

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Somatuline[®] autogel[®]

acetato de lanreotida

RESERVADO PARA USO HOSPITALAR OU EM CLÍNICA MÉDICA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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 uma seringa preenchida com dispositivo retrátil 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 *

Excipientes: água para injeção e ácido acético glacial (para ajuste de pH)..... 0,5mL

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

acetato de lanreotida, expresso como lanreotida 90 mg *

Excipientes: água para injeção e ácido acético glacial (para ajuste de pH)..... 0,5mL

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

acetato de lanreotida, expresso como lanreotida 120 mg *

Excipientes: água para injeção e ácido acético glacial (para ajuste de pH)..... 0,5mL

*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 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 para os quais cirurgia e/ou radioterapia não consistem opção de tratamento.
- Tratamento de sintomas clínicos associados à acromegalia.

Tumores Neuroendócrinos / Carcinoides:

- Tratamento de sintomas clínicos associados a tumores neuroendócrinos / carcinoides.

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 consistem 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 :

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, são usualmente localizados no trato gastrointestinal (90%) e pâncreas, mas também podem ser encontrados nos brônquios pulmonares. Tais tumores podem ser endocrinologicamente inertes ou 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, *flush*, broncoconstrição, e eventualmente doença cardíaca valvar, associada 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), marcadores bioquímicos (5-HIAA e Cromogranina A), associados aos tumores neuroendócrinos / carcinoides [26].

As referências bibliográficas estão relacionadas ao final dessa bula.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hormônio de crescimento. Código ATC: H01C B03.

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 o 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 anti-secretória exócrina geral. Inibe 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 é muito mais ativa do que a somatostatina endógena, e apresenta duração de ação prolongada.

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.

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 (GEP-NET), incluindo 165 com insuficiência renal leve a moderada (106 e 59, respectivamente) tratados com Somatuline® autogel®. Pacientes com Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (GEP-NET) com insuficiência renal grave não foram estudados.

Nenhum paciente com Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (GEP-NET) com insuficiência hepática (pelo escore 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Somatuline® autogel® é contraindicado para indivíduos com hipersensibilidade conhecida à 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.

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 escrutínio 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.

Em pacientes com tumores neuroendócrinos / carcinoides, a lanreotida não deve ser prescrita antes de se excluir a possibilidade de presença de tumor intestinal obstrutivo.

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®, vertigem foi relatada para Somatuline PR. Caso o paciente apresente qualquer suspeita, não é recomendado que dirija ou utilize máquinas.

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.**

Dados Não-Clínicos:

Estudos realizados em animais não mostraram evidência de efeitos teratogênicos associados à lanreotida durante a organogênese. Redução da fertilidade foi observada em ratos fêmeas devido à inibição da secreção de GH em doses terapêuticas humanas.

Dados Clínicos:

Os dados sobre um número limitado de exposições à lanreotida durante a gravidez não indicam que a lanreotida tenha causado qualquer reação adversa à gravidez ou à saúde do feto ou neonato. Até a presente data, nenhum outro dado epidemiologicamente relevante está disponível.

Como estudos animais não são sempre preditivos da resposta humana, a lanreotida somente deve ser administrada à gestantes se estritamente necessário.

Não se sabe se a lanreotida é excretada no leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano, é necessário cuidado caso a lanreotida seja administrada durante a lactação.

Dados Pré-Clínicos de Segurança:

Em estudos de bioensaio carcinogênico conduzidos em ratos e camundongos, não foram observadas alterações neoplásicas em doses terapêuticas humanas. Foi observado aumento da incidência de tumores subcutâneos no sítio de aplicação, provavelmente devido à alta frequência de aplicação em animais (diariamente) comparada à aplicação mensal em humanos, e, portanto, não é considerado fato clinicamente relevante.

A lanreotida não mostrou potencial genotóxico em baterias padronizadas de testes realizadas *in vitro* e *in vivo*.

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: Conservar entre 2°C e 8°C (sob refrigeração). Não congelar.

Prazo de validade: 24 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.

Para sua segurança, mantenha o medicamento em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

Somatuline® autogel® é apresentado como seringa preenchida, pronta para o uso, contendo a solução saturada de liberação prolongada, translúcida e de coloração branca a amarelo pálido.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

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 dosagens: 60 mg, 90 mg e 120 mg.

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.

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.

▪ 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.

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:

