção, menos de 5% da lanreotida administrada foi excretada na urina, e menos de 0,5% foi recuperada inalterada nas fezes, indicando alguma excreção biliar.

Após administração subcutânea profunda de Somatuline® Autogel® 60 mg, 90 mg e 120 mg em voluntários saudáveis, as concentrações de lanreotida atingiram concentrações séricas máximas médias de 4,25 / 8,39 / 6,79 ng/mL, respectivamente. Tais valores de $C_{máx}$ foram atingidos durante o primeiro dia após a administração, em 8 / 12 / 7 horas (valores médios). A partir do pico de concentrações séricas máximas, as concentrações séricas de lanreotida diminuíram de acordo com cinética de primeira ordem, com meia-vida de eliminação terminal de 23,3 / 27,4 / 30,1 dias, respectivamente. Quatro semanas após a administração de lanreotida, os níveis séricos médios eram 0,9 / 1,11 / 1,69 ng/mL, respectivamente. A biodisponibilidade absoluta determinada foi 73,4 / 69,0 / 78,4%.

Após a administração subcutânea profunda de Somatuline® Autogel® 60 mg, 90 mg e 120 mg em pacientes acromegálicos, as concentrações de lanreotida atingiram concentrações séricas máximas médias de 1,6 / 3,5 / 3,1 ng/mL, respectivamente. Tais valores de $C_{máx}$ foram atingidos durante o primeiro dia após a administração, em 6 / 6 / 24 horas. A partir do pico de concentrações séricas máximas, as concentrações séricas de lanreotida diminuíram de acordo com cinética de primeira ordem, e quatro semanas após administração de lanreotida, os níveis séricos médios eram 0,7 / 1,0 / 1,4 ng/mL, respectivamente.

As concentrações séricas de estado estacionário foram alcançadas, em média, após 4 injeções, administradas a cada 4 semanas. Após administrações repetidas da mesma posologia a cada 4 semanas, os valores médios de $C_{máx}$ no estado estacionário determinados foram 3,8 / 5,7 / 7,7 ng/mL, para lanreotida Autogel® 60 mg, 90 mg e 120 mg, respectivamente, sendo as médias de valores de $C_{mín}$ obtidos de 1,8 / 2,5 / 3,8 ng/mL. O índice de variação pico-vale foi moderado, variando de 81 a 108%.

Foram observados perfis de liberação farmacocinética linear após administração subcutânea profunda de Somatuline® Autogel® 60 mg, 90 mg e 120 mg em pacientes acromegálicos.

Em uma análise farmacocinética populacional em 290 pacientes com Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) que receberam Somatuline® Autogel® 120 mg, a liberação inicial rápida foi vista com valores médios de $C_{\text{máx}}$ de $7,49 \pm 7,58$ ng / mL alcançado no primeiro dia após uma única injeção. As concentrações no estado estacionário foram alcançadas após 4 a 5 injeções de Somatuline® Autogel® 120 mg a cada 28 dias e foram sustentados até a última avaliação (até 96 semanas após a primeira injeção). No estado estacionário os valores médios de C_{max} foi de $13,9 \pm 7,44$ ng / mL e os níveis séricos médios foram $6,56 \pm 1,99$ ng / mL. A meia-vida terminal média aparente foi de $49,8 \pm 28,0$ dias.

Insuficiência renal ou hepática: Pacientes com insuficiência renal grave mostram decréscimo de 50% da depuração sérica total de lanreotida, com consequente aumento da meia-vida e área sobre a curva (AUC). Em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave foi observada redução na depuração de cerca de 30%. O volume de distribuição e o tempo médio de permanência no organismo aumentaram em pacientes com todos os níveis de insuficiência hepática.

Nenhum efeito na depuração da lanreotida foi observado em uma análise farmacocinética populacional dos pacientes com Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP), incluindo 165 com insuficiência renal leve a moderada (106 e 59, respectivamente) tratados com Somatuline® Autogel®. Pacientes com Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) com insuficiência renal grave não foram estudados.

Nenhum paciente com Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) com insuficiência hepática (pela avaliação de Child-Pugh) foi avaliado.

Não é necessário alterar a dose inicial em pacientes com insuficiência renal ou hepática, já que é esperado que a concentração sérica de lanreotida nessas populações esteja dentro dos limites de concentração sérica tolerada, com o mesmo perfil de segurança apresentado pelos indivíduos saudáveis.

Pacientes idosos: Pacientes idosos mostram aumento na meia-vida e tempo médio de permanência no organismo, quando comparados com indivíduos jovens e saudáveis. Porém não é necessário alterar a dose inicial em pacientes idosos, já que é esperado que a concentração sérica de lanreotida nessa população esteja dentro dos limites de concentração sérica tolerada com o mesmo perfil de segurança apresentado pelos indivíduos jovens e saudáveis.

Numa análise farmacocinética populacional de pacientes com Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP), incluindo 122 pacientes com idades entre 65 e 85 anos, nenhum efeito da idade na depuração e no volume de distribuição de lanreotida foi observado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Somatuline® Autogel® não deve ser prescrito para pacientes com hipersensibilidade à substância ativa, somatostatina ou peptídeos relacionados, assim como com qualquer outro componente da formulação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A lanreotida pode reduzir a motilidade da vesícula biliar e levar à formação de cálculo biliar. Sendo assim, os pacientes devem ser monitorados periodicamente. Houve relatos pós-comercialização de cálculos biliares, resultando em complicações, incluindo colecistite, colangite e pancreatite, exigindo colecistectomia em

pacientes que usam acetato de lanreotida. Se houver suspeita de complicações da coledolitíase, interrompa o uso do medicamento e trate adequadamente.

Estudos farmacológicos em animais e humanos mostraram que a lanreotida, assim como a somatostatina e outros análogos desta, inibe a secreção de insulina e glucagon. Sendo assim, pacientes tratados com lanreotida podem apresentar hipoglicemia ou hiperglicemia. A glicemia deve ser monitorada quando o tratamento com lanreotida é iniciado e no caso de alteração de posologia, qualquer tratamento antidiabético deve ser ajustado conforme a necessidade.

Ligeiros decréscimos da função tireoidiana foram observados durante o tratamento com lanreotida em pacientes acromegálicos, apesar de casos de hipotireoidismo clínico serem raros. Testes para avaliação da função tireoidiana são recomendados de acordo com o critério médico.

Em pacientes sem problemas cardíacos subjacentes, a lanreotida pode causar diminuição da frequência cardíaca, sem necessariamente ultrapassar o limite de bradicardia. Em pacientes com doenças cardíacas prévias ao tratamento com lanreotida, a bradicardia sinusal pode ocorrer. Recomenda-se cuidado ao iniciar tratamento com lanreotida em pacientes com bradicardia.

Insuficiência Pancreática Exócrina (IPE) tem sido observada em alguns pacientes durante o tratamento com lanreotida para tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos. Sintomas de IPE podem incluir esteatorreia, fezes amolecidas, inchaço abdominal e perda de peso. A triagem e o tratamento adequado para IPE de acordo com as diretrizes clínicas devem ser considerados em pacientes sintomáticos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas: enquanto o efeito sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas não foi estabelecido para Somatuline[®] Autogel[®], tontura foi relatada para a apresentação de curta duração do Somatuline. Caso o paciente apresente qualquer suspeita, não é recomendado que dirija ou utilize máquinas.

Fertilidade, Gravidez e lactação:

Categoria de risco na gravidez C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Dados Não-Clínicos:

Redução da fertilidade foi observada em ratos fêmea devido à inibição da secreção de GH em doses superiores às alcançadas em humanos em doses terapêuticas.

Dados Clínicos:

Existe uma quantidade limitada de dados (menos de 300 resultados de gravidez) relativos à utilização de acetato de lanreotida em mulheres grávidas. Os estudos realizados em animais demonstraram toxicidade reprodutiva, mas não há evidências de efeitos teratogênicos. O risco potencial para os seres humanos é desconhecido.

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de acetato de lanreotida durante a gravidez.

Não se sabe se o acetato de lanreotida é excretado no leite humano. O risco para recém-nascidos e crianças não pode ser excluído. Não se deve utilizar acetato de lanreotida durante amamentação.

Dados Pré-Clínicos de Segurança:

Os efeitos em estudos não clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente

superiores à exposição humana máxima, indicando pouca relevância para o uso clínico.

Em estudos de carcinogenicidade realizados em ratos e camundongos, não foram observadas alterações neoplásicas sistêmicas em níveis de fármaco superiores aos alcançados em humanos em doses terapêuticas. Foi observada uma incidência aumentada de tumores subcutâneos nos locais de injeção, provavelmente devido ao aumento da frequência de doses nos animais (diariamente, em comparação com a dosagem mensal em humanos) e, portanto, pode não ser clinicamente relevante.

Durante testes padrão *in vitro* e *in vivo*, a lanreotida não mostrou nenhum potencial genotóxico. A lanreotida não foi teratogênica em ratos e coelhos. Toxicidade embrionária/fetal foi observada em ratos (aumento da perda pré-implantação) e em coelhos (aumento da perda pós-implantação).

Estudos reprodutivos em ratas grávidas que receberam 30 mg/kg por injeção subcutânea a cada 2 semanas (cinco vezes a dose humana, com base em comparações de área de superfície corporal) resultaram em diminuição da sobrevivência embrionária/fetal. Estudos em coelhas grávidas que receberam injeções subcutâneas de 0,45 mg/kg/dia (duas vezes a exposição terapêutica humana na dose máxima recomendada de 120 mg, com base em comparações de área de superfície corporal relativa) mostraram diminuição da sobrevivência fetal e aumento de anomalias esqueléticas/tecidos moles fetais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos farmacológicos da lanreotida no sistema gastrointestinal podem causar redução da absorção intestinal de fármacos administrados concomitantemente, incluindo ciclosporina.

A administração concomitante de ciclosporina e lanreotida pode causar decréscimo da biodisponibilidade relativa da ciclosporina, e, portanto, pode ser necessário o ajuste de dose da ciclosporina, a fim de se manter níveis terapêuticos do fármaco.

A interação com fármacos de alta afinidade por proteínas séricas é pouco provável, devido à afinidade moderada da lanreotida por proteínas séricas.

Foram publicados dados limitados indicando que a administração concomitante de análogos de somatostatina e bromocriptina pode causar aumento da disponibilidade de bromocriptina.

A administração concomitante de fármacos indutores de bradicardia (p.ex., bloqueadores beta-adrenérgicos) e lanreotida pode causar efeito adicional na ligeira redução da frequência cardíaca associada à lanreotida. Sendo assim, pode ser necessário ajuste de dose de tais fármacos administrados concomitantemente.

Foram publicados dados limitados indicando que análogos de somatostatina podem reduzir a depuração metabólica de substâncias metabolizadas pelas enzimas do complexo Citocromo P450, fato que pode estar relacionado à supressão do hormônio de crescimento. Como este efeito da lanreotida não pode ser excluído, outros fármacos de baixo índice terapêutico metabolizados principalmente pela CYP3A4 (p.ex., quinidina, terfenadina) devem ser utilizados com cuidado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação: Armazenar entre 2°C e 8°C. Armazenar em geladeira em sua embalagem original para protegê-lo de luz. Não congelar.

Prazo de validade: 36 meses contados a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas: Somatuline® Autogel® é apresentado como seringa de polipropileno, de 0,5 ml, preenchida, pronta para uso, contendo a solução saturada de liberação prolongada, translúcida e de coloração branca a amarelo pálido. O produto é equipado com um sistema de segurança automático com um êmbolo (borracha de bromobutil) e uma agulha (aço inoxidável, 1,2 mm x 20 mm) coberta por uma tampa de plástico.

Cada seringa preenchida pronta para uso é acondicionada em uma bandeja plástica e embalada com um invólucro laminado, dentro de um cartucho de cartolina.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Uma vez retirado do refrigerador, o produto deixado no seu invólucro laminado selado pode ser devolvido ao refrigerador para continuação de armazenamento e posterior utilização, desde que tenha sido armazenado por um período não superior a 72 horas e abaixo de 40°C.

O medicamento deve ser administrado imediatamente após abertura do invólucro laminado. Não utilizar caso o invólucro laminado esteja deteriorado ou aberto.

A injeção do medicamento deve ser realizada de acordo com as instruções descritas nesta bula.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Somatuline® Autogel® é apresentado em três concentrações / doses: 60 mg, 90 mg e 120 mg.

Mantenha o produto em temperatura ambiente por 30 minutos antes da sua administração.

Início do Tratamento:

- **Acromegalia**

A dose inicial recomendada é de 60 mg a 120 mg, administrada a cada 28 dias.

- **Tumores Neuroendócrinos / Carcinoides**

A dose inicial recomendada é de 60 mg a 120 mg, administrada a cada 28 dias.

- **Tratamento de Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos TNE-GEP em pacientes adultos com doença irresssecável, localmente avançada ou metastática:**

A dose recomendada de Somatuline® Autogel® é de uma injeção de 120 mg administrada a cada 28 dias.

Ajuste do Tratamento:

O tratamento deve ser ajustado de acordo com a resposta individual do paciente. A dose deve ser individualizada de acordo com a resposta clínica, avaliada através do monitoramento dos níveis plasmáticos de GH e IGF-1 e dos sintomas clínicos.

- **Acromegalia**

Recomendado:

- Reduzir a dose quando os níveis plasmáticos dos hormônios estão normalizados (GH < 1 ng/mL e IGF-1 normalizado e/ou resolução dos sintomas clínicos).

- Manter a dose quando o nível plasmático de GH estiver entre 2,5 ng/mL e 1 ng/mL.
- Aumentar a dose quando o nível plasmático de GH estiver acima de 2,5 ng/mL.

Pacientes acromegálicos bem controlados com análogos de somatostatina podem ser tratados com Somatuline® Autogel® 120 mg a cada 42 ou 56 dias.

O monitoramento a longo prazo dos sintomas e dos níveis de GH e IGF-1 deve ser realizado rotineiramente em todos os pacientes.

- **Tumores Neuroendócrinos / Carcinoides**

No caso de resposta inadequada ou insuficiente, definida pela presença de sintomas clínicos (flush e fezes amolecidas), a dose deve ser ajustada para 120 mg a cada 28 dias.

No caso de resposta adequada, definida pela ausência de sintomas clínicos (flush e fezes amolecidas), a dose pode ser ajustada.

- **Tratamento de Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) em pacientes adultos com doença irresssecável, localmente avançada ou metastática:**

O tratamento com Somatuline® Autogel® deve ser realizado pelo tempo que for necessário, ou seja, a ser definido pelo médico conforme acompanhamento periódico do paciente, para controle tumoral.

Insuficiência renal/hepática:

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal/hepática, devido à ampla janela terapêutica da lanreotida, conforme descrito no item 3. Características Farmacológicas.

Pacientes idosos:

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos, devido à ampla janela terapêutica da lanreotida, conforme descrito no item 3. Características Farmacológicas.

Pacientes pediátricos:

A segurança e a eficácia de Somatuline® Autogel® para pacientes pediátricos e adolescentes não foram estabelecidas.

Método de administração

Somatuline® Autogel® deve ser administrado na porção profunda do tecido subcutâneo, na região do quadrante superior externo das nádegas ou na parte externa superior da coxa.

Para minimizar a dor relacionada à aplicação da medicação, recomenda -se que o Somatuline® Autogel® esteja em temperatura ambiente no momento da administração, devendo o mesmo ser retirado de refrigeração com no mínimo 30 minutos de antecedência.

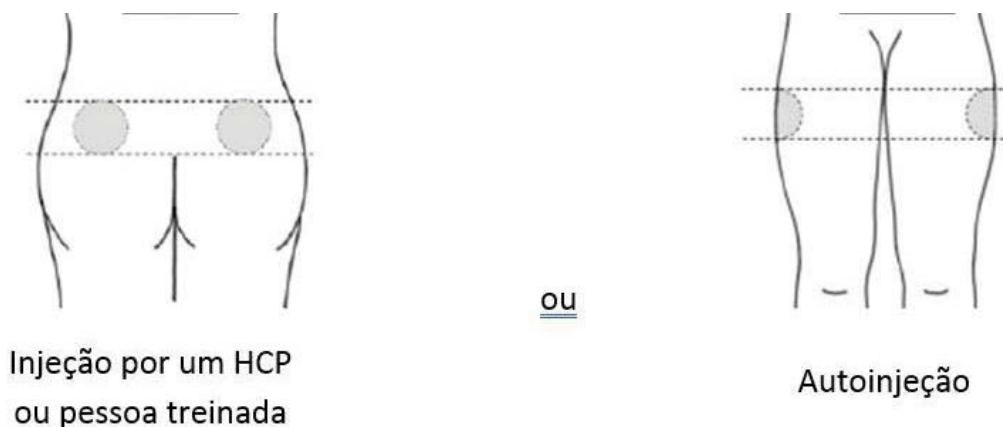
A administração deve ser realizada por profissional de saúde. Porém, para pacientes que recebem dose estável de Somatuline® Autogel®, o medicamento pode ser administrado pelo próprio paciente ou pelo responsável pelo paciente, após treinamento adequado com um profissional de saúde. Em caso de autoaplicação, a injeção deve ser realizada na região superior externa das coxas.

A decisão de administração pelo paciente ou pessoa treinada deve ser tomada por um profissional de saúde

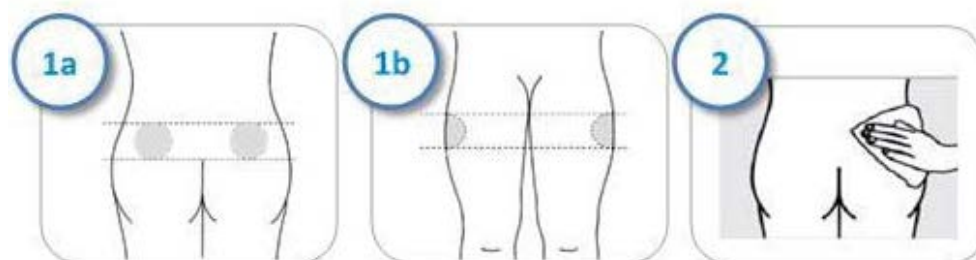
habilitado.

Independente da região de injeção, a pele não deve ser dobrada, devendo ser mantida esticada, e a agulha deve ser inserida rapidamente por todo o seu comprimento, perpendicularmente à pele.

O local de aplicação deve ser alternado entre os lados direito e esquerdo. Conforme figura abaixo:



Etapas 1 – Inserir:



1. Escolha um local para a injeção:

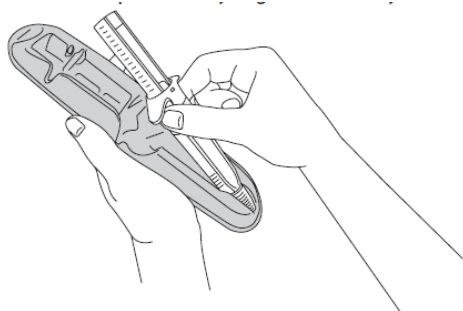
1a. O quadrante externo superior da nádega (para injeção por profissionais de saúde ou outra pessoa treinada) OU

1b. A parte externa superior da coxa (local alternativo eventual ou para a autoaplicação).

Observação: Alterne o local de injeção entre os lados direito e esquerdo a cada aplicação do Somatuline[®] Autogel[®].

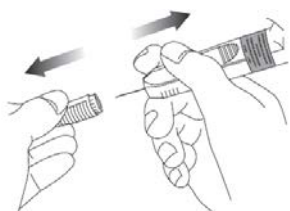
2. Limpe o local de injeção.

3. Antes de injetar, retire a seringa da bandeja. Descartar a bandeja.



Etapa 2 – Injetar:

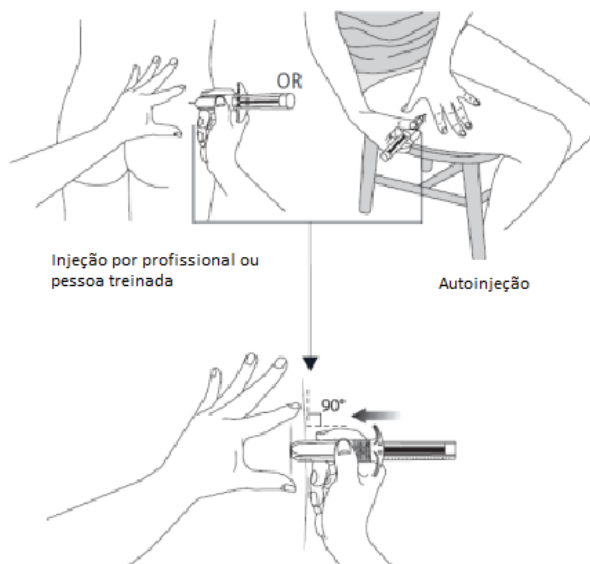
4. Retire a tampa da agulha e descarte-a.



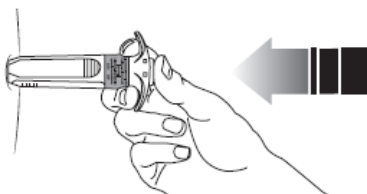
5. Estique a pele à volta do local de injeção com o polegar e o indicador.

6. Insira rapidamente a agulha em toda a sua extensão de forma perpendicular à pele (90°). Quando a agulha estiver totalmente inserida, pare de esticar a pele com a outra mão. Não aspire a seringa.

7. Injete todo o medicamento devagar. Normalmente são necessários 20 segundos. Injete toda a dose até o êmbolo não avançar mais.

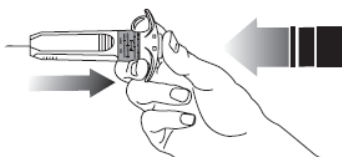


Nota: mantenha a pressão no êmbolo com o polegar para evitar a ativação do sistema automático de segurança.

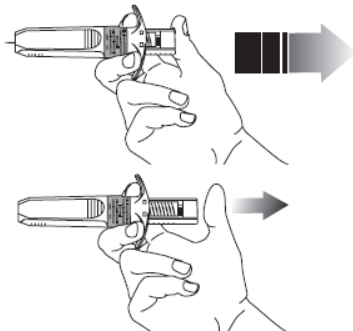


Etapa 3 - Retirar:

8. Sem reduzir a pressão sobre o êmbolo, retire a agulha do local de injeção.



9. Agora libere a pressão sobre o êmbolo. A agulha vai automaticamente retrair para dentro da proteção da agulha, onde ficará permanentemente bloqueada. Descarte a seringa usada em um recipiente apropriado. NÃO descarte o dispositivo no lixo comum.



10. Aplique uma ligeira pressão sobre o local de injeção com uma bola de algodão seca ou gaze esterilizada para evitar que sangre. Não esfregue nem massageie o local de injeção após a administração.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas e os eventos adversos são classificados de acordo com a sua frequência, primeiro os mais frequentes, usando os seguintes parâmetros:

Frequência	Parâmetros
$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)	Muito comum
$\geq 1/100$, $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)	Comum (frequente)

$\geq 1/1000, < 1/100 (\geq 0,1\% \text{ e } < 1\%)$	Incomum (infrequente)
Desconhecida	Não se pode fazer estimativas com os dados disponíveis

Os eventos adversos relacionados à lanreotida mais comuns são distúrbios do sistema gastrointestinal (os mais comumente descritos são diarreia e dor abdominal, geralmente leve a moderada e transitória), colelitíase (frequentemente assintomática) e reações no sítio de injeção (dor, nódulos e endurecimento).

O perfil de efeitos indesejáveis é semelhante para todas as indicações.

Acromegalia

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
Distúrbios do metabolismo e nutrição		Hipoglicemia	Diabetes mellitus, hiperglicemia
Distúrbios psiquiátricos			Insônia
Distúrbios do sistema nervoso		Tontura, dor de cabeça	
Distúrbios cardíacos		Bradicardia sinusal	
Distúrbios vasculares			Rubor (vermelhidão na pele)
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia, fezes amolecidas, dor abdominal	Náusea, vômito, constipação, flatulência, distensão abdominal, desconforto abdominal e dispepsia.	Fezes descoloridas
Distúrbios hepatobiliares	Colelitíase	Dilatação biliar	
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo		Alopecia, hipotricose	
Distúrbios gerais e condições do local de administração		Fadiga, reações no local da injeção (dor, endurecimento, massa, nódulo e prurido)	Astenia (perda ou diminuição da força física)
Investigações		ALT aumentada, AST anormal, ALT anormal, aumento da bilirrubina sanguínea, aumento de glicose no sangue, hemoglobina glicosilada aumentada, perda de peso.	AST aumentada, fosfatase alcalina sanguínea aumentada, bilirrubina sanguínea anormal, hiponatremia. (diminuição dos níveis de sódio no sangue)

Síndrome Carcinóide/TNE-GEP

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
Distúrbios do metabolismo e nutrição		Hipoglicemia, diminuição do apetite, Diabetes mellitus, hiperglicemia	
Distúrbios do sistema nervoso		Tontura, dor de cabeça e letargia	

Distúrbios gastrointestinais	Diarréia	Náusea, vômito, constipação, flatulência, distensão abdominal, dispepsia, esteatorréia e dor abdominal	
Distúrbios hepatobiliares		Colelítase	
Distúrbios do músculo esquelético e do tecido conjuntivo		Dor musculoesquelética e mialgia	
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo		Alopecia	
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação		Fadiga, reações no local de injeção (dor, massa, endurecimento, nódulo, prurido), astenia	
Investigações		Perda de peso, diminuição das enzimas pancreáticas	

Dados de segurança pós-comercialização para todas as indicações

As frequências dos eventos adversos pós-comercialização não são conhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistema de Órgãos	Reação Adversa
Distúrbios gastrointestinais	Insuficiência pancreática exócrina Pancreatite
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação	Abcesso no local da injeção
Distúrbios hepatobiliares	Colangite Colecistite
Distúrbios do sistema imune	Reações alérgicas (incluindo angioedema, anafilaxia e hipersensibilidade)

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

10. SUPERDOSE

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

Em caso de superdose, o tratamento sintomático é indicado.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.6977.0002

Importado e Registrado por:

Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.

Praça Professor José Lannes, 40 – cj. 101

04571-100, São Paulo - SP

CNPJ nº 07.718.721/0001-80



Produzido por:

Ipsen Pharma Biotech

Signes - França



sac.brasil@ipsen.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/01/2026

VPS 03.1C

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999;2:29-4;
2. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355: 2558-73;
3. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (8):2646-52;
4. Eastman RC, Gorden P, Glatstein E, Roth J. Radiation therapy of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Amer* 1992; 21: 693-712;
5. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. *Acta Med Scand* 1988; 223 (4): 327-335;
6. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ and Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinology* 1994; 41: 95-102;
7. Caron P, Beckers A., Cullen D. et al. Efficacy of the New Long-Acting Formulation of Lanreotide (Lanreotide Autogel) in the Management of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2002, 87(1):99- 104;
8. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, et al: Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 711-718;
9. Lancranjan I, Atkinson AB, Group TSL. Results of a European Multicentre study with Sandostatin LAR in acromegalic patients. *Pituitary* 1999; 1: 105-14;
10. Chanson P, Leselbaum A, Blumberg J, Schaison G. Efficacy and tolerability of the long-acting somatostatin analog lanreotide in acromegaly. A 12-month multicenter study of 58 acromegalic patients. *Pituitary* 2000; 2 (4): 269-76;
11. Clayton RN: Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev.* 2003; 24: 272–277 12;
12. Colao A, Marzullo P, Spiezia S, et al: Effect of two years of growth hormone and insulin-like growth factor-I suppression on prostate disease in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (10): 3754-3761;
13. Colao A, Marzullo P, Lombardi G, et al: Effect of a six-month treatment with lanreotide on cardiovascular risk factors and arterial intima-media thickness in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol.* 2002; 146 (3): 303-309;
14. Koop BL, Harris AG, Ezzat S: Effect of octreotide on glucose tolerance in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 1994; 130:581-586;
15. Ip MS, Tan KC, Peh WC, et al: Effect of Sandostatin LAR on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. *Clin Endocrinol.* 2001; 55: 477-48;
16. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, et al: Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (10): 4554-4563;
17. Lombardi G, Colao A, Marzullo P, et al: Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-induced GH and IGF-I decrease in acromegaly. A prospective multi-center study. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25: 971-976;
18. Lombardi G, et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (Lanreotide Autogel) in somatostatin analogue-naïve patients with Acromegaly. *J. Endocrinol* 2009; 32: 202-209;
19. Colao A, et al. Significant tumour shrinkage after 12 months of Lanreotide Autogel-120 mg treatment given first-line in acromegaly. *Clinical Endocrinology*; doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03503;
20. Maiza JC, et al. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of

primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clinical Endocrinology* 2007; 67, 282-289;

21. Merza Z. Modern treatment of acromegaly. *Postgrad Med J* 2003;79:189-194;
22. Freda PU. Somatostatin Analogs in Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(7):3013-3018;
23. Chanson P, et al. French consensus on the management of acromegaly. *Ann Endocrinol (Paris)* (2009) doi:10.1016/j.ando.2008.12.011;
24. Melmed S, et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2009, 94(5):0000-0000;
25. Ramage J.K., Davies A.H.G., Ardill J. et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54; iv1-iv16;
26. Ruzsniowski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, O'Toole D, Arnold R, Tomassetti P, Bax N, Caplin M, Eriksson B, Glaser B, Ducreux M, Lombard-Bohas C, de Herder WW, Delle Fave G, Reed N, Seitz JF, Van Cutsem E, Grossman A, Rougier P, Schmidt W, Wiedenmann B. Rapid and Sustained Relief from the Symptoms of Carcinoid Syndrome: Results from an Open 6-Month Study of the 28-Day Prolonged-Release Formulation of Lanreotide. *Neuroendocrinology* 2004;80:244-251.
27. Caplin ME, Pavel M, Cwikta JB. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumours. *NEJM*. 2014. 371: 224-33
28. 2De Moura, P.; Vidal, F. "Transdução de sinais: uma revisão sobre proteína G". *Scientia Medica* 2011, 21, 31
29. Nikou GC, Lygidakis NJ, Toubanakis C, Pavlatos S, Tseleni-Balafouta S, Giannatou E, Mallas E, Safioleas M (2005). "Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in a series of 101 patients: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues". *Hepato-Gastroenterology*. 52 (63): 731–41.
30. Strosberg J, Kvols L. "Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors". *World J Gastroenterol* 2010; 16(24): 2963-2970



Somatuline[®] Autogel[®]

acetato de lanreotida

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA.

Solução injetável de liberação prolongada em seringa preenchida, pronta para o uso,
contendo 60 mg, 90 mg ou 120 mg de acetato de lanreotida.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE
(Versão Institucional)



Somatuline[®] Autogel[®]

acetato de lanreotida

RESERVADO PARA USO HOSPITALAR OU EM CLÍNICA MÉDICA SOB PRESCRIÇÃO.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Solução injetável de liberação prolongada em seringa preenchida, pronta para o uso, contendo 60 mg, 90 mg ou 120 mg de acetato de lanreotida, expresso como lanreotida.

Cada embalagem contém 1 seringa preenchida com 0,5 mL e sistema automático de segurança, incluindo agulha em aço inoxidável, e acondicionada em invólucro laminado.

VIA SUBCUTÂNEA PROFUNDA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de Somatuline[®] Autogel[®] 60 mg contém:

acetato de lanreotida, expresso como lanreotida 60 mg* (equivalente a 77,9 mg de acetato de lanreotida)

Excipientes: água para injetáveis e ácido acético (para ajuste de pH)

Cada seringa preenchida de Somatuline[®] Autogel[®] 90 mg contém:

acetato de lanreotida, expresso como lanreotida 90 mg* (equivalente a 113,6 mg de acetato de lanreotida)

Excipientes: água para injetáveis e ácido acético (para ajuste de pH)

Cada seringa preenchida de Somatuline[®] Autogel[®] 120 mg contém:

acetato de lanreotida, expresso como lanreotida 120 mg* (equivalente a 149,4 mg de acetato de lanreotida)

Excipientes: água para injetáveis e ácido acético (para ajuste de pH)

*Cada seringa preenchida de Somatuline[®] Autogel[®] contém solução supersaturada de acetato de lanreotida, que corresponde a 0,246 mg de lanreotida base / mg de solução, garantindo administração de dose de 60 mg, 90 mg e 120 mg de lanreotida, respectivamente.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Somatuline® Autogel® é indicado para o tratamento de:

Acromegalia:

- Tratamento de acromegalia em adultos, quando os níveis de Hormônio de Crescimento (GH) e Fator de Crescimento similar à Insulina do tipo I (IGF-1) permanecem anormais após cirurgia e/ou radioterapia, ou para os pacientes em que cirurgia e/ou radioterapia não servem como opção de tratamento.
- Tratamento de sintomas clínicos associados à acromegalia em adultos.

Tumores Neuroendócrinos / Carcinóides:

- Tratamento de sintomas clínicos presentes na síndrome carcinóide associada a tumores neuroendócrinos em adultos.

Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP):

- Tratamento de doença irresssecável, localmente avançada ou metastática, em pacientes adultos, sendo que para esta indicação deverá ser utilizada a apresentação de 120 mg.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Acromegalia:

Acromegalia é uma doença crônica rara (incidência anual de 3-4 casos/milhão, com prevalência de 40-90 casos/milhão), causada por secreção excessiva de Hormônio de Crescimento (GH) por tumor principalmente da hipófise [1, 2, 3]. Níveis plasmáticos elevados de GH causam os sintomas e a patologia da doença, seja diretamente através das ações em tecidos alvo, ou indiretamente através do estímulo à secreção excessiva de Fator de Crescimento similar à Insulina do tipo I (IGF-1), principalmente pelo fígado. O tratamento de escolha é a cirurgia. Porém, a doença permanece ativa em mais de 50% dos pacientes [3], fato determinado pela elevação dos níveis sistêmicos de GH, IGF-1, a persistência de sintomas clínicos [4] e aumento da morbidade e mortalidade [5, 6]. Os análogos da somatostatina reduzem a secreção de GH e IGF-1 em 50 a 70% dos pacientes [7, 8, 9, 10]. Além disso, eles são capazes de aliviar muitos sintomas da doença, melhorar complicações de comorbidades relacionadas [11, 12, 13, 14, 15, 16] e podem reduzir ou estabilizar o tamanho do tumor em um grupo de pacientes [8, 17]. Os principais eventos adversos associados aos análogos de somatostatina são distúrbios gastrointestinais, incluindo cólica abdominal, diarreia e aumento da incidência de cálculos na vesícula biliar. Somatuline® Autogel® (solução supersaturada de acetato de lanreotida) foi desenvolvido para tratamento a longo prazo de pacientes acromegálicos com resposta inadequada à cirurgia e/ou radioterapia, ou para os pacientes para os quais cirurgia e/ou radioterapia não servem como opção de tratamento.

Estudos clínicos prospectivos recentes confirmaram o valor do tratamento de primeira linha com Somatuline® Autogel® em pacientes acromegálicos [18, 19, 20].

A possibilidade de utilizar análogos de somatostatina para tratamento de pacientes não tratados previamente com cirurgia e/ou radioterapia é adicionalmente suportada pela literatura [21, 22], e por consensos de especialistas [23,

24], que recomendam o uso de análogos de somatostatina como terapia de primeira linha em pacientes acromegálicos selecionados, isto é, sem risco de prejuízo visual pelo tumor (caso de macroadenomas que não afetam o quiasma óptico), pacientes que não são indicados para cirurgia (comorbidades pulmonares ou cardíacas graves, elevado risco cirúrgico ou anestésico), pacientes que recusam cirurgia, pacientes com tumor cujo controle por cirurgia seja improvável (invasão lateral do seio cavernoso), e pacientes que requerem preservação da função hipofisária (especialmente fertilidade).

Tumores Neuroendócrinos / Carcinoides e Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP):

Tumores neuroendócrinos são neoplasias raras, de comportamento amplamente variável e que podem apresentar crescimento lento, com incidência anual estimada em 1-3 casos/100.000 [25]. Tais tumores são originados de células neuroendócrinas, usualmente localizados no trato gastrointestinal (90%) e pâncreas, mas também podem ser encontrados nos brônquios pulmonares e em outras partes do corpo. Estes tumores podem ou não secretar uma variedade de hormônios que podem resultar em sintomas conhecidos como síndrome carcinoide. A liberação de substâncias vasoativas como serotonina, 5-HT e histamina na corrente sanguínea é considerada a causa de diarreia, rubor facial ou *flush*, broncoconstrição, e eventualmente doença cardíaca valvar, associadas à síndrome. Cerca de 80 a 90% destas neoplasias malignas expressam receptores de somatostatina na superfície celular, aos quais a lanreotida se liga com elevada afinidade. A lanreotida inibe as vias intracelulares de transmissão de sinal mediada por receptores de somatostatina, causando a redução dos níveis de hormônio circulantes e da secreção de aminas biogênicas, fatores que podem melhorar os sintomas associados ao tumor e estabilizar o crescimento do tumor [26]. O tratamento com lanreotida reduz os sintomas (*flush* e diarreia) e níveis séricos de marcadores bioquímicos (5-HIAA (ácido 5- hidroxindolacético) e Cromogranina A), associados aos tumores neuroendócrinos / carcinoides [26].

Adicionalmente ao perfil favorável de lanreotida no controle dos sintomas dos tumores neuroendócrinos / carcinoides, lanreotida demonstrou atividade anti-proliferativa em pacientes com Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) metastáticos, sendo associado com o aumento da sobrevida livre de progressão (SLP), de forma significativa. [27]

As referências bibliográficas estão relacionadas no final dessa bula.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Grupo farmacoterapêutico: Hormônios hipofisários, hipotalâmicos e análogos; Somatostatina e análogos.

Código ATC: H01C B03.

Mecanismo de ação

A lanreotida é um octapeptídeo análogo da somatostatina endógena. Como a somatostatina, a lanreotida inibe diversas funções endócrinas, neuroendócrinas, exócrinas e parácrinas. A lanreotida apresenta elevada afinidade pelos receptores de somatostatina humana (SSTR) 2, e 5, e afinidade reduzida pelos receptores de somatostatina humana (SSTR) 1, 3 e 4. A atividade nos receptores de somatostatina humana 2 e 5 consiste no mecanismo primário de inibição de GH conhecido.

Em adição, a seletividade pela inibição da secreção de GH, comparada à inibição da secreção de insulina, torna a lanreotida adequada para o tratamento da acromegalia. Ao mesmo tempo, sua elevada especificidade e afinidade aos receptores SSTR torna a lanreotida Autogel® valioso recurso terapêutico em doenças neoplásicas que apresentam expressão e são mediadas por tais receptores, tais como os tumores neuroendócrinos / carcinoides.

Através da inibição de síntese de hormônio tireoestimulante (TSH), a lanreotida também normaliza a função

tireoidiana em pacientes com adenomas secretores de TSH.

A ação inibitória da lanreotida na secreção exócrina intestinal, hormônios digestivos e mecanismos de proliferação celular é particularmente interessante para a sua aplicação no tratamento de sintomas de tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal, especialmente os carcinoides.

A lanreotida, assim como a somatostatina, apresenta ação antissecretória exócrina geral. Esta ação se deve à inibição da via metabólica intracelular do AMP cíclico mediada pela proteína G [28] através da ação dos receptores celulares para somatostatina. Deste modo inibe a secreção de serotonina em tumores neuroendócrinos funcionantes, e por consequência reduz os níveis urinários do metabólito da serotonina 5-HIAA na maioria dos pacientes com TNE-GEP, e também reduz os níveis plasmáticos de cromogranina A (um peptídeo precursor de diversos hormônios e de outras secreções encontradas em tumores neuroendócrinos entre outros [29]). Inibe também a secreção basal de motilina, peptídeo gástrico inibitório e polipeptídeo pancreático, porém não apresenta efeito significativo sob a secreção de secretina no período de jejum ou da gastrina.

A lanreotida inibe o aumento do fluxo sanguíneo na artéria mesentérica e no sistema porta, induzido pela ingestão de alimentos. Também reduz significativamente a secreção jejunal de água, sódio, potássio e cloro, estimulada pela prostaglandina E1. A lanreotida também reduz níveis de prolactina em pacientes acromegálicos tratados a longo prazo.

A lanreotida, assim como a somatostatina, possui uma atividade antitumoral que é mediada através de mecanismos diretos e indiretos. Os mecanismos diretos envolvem a ativação de receptores de somatostatina em células tumorais que modulam as vias de transdução de sinalização intracelulares. Vários estudos “in vitro” utilizando linhas celulares transfectadas com os receptores de somatostatina indicam que todos os subtipos de receptores da somatostatina (sst1-5) podem mediar a inibição da proliferação celular, ao passo que os subtipos de receptores específicos (sst2,3) podem mediar a apoptose. Estas ações parecem ser principalmente reguladas pela via de sinalização da MAP-quinase e da ativação de fosfatases da fosfotirosina. Os mecanismos antiproliferativos indiretos incluem a inibição de fatores de crescimento mitogênicos, como o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), bem como a inibição da angiogênese do tumor através da interação com os receptores de somatostatina em células endoteliais e em monócitos [30].

Um estudo de fase III, de 96 semanas, duração fixa, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de Somatuline® Autogel® foi realizado em pacientes com tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos para avaliar o efeito antiproliferativo da lanreotida.

Os pacientes tinham doença irresssecável metastática e/ou localmente avançada com tumores bem ou moderadamente diferenciados confirmados histologicamente, localizados primariamente no pâncreas, intestino médio, intestino grosso ou de localização primária desconhecida. Os tumores eram não-funcionantes, e, portanto, os pacientes não tinham sintomas relacionados à secreção de hormônios, exceto por gastrinomas que estivessem adequadamente controlados por meio de inibidores de bomba de prótons por 4 meses ou mais.

A randomização foi estratificada por terapia prévia à entrada e à presença/ausência de progressão na linha de base, tal como avaliado por RECIST 1.0 (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos), durante uma fase de triagem de 3-6 meses.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), medido como o tempo para a progressão da doença por RECIST 1.0 ou morte dentro de 96 semanas após a administração do primeiro tratamento. A determinação da mediana da SLP utilizou avaliação radiológica realizada por um comitê independente e central para revisão das imagens periodicamente realizadas. Os desfechos secundários incluíram a segurança, a sobrevida global, a porcentagem de pacientes vivos e sem progressão de doença nas semanas 48-96 e o efeito sobre os marcadores tumorais.

Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1 para receber Somatuline® Autogel® 120mg (n = 101) ou placebo (n = 103), a cada 28 dias.

A randomização dos pacientes nos grupos foi semelhante em relação aos dados demográficos de sexo e idade (mediana de idade de 62,7 anos, 52,5% do sexo masculino). Além disso, 96% dos pacientes eram brancos, 69% dos pacientes tiveram um tumor de Grau 1 e 30% tinham Grau 2; 50,5% dos pacientes tinham $Ki\ 67 \leq 2\%$ e 29% tiveram um $Ki67$ entre 2 e 10% (as informações sobre $Ki67$ não estavam disponíveis em 20% dos pacientes);

52,5% dos pacientes tinham carga de tumor hepático $\leq 10\%$, 14,5% tinham carga de tumor hepático > 10 e $\leq 25\%$ e 33% tinham carga de tumor hepático $> 25\%$.

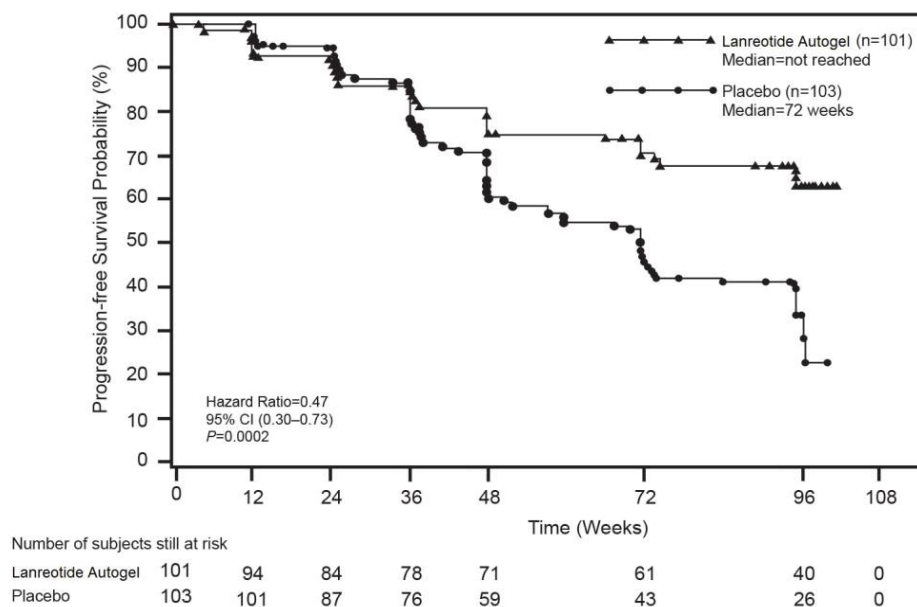
O tratamento cruzado de placebo para Somatuline® Autogel®, na fase aberta de extensão do estudo, ocorreu em 45,6% (47/103) dos pacientes.

O tratamento mensal com Somatuline® Autogel® demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na SLP, resultando em uma redução de 53% no risco de progressão ou óbito, quando comparado com o grupo placebo ($p = 0,0002$). A mediana da SLP para os pacientes tratados com Somatuline® Autogel® superou 96 semanas, enquanto a mediana da SLP do grupo placebo foi de 72 semanas, como demonstrado na Tabela 1 e Figura 1.

Tabela 1. Resultados de eficácia no estudo de fase III

Mediana da Sobrevida Livre de Progressão (SLP) - (semanas)		Risco Relativo (95% IC)	Redução no risco de progressão ou morte	Valor p
Somatuline® Autogel® (n=101)	Placebo (n=103)			
	72 semanas	0.470		

Figura 1. Curva Kaplan-Meier de Progressão da sobrevida

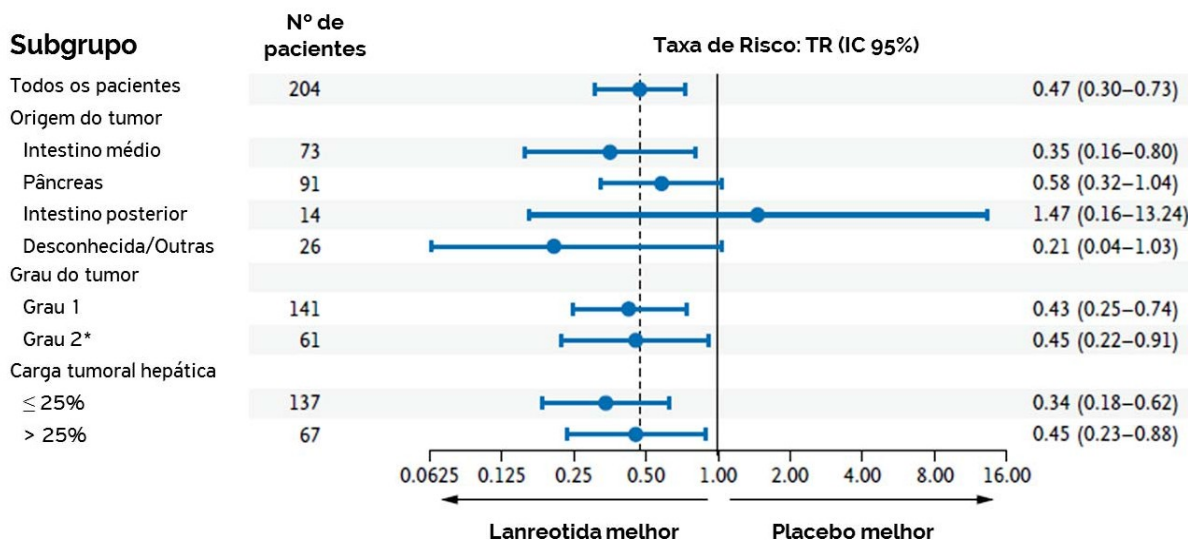


Com base nas curvas de Kaplan-Meier (KM) estima-se que à época da última avaliação realizada, 78% dos indivíduos tratados com placebo apresentaram progressão da doença ou tinham evoluído para óbito em comparação com 38% dos indivíduos tratados com Somatuline® Autogel®.

O efeito benéfico de lanreotida na redução do risco de progressão ou óbito foi consistente, independentemente da localização do tumor primário, da carga tumoral hepática, da quimioterapia prévia, do valor basal do Ki67, do

grau do tumor ou de outras características pré-determinadas, como mostrado na Figura 2.

Figura 2. Resultado da Análise de Riscos Proporcional das Covariáveis na SLP no modelo de Cox



Observação: Todas as razões de risco são riscos relativos para Somatuline® Autogel® versus placebo. Os resultados para covariáveis são obtidos de modelos separados de Cox nos períodos de tratamento, progressão basal, terapia anterior à entrada no estudo e o tempo desde o diagnóstico.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Os parâmetros farmacocinéticos intrínsecos da lanreotida, após administração intravenosa em voluntários saudáveis, indicam limitada distribuição intravascular, com volume de distribuição no estado estacionário de 16,1 L. A depuração total determinada foi de 23,7 L/h, a meia-vida terminal de 1,14 horas e o tempo médio de permanência no organismo de 0,68 horas.

Em estudos para avaliação da excreção, menos de 5% da lanreotida administrada foi excretada na urina, e menos de 0,5% foi recuperada inalterada nas fezes, indicando alguma excreção biliar.

Após administração subcutânea profunda de Somatuline® Autogel® 60 mg, 90 mg e 120 mg em voluntários saudáveis, as concentrações de lanreotida atingiram concentrações séricas máximas médias de 4,25 / 8,39 / 6,79 ng/mL, respectivamente. Tais valores de $C_{máx}$ foram atingidos durante o primeiro dia após a administração, em 8 / 12 / 7 horas (valores médios). A partir do pico de concentrações séricas máximas, as concentrações séricas de lanreotida diminuíram de acordo com cinética de primeira ordem, com meia-vida de eliminação terminal de 23,3 / 27,4 / 30,1 dias, respectivamente. Quatro semanas após a administração de lanreotida, os níveis séricos médios eram 0,9 / 1,11 / 1,69 ng/mL, respectivamente. A biodisponibilidade absoluta determinada foi 73,4 / 69,0 / 78,4%.

Após a administração subcutânea profunda de Somatuline® Autogel® 60 mg, 90 mg e 120 mg em pacientes acromegálicos, as concentrações de lanreotida atingiram concentrações séricas máximas médias de 1,6 / 3,5 / 3,1 ng/mL, respectivamente. Tais valores de $C_{máx}$ foram atingidos durante o primeiro dia após a administração, em 6 / 6 / 24 horas. A partir do pico de concentrações séricas máximas, as concentrações séricas de lanreotida diminuíram de acordo com cinética de primeira ordem, e quatro semanas após administração de lanreotida, os níveis séricos médios eram 0,7 / 1,0 / 1,4 ng/mL, respectivamente.

As concentrações séricas de estado estacionário foram alcançadas, em média, após 4 injeções, administradas a cada 4 semanas. Após administrações repetidas da mesma posologia a cada 4 semanas, os valores médios de $C_{\text{máx}}$ no estado estacionário determinados foram 3,8 / 5,7 / 7,7 ng/mL, para lanreotida Autogel® 60 mg, 90 mg e 120 mg, respectivamente, sendo as médias de valores de $C_{\text{mín}}$ obtidos de 1,8 / 2,5 / 3,8 ng/mL. O índice de variação pico-vale foi moderado, variando de 81 a 108%.

Foram observados perfis de liberação farmacocinética linear após administração subcutânea profunda de Somatuline® Autogel® 60 mg, 90 mg e 120 mg em pacientes acromegálicos.

Em uma análise farmacocinética populacional em 290 pacientes com Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) que receberam Somatuline® Autogel® 120 mg, a liberação inicial rápida foi vista com valores médios de $C_{\text{máx}}$ de $7,49 \pm 7,58$ ng / mL alcançado no primeiro dia após uma única injeção. As concentrações no estado estacionário foram alcançadas após 4 a 5 injeções de Somatuline® Autogel® 120 mg a cada 28 dias e foram sustentados até a última avaliação (até 96 semanas após a primeira injeção). No estado estacionário os valores médios de C_{max} foi de $13,9 \pm 7,44$ ng / mL e os níveis séricos médios foram $6,56 \pm 1,99$ ng / mL. A meia-vida terminal média aparente foi de $49,8 \pm 28,0$ dias.

Insuficiência renal ou hepática: Pacientes com insuficiência renal grave mostram decréscimo de 50% da depuração sérica total de lanreotida, com consequente aumento da meia-vida e área sobre a curva (AUC). Em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave foi observada redução na depuração de cerca de 30%. O volume de distribuição e o tempo médio de permanência no organismo aumentaram em pacientes com todos os níveis de insuficiência hepática.

Nenhum efeito na depuração da lanreotida foi observado em uma análise farmacocinética populacional dos pacientes com Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP), incluindo 165 com insuficiência renal leve a moderada (106 e 59, respectivamente) tratados com Somatuline® Autogel®. Pacientes com Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) com insuficiência renal grave não foram estudados.

Nenhum paciente com Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) com insuficiência hepática (pela avaliação de Child-Pugh) foi avaliado.

Não é necessário alterar a dose inicial em pacientes com insuficiência renal ou hepática, já que é esperado que a concentração sérica de lanreotida nessas populações esteja dentro dos limites de concentração sérica tolerada, com o mesmo perfil de segurança apresentado pelos indivíduos saudáveis.

Pacientes idosos: Pacientes idosos mostram aumento na meia-vida e tempo médio de permanência no organismo, quando comparados com indivíduos jovens e saudáveis. Porém não é necessário alterar a dose inicial em pacientes idosos, já que é esperado que a concentração sérica de lanreotida nessa população esteja dentro dos limites de concentração sérica tolerada com o mesmo perfil de segurança apresentado pelos indivíduos jovens e saudáveis.

Numa análise farmacocinética populacional de pacientes com Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP), incluindo 122 pacientes com idades entre 65 e 85 anos, nenhum efeito da idade na depuração e no volume de distribuição de lanreotida foi observado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Somatuline® Autogel® não deve ser prescrito para pacientes com hipersensibilidade à substância ativa, somatostatina ou peptídeos relacionados, assim como com qualquer outro componente da formulação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A lanreotida pode reduzir a motilidade da vesícula biliar e levar à formação de cálculo biliar. Sendo assim, os pacientes devem ser monitorados periodicamente. Houve relatos pós-comercialização de cálculos biliares, resultando em complicações, incluindo colecistite, colangite e pancreatite, exigindo colecistectomia em pacientes que usam acetato de lanreotida. Se houver suspeita de complicações da colelitíase, interrompa o uso do medicamento e trate adequadamente.

Estudos farmacológicos em animais e humanos mostraram que a lanreotida, assim como a somatostatina e outros análogos desta, inibe a secreção de insulina e glucagon. Sendo assim, pacientes tratados com lanreotida podem apresentar hipoglicemia ou hiperglicemia. A glicemia deve ser monitorada quando o tratamento com lanreotida é iniciado e no caso de alteração de posologia, qualquer tratamento antidiabético deve ser ajustado conforme a necessidade.

Ligeiros decréscimos da função tireoidiana foram observados durante o tratamento com lanreotida em pacientes acromegálicos, apesar de casos de hipotireoidismo clínico serem raros. Testes para avaliação da função tireoidiana são recomendados de acordo com o critério médico.

Em pacientes sem problemas cardíacos subjacentes, a lanreotida pode causar diminuição da frequência cardíaca, sem necessariamente ultrapassar o limite de bradicardia. Em pacientes com doenças cardíacas prévias ao tratamento com lanreotida, a bradicardia sinusal pode ocorrer. Recomenda-se cuidado ao iniciar tratamento com lanreotida em pacientes com bradicardia.

Insuficiência Pancreática Exócrina (IPE) tem sido observada em alguns pacientes durante o tratamento com lanreotida para tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos. Sintomas de IPE podem incluir esteatorreia, fezes amolecidas, inchaço abdominal e perda de peso. A triagem e o tratamento adequado para IPE de acordo com as diretrizes clínicas devem ser considerados em pacientes sintomáticos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas: enquanto o efeito sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas não foi estabelecido para Somatuline® Autogel®, tontura foi relatada para a apresentação de curta duração do Somatuline. Caso o paciente apresente qualquer suspeita, não é recomendado que dirija ou utilize máquinas.

Fertilidade, Gravidez e lactação:

Categoria de risco na gravidez C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Dados Não-Clínicos:

Redução da fertilidade foi observada em ratos fêmea devido à inibição da secreção de GH em doses superiores às alcançadas em humanos em doses terapêuticas.

Dados Clínicos:

Existe uma quantidade limitada de dados (menos de 300 resultados de gravidez) relativos à utilização de acetato de lanreotida em mulheres grávidas. Os estudos realizados em animais demonstraram toxicidade reprodutiva, mas não há evidências de efeitos teratogênicos. O risco potencial para os seres humanos é desconhecido.

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de acetato de lanreotida durante a gravidez.

Não se sabe se o acetato de lanreotida é excretado no leite humano. O risco para recém-nascidos e crianças não pode ser excluído. Não se deve utilizar acetato de lanreotida durante amamentação.

Dados Pré-Clínicos de Segurança:

Os efeitos em estudos não clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição humana máxima, indicando pouca relevância para o uso clínico.

Em estudos de carcinogenicidade realizados em ratos e camundongos, não foram observadas alterações neoplásicas sistêmicas em níveis de fármaco superiores aos alcançados em humanos em doses terapêuticas. Foi observada uma incidência aumentada de tumores subcutâneos nos locais de injeção, provavelmente devido ao aumento da frequência de doses nos animais (diariamente, em comparação com a dosagem mensal em humanos) e, portanto, pode não ser clinicamente relevante.

Durante testes padrão *in vitro* e *in vivo*, a lanreotida não mostrou nenhum potencial genotóxico. A lanreotida não foi teratogênica em ratos e coelhos. Toxicidade embrionária/fetal foi observada em ratos (aumento da perda pré-implantação) e em coelhos (aumento da perda pós-implantação).

Estudos reprodutivos em ratas grávidas que receberam 30 mg/kg por injeção subcutânea a cada 2 semanas (cinco vezes a dose humana, com base em comparações de área de superfície corporal) resultaram em diminuição da sobrevivência embrionária/fetal. Estudos em coelhas grávidas que receberam injeções subcutâneas de 0,45 mg/kg/dia (duas vezes a exposição terapêutica humana na dose máxima recomendada de 120 mg, com base em comparações de área de superfície corporal relativa) mostraram diminuição da sobrevivência fetal e aumento de anomalias esqueléticas/tecidos moles fetais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos farmacológicos da lanreotida no sistema gastrointestinal podem causar redução da absorção intestinal de fármacos administrados concomitantemente, incluindo ciclosporina.

A administração concomitante de ciclosporina e lanreotida pode causar decréscimo da biodisponibilidade relativa da ciclosporina, e, portanto, pode ser necessário o ajuste de dose da ciclosporina, a fim de se manter níveis terapêuticos do fármaco.

A interação com fármacos de alta afinidade por proteínas séricas é pouco provável, devido à afinidade moderada da lanreotida por proteínas séricas.

Foram publicados dados limitados indicando que a administração concomitante de análogos de somatostatina e bromocriptina pode causar aumento da disponibilidade de bromocriptina.

A administração concomitante de fármacos indutores de bradicardia (p.ex., bloqueadores beta-adrenérgicos) e lanreotida pode causar efeito adicional na ligeira redução da frequência cardíaca associada à lanreotida. Sendo assim, pode ser necessário ajuste de dose de tais fármacos administrados concomitantemente.

Foram publicados dados limitados indicando que análogos de somatostatina podem reduzir a depuração metabólica de substâncias metabolizadas pelas enzimas do complexo Citocromo P450, fato que pode estar relacionado à supressão do hormônio de crescimento. Como este efeito da lanreotida não pode ser excluído, outros fármacos de baixo índice terapêutico metabolizados principalmente pela CYP3A4 (p.ex., quinidina, terfenadina) devem ser utilizados com cuidado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação: Armazenar entre 2°C e 8°C. Armazenar em geladeira em sua embalagem original para protegê-lo de luz. Não congelar.

Prazo de validade: 36 meses contados a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas: Somatuline® Autogel® é apresentado como seringa de polipropileno, de 0,5 ml, preenchida, pronta para uso, contendo a solução saturada de liberação prolongada, translúcida e de coloração branca a amarelo pálido. O produto é equipado com um sistema de segurança automático com um êmbolo (borracha de bromobutil) e uma agulha (aço inoxidável, 1,2 mm x 20 mm) coberta por uma tampa de plástico.

Cada seringa preenchida pronta para uso é acondicionada em uma bandeja plástica e embalada com um invólucro laminado, dentro de um cartucho de cartolina.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Uma vez retirado do refrigerador, o produto deixado no seu invólucro laminado selado pode ser devolvido ao refrigerador para continuação de armazenamento e posterior utilização, desde que tenha sido armazenado por um período não superior a 72 horas e abaixo de 40°C.

O medicamento deve ser administrado imediatamente após abertura do invólucro laminado. Não utilizar caso o invólucro laminado esteja deteriorado ou aberto.

A injeção do medicamento deve ser realizada de acordo com as instruções descritas nesta bula.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Somatuline® Autogel® é apresentado em três concentrações / doses: 60 mg, 90 mg e 120 mg. Mantenha o produto em temperatura ambiente por 30 minutos antes da sua administração.

Início do Tratamento:

- **Acromegalia**

A dose inicial recomendada é de 60 mg a 120 mg, administrada a cada 28 dias.

- **Tumores Neuroendócrinos / Carcinoides**

A dose inicial recomendada é de 60 mg a 120 mg, administrada a cada 28 dias.

- **Tratamento de Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos TNE-GEP em pacientes adultos com doença irresssecável, localmente avançada ou metastática:**

A dose recomendada de Somatuline® Autogel® é de uma injeção de 120 mg administrada a cada 28 dias.

Ajuste do Tratamento:

O tratamento deve ser ajustado de acordo com a resposta individual do paciente. A dose deve ser individualizada de acordo com a resposta clínica, avaliada através do monitoramento dos níveis plasmáticos de GH e IGF-1 e dos sintomas clínicos.

- **Acromegalia**

Recomendado:

- Reduzir a dose quando os níveis plasmáticos dos hormônios estão normalizados (GH < 1 ng/mL e IGF-1 normalizado e/ou resolução dos sintomas clínicos).
- Manter a dose quando o nível plasmático de GH estiver entre 2,5 ng/mL e 1 ng/mL.
- Aumentar a dose quando o nível plasmático de GH estiver acima de 2,5 ng/mL.

Pacientes acromegálicos bem controlados com análogos de somatostatina podem ser tratados com Somatuline® Autogel® 120 mg a cada 42 ou 56 dias.

O monitoramento a longo prazo dos sintomas e dos níveis de GH e IGF-1 deve ser realizado rotineiramente em todos os pacientes.

- **Tumores Neuroendócrinos / Carcinoides**

No caso de resposta inadequada ou insuficiente, definida pela presença de sintomas clínicos (flush e fezes amolecidas), a dose deve ser ajustada para 120 mg a cada 28 dias.

No caso de resposta adequada, definida pela ausência de sintomas clínicos (flush e fezes amolecidas), a dose pode ser ajustada.

- **Tratamento de Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) em pacientes adultos com doença irresssecável, localmente avançada ou metastática:**

O tratamento com Somatuline® Autogel® deve ser realizado pelo tempo que for necessário, ou seja, a ser definido pelo médico conforme acompanhamento periódico do paciente, para controle tumoral.

Insuficiência renal/hepática:

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal/hepática, devido à ampla janela terapêutica da lanreotida, conforme descrito no item 3. Características Farmacológicas.

Pacientes idosos:

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos, devido à ampla janela terapêutica da lanreotida, conforme descrito no item 3. Características Farmacológicas.

Pacientes pediátricos:

A segurança e a eficácia de Somatuline® Autogel® para pacientes pediátricos e adolescentes não foram estabelecidas.

Método de administração

Somatuline® Autogel® deve ser administrado na porção profunda do tecido subcutâneo, na região do quadrante superior externo das nádegas ou na parte externa superior da coxa.

Para minimizar a dor relacionada à aplicação da medicação, recomenda -se que o Somatuline® Autogel® esteja em temperatura ambiente no momento da administração, devendo o mesmo ser retirado de refrigeração com no mínimo 30 minutos de antecedência.

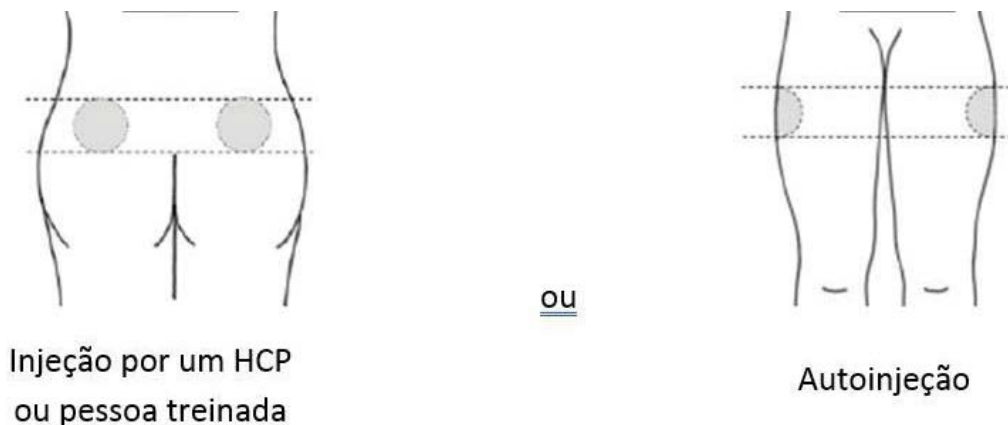
A administração deve ser realizada por profissional de saúde. Porém, para pacientes que recebem dose estável de Somatuline® Autogel®, o medicamento pode ser administrado pelo próprio paciente ou pelo responsável pelo

paciente, após treinamento adequado com um profissional de saúde. Em caso de autoaplicação, a injeção deve ser realizada na região superior externa das coxas.

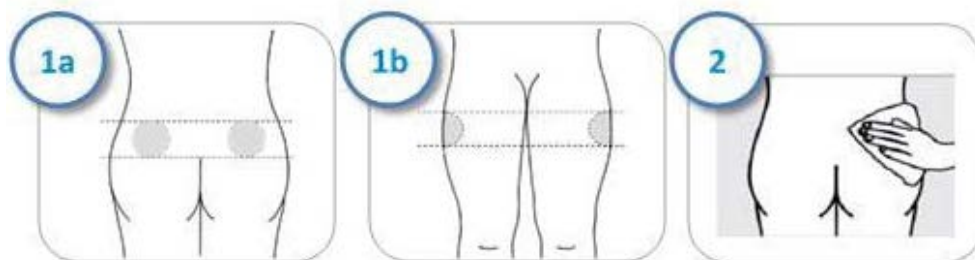
A decisão de administração pelo paciente ou pessoa treinada deve ser tomada por um profissional de saúde habilitado.

Independente da região de injeção, a pele não deve ser dobrada, devendo ser mantida esticada, e a agulha deve ser inserida rapidamente por todo o seu comprimento, perpendicularmente à pele.

O local de aplicação deve ser alternado entre os lados direito e esquerdo. Conforme figura abaixo:



Etapa 1 – Inserir:



1. Escolha um local para a injeção:

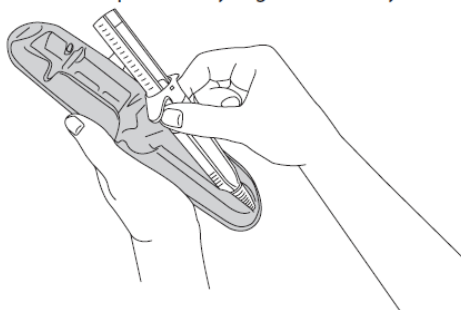
1a. O quadrante externo superior da nádega (para injeção por profissionais de saúde ou outra pessoa treinada) OU

1b. A parte externa superior da coxa (local alternativo eventual ou para a autoaplicação).

Observação: Alterne o local de injeção entre os lados direito e esquerdo a cada aplicação do Somatuline® Autogel®.

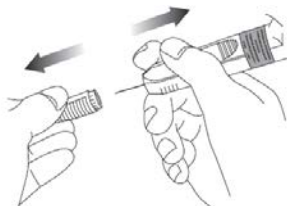
2. Limpe o local de injeção.

3. Antes de injetar, retire a seringa da bandeja. Descartar a bandeja.



Etapa 2 – Injetar:

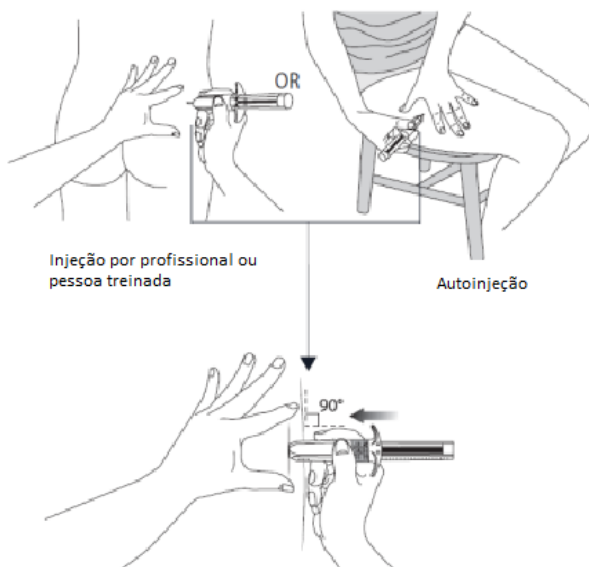
4. Retire a tampa da agulha e descarte-a.



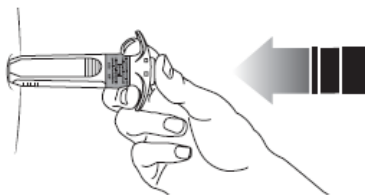
5. Estique a pele à volta do local de injeção com o polegar e o indicador.

6. Insira rapidamente a agulha em toda a sua extensão de forma perpendicular à pele (90°). Quando a agulha estiver totalmente inserida, pare de esticar a pele com a outra mão. Não aspire a seringa.

7. Injete todo o medicamento devagar. Normalmente são necessários 20 segundos. Injete toda a dose até o êmbolo não avançar mais.



Nota: mantenha a pressão no êmbolo com o polegar para evitar a ativação do sistema automático de segurança.

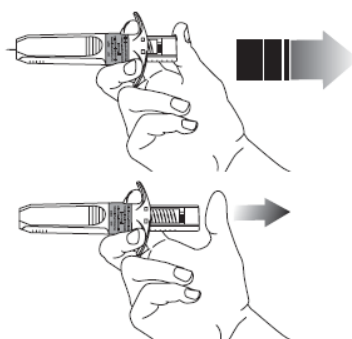


Etapa 3 - Retirar:

8. Sem reduzir a pressão sobre o êmbolo, retire a agulha do local de injeção.



9. Agora libere a pressão sobre o êmbolo. A agulha vai automaticamente retrair para dentro da proteção da agulha, onde ficará permanentemente bloqueada. Descarte a seringa usada em um recipiente apropriado. NÃO descarte o dispositivo no lixo comum.



10. Aplique uma ligeira pressão sobre o local de injeção com uma bola de algodão seca ou gaze esterilizada para evitar que sangre. Não esfregue nem massageie o local de injeção após a administração.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas e os eventos adversos são classificados de acordo com a sua frequência, primeiro os mais frequentes, usando os seguintes parâmetros:

Frequência	Parâmetros
$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)	Muito comum
$\geq 1/100$, $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)	Comum (frequente)
$\geq 1/1000$, $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)	Incomum (infrequente)
Desconhecida	Não se pode fazer estimativas com os dados disponíveis

Os eventos adversos relacionados à lanreotida mais comuns são distúrbios do sistema gastrointestinal (os mais comumente descritos são diarreia e dor abdominal, geralmente leve a moderada e transitória), colelitíase (frequentemente assintomática) e reações no sítio de injeção (dor, nódulos e endurecimento).

O perfil de efeitos indesejáveis é semelhante para todas as indicações.

Acromegalia

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
Distúrbios do metabolismo e nutrição		Hipoglicemia	Diabetes mellitus, hiperglicemia
Distúrbios psiquiátricos			Insônia
Distúrbios do sistema nervoso		Tontura, dor de cabeça	
Distúrbios cardíacos		Bradicardia sinusal	
Distúrbios vasculares			Rubor (vermelhidão na pele)
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia, fezes amolecidas, dor abdominal	Náusea, vômito, constipação, flatulência, distensão abdominal, desconforto abdominal e dispepsia.	Fezes descoloridas
Distúrbios hepatobiliares	Colelitíase	Dilatação biliar	
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo		Alopécia, hipotricose	
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação		Fadiga, reações no local da injeção (dor, endurecimento, massa, nódulo e prurido)	Astenia (perda ou diminuição da força física)
Investigações		ALT aumentada, AST anormal, ALT anormal, aumento da bilirrubina sanguínea, aumento de glicose no sangue, hemoglobina glicosilada aumentada, perda de peso.	AST aumentada, fosfatase alcalina sanguínea aumentada, bilirrubina sanguínea anormal, hiponatremia. (diminuição dos níveis de sódio no sangue)

Tumores Neuroendócrinos / TNE-GEP

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 to <1/10)	Incomum (≥1/1,000 to <1/100)
Distúrbios do metabolismo e nutrição		Hipoglicemia, diminuição do apetite, Diabetes mellitus, hiperglicemia	
Distúrbios do sistema nervoso		Tontura, dor de cabeça e letargia	
Distúrbios gastrointestinais	Diarréia	Náusea, vômito, constipação, flatulência, distensão abdominal, dispepsia, esteatorréia e dor abdominal	
Distúrbios hepatobiliares		Colelítase	
Distúrbios do músculo esquelético e do tecido conjuntivo		Dor musculoesquelética e mialgia	
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo		Alopecia	
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação		Fadiga, reações no local de injeção (dor, massa, endurecimento, nódulo, prurido), astenia	
Investigações		Perda de peso, diminuição das enzimas pancreáticas	

Dados de segurança pós-comercialização para todas as indicações

As frequências dos eventos adversos pós-comercialização não são conhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistema de Órgãos	Reação Adversa
Distúrbios gastrointestinais	Insuficiência pancreática exócrina Pancreatite
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação	Abcesso no local da injeção
Distúrbios hepatobiliares	Colangite Colecistite
Distúrbios do sistema imune	Reações alérgicas (incluindo angioedema, anafilaxia e hipersensibilidade)

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

10. SUPERDOSE

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

Em caso de superdose, o tratamento sintomático é indicado.



DIZERES LEGAIS

Registro: 1.6977.0002

Importado e Registrado por:

Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.

Praça Professor José Lannes, 40 – cj. 101

04571-100, São Paulo - SP

CNPJ nº 07.718.721/0001-80

Produzido por:

Ipsen Pharma Biotech

Signes - França



sac.brasil@ipsen.com

USO SOB PRESCRIÇÃO

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Uso restrito a estabelecimentos de saúde

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/01/2026

VPS V03.1MS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999;2:29-4;
2. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355: 2558-73;
3. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (8):2646-52;
4. Eastman RC, Gorden P, Glatstein E, Roth J. Radiation therapy of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Amer* 1992; 21: 693-712;
5. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. *Acta Med Scand* 1988; 223 (4): 327-335;
6. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ and Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinology* 1994; 41: 95-102;
7. Caron P, Beckers A., Cullen D. et al. Efficacy of the New Long-Acting Formulation of Lanreotide (Lanreotide Autogel) in the Management of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2002, 87(1):99-104;
8. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, et al: Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 711-718;
9. Lancranjan I, Atkinson AB, Group TSL. Results of a European Multicentre study with Sandostatin LAR in acromegalic patients. *Pituitary* 1999; 1: 105-14;
10. Chanson P, Leselbaum A, Blumberg J, Schaison G. Efficacy and tolerability of the long-acting somatostatin analog lanreotide in acromegaly. A 12-month multicenter study of 58 acromegalic patients. *Pituitary* 2000; 2 (4): 269-76;
11. Clayton RN: Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev.* 2003; 24: 272–277 12;
12. Colao A, Marzullo P, Spiezia S, et al: Effect of two years of growth hormone and insulin-like growth factor-I suppression on prostate disease in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (10): 3754-3761;
13. Colao A, Marzullo P, Lombardi G, et al: Effect of a six-month treatment with lanreotide on cardiovascular risk factors and arterial intima-media thickness in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol.* 2002; 146 (3): 303-309;
14. Koop BL, Harris AG, Ezzat S: Effect of octreotide on glucose tolerance in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 1994; 130:581-586;
15. Ip MS, Tan KC, Peh WC, et al: Effect of Sandostatin LAR on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. *Clin Endocrinol.* 2001; 55: 477-48;
16. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, et al: Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (10): 4554-4563;
17. Lombardi G, Colao A, Marzullo P, et al: Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-induced GH and IGF-I decrease in acromegaly. A prospective multi-center study. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25: 971-976;
18. Lombardi G, et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (Lanreotide Autogel) in somatostatin analogue-naïve patients with Acromegaly. *J. Endocrinol* 2009; 32: 202-209;
19. Colao A, et al. Significant tumour shrinkage after 12 months of Lanreotide Autogel-120 mg treatment given first-line in acromegaly. *Clinical Endocrinology*; doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03503;

20. Maiza JC, et al. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clinical Endocrinology* 2007; 67, 282-289;
21. Merza Z. Modern treatment of acromegaly. *Postgrad Med J* 2003;79:189-194;
22. Freda PU. Somatostatin Analogs in Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(7):3013-3018;
23. Chanson P, et al. French consensus on the management of acromegaly. *Ann Endocrinol (Paris)* (2009) doi:10.1016/j.ando.2008.12.011;
24. Melmed S, et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2009, 94(5):0000-0000;
25. Ramage J.K., Davies A.H.G., Ardill J. et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54; iv1-iv16;
26. Ruzsniowski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, O'Toole D, Arnold R, Tomassetti P, Bax N, Caplin M, Eriksson B, Glaser B, Ducreux M, Lombard-Bohas C, de Herder WW, Delle Fave G, Reed N, Seitz JF, Van Cutsem E, Grossman A, Rougier P, Schmidt W, Wiedenmann B. Rapid and Sustained Relief from the Symptoms of Carcinoid Syndrome: Results from an Open 6-Month Study of the 28-Day Prolonged-Release Formulation of Lanreotide. *Neuroendocrinology* 2004;80:244-251.
27. Caplin ME, Pavel M, Cwikta JB. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumours. *NEJM*. 2014. 371: 224-33
28. 2De Moura, P.; Vidal, F. "Transdução de sinais: uma revisão sobre proteína G". *Scientia Medica* 2011, 21, 31
29. Nikou GC, Lygidakis NJ, Toubanakis C, Pavlatos S, Tseleni-Balafouta S, Giannatou E, Mallas E, Safioleas M (2005). "Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in a series of 101 patients: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues". *Hepato-Gastroenterology*. 52 (63): 731–41.
30. Strosberg J, Kvols L. "Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors". *World J Gastroenterol* 2010; 16(24): 2963-2970

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/07/2013	0584323/13-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2013	0584323/13-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2013	Composição 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 1. Indicações 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP / VPS	60 MG, 90 MG e 120 MG SOL INJ LIB PROL CT ENV SER PRENC PLAS TRANS AG RETRÁTIL X 0,5 ML
10/02/2015	0127383/15-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2014	0240228/14-9	7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICO S - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	01/09/2014	Dizeres legais	VP / VPS	60 MG, 90 MG e 120 MG SOL INJ LIB PROL CT ENV SER PRENC PLAS TRANS AG RETRÁTIL X 0,5 ML
20/07/2016	2100301/16-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2016	2044973/16-9	7115 - Alteração na AFE/AE – Responsável Técnico (automático)	08/07/2016	Dizeres legais	VP / VPS	60 MG, 90 MG e 120 MG SOL INJ LIB PROL CT ENV SER PRENC PLAS TRANS AG RETRÁTIL X 0,5 ML
10/10/2016	2372960/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2016	2372960/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2016	8. Posologia e modo de usar	VPS	60 MG, 90 MG e 120 MG SOL INJ LIB PROL CT ENV SER PRENC PLAS TRANS AG RETRÁTIL X 0,5 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/04/2017	0632176/14-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/08/2014	0632176/14-3	1449 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE INDICAÇÃO TERAPÊUTICA NOVA NO PAÍS	24/04/2016	1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 1. Indicações 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP / VPS	60 MG, 90 MG e 120 MG SOL INJ LIB PROL CT ENV SER PRENC PLAS TRANS AG RETRÁTIL X 0,5 ML
11/08/2017	1684700/17-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/08/2017	1320115/17-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/08/2017	1. Para que este medicamento é indicado? 1. Indicações.	VP / VPS	60 MG, 90 MG e 120 MG SOL INJ LIB PROL CT ENV SER PRENC PLAS TRANS AG RETRÁTIL X 0,5 ML
18/10/2017	2123190/17-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/10/2017	2123190/17-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/10/2017	6. Como devo usar este medicamento? 8. Posologia e Modo de usar	VP / VPS	60 MG, 90 MG e 120 MG SOL INJ LIB PROL CT ENV SER PRENC PLAS TRANS AG RETRÁTIL X 0,5 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/10/2017	2137172/17-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2017	2137172/17-5	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2017	8. Posologia e Modo de usar – Método de Administração (Etapa 1 – figura 3)	VPS	60 MG, 90 MG e 120 MG SOL INJ LIB PROL CT ENV SER PRENC PLAS TRANS AG RETRÁTIL X 0,5 ML
01/11/2018	1052991/18-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2018	1052991/18-8	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2018	8.Quais os males que este medicamento pode me causar? 9.Reações adversas	VP / VPS	60 MG, 90 MG e 120 MG SOL INJ LIB PROL CT ENV SER PRENC PLAS TRANS AG RETRÁTIL X 0,5 ML
24/04/2020	1264606/20-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2019	2402893/19-2	11083 - RDC 73/2016 - NOVO - Mudança maior de embalagem secundária ou envoltório intermediário do medicamento	13/04/2020	- Forma farmacêutica e apresentações - Composição 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres legais 5. Advertências e precauções	VP / VPS	60 MG, 90 MG e 120 MG SOL INJ LIB PROL CT ENV AL/PLAS SER PRENC PLAS TRANS AG RETRÁTIL X 0,5 ML

							8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas		
05/06/2020	1780595/20-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/02/2020	0594685/20-9	10294 - MEDICAMEN TO NOVO - Inclusão de rotulagem - Nova destinação	18/05/2020	- Dizeres legais	VP /VPS	60 MG, 90 MG e 120 MG SOL INJ LIB PROL CT ENV SER PRENC PLAS TRANS AG RETRÁTIL X 0,5 ML
Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/11/2020	3942714/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2020	1780595/20-3	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2020	Não se aplica	VPS	60 MG, 90 MG e 120 MG SOL INJ LIB PROL CT ENV SER PRENC PLAS TRANS AG RETRÁTIL X 0,5 ML

08/01/2021	0095368/21-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/07/2020	2364290/20-4	10294 - MEDICAMEN TO NOVO - Inclusão de rotulagem - Nova destinação	10/12/2020	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 8. Reações Adversas	VP / VPS	60 MG, 90 MG e 120 MG SOL INJ LIB PROL CT ENV SER PRENC PLAS TRANS AG RETRÁTIL X 0,5 ML
20/03/2023	0277817/23-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2022	4856998/22-6	70798 – AFE – ALTERAÇÃO – MEDICAMEN TO S E/OU INSUMOS FARMACÊUT IC OS – ENDEREÇO MATRIZ	05/12/2022	DIZERES LEGAIS	VP / VPS	60 MG, 90 MG e 120 MG SOL INJ LIB PROL CT ENV SER PRENC PLAS TRANS AG RETRÁTIL X 0,5 ML
20/01/2025	0083708/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/01/2025	0083708/25-1	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/01/2025	VP: Dizeres legais 1. Para que este medicamento é indicado? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Dizeres legais 1. Indicações 2. Resultados de eficácia	VP / VPS	60 MG, 90 MG e 120 MG SOL INJ LIB PROL CT ENV SER PRENC PLAS TRANS AG RETRÁTIL X 0,5 ML

							3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas		
Não disponível	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/11/2024 (Assunto 11707) 19/11/2024 (Assunto 11113)	1555935/24-1 (Assunto 11707) 1584503/24-6 (Assunto 11113)	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento e 11113 - RDC 73/2016 - NOVO - Mudança de condição de armazenamento adicional do medicamento	08/12/2025	VP: 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS: 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VP / VPS	60 MG, 90 MG e 120 MG SOL INJ LIB PROL CT ENV SER PRENC PLAS TRANS AG RETRÁTIL X 0,5 ML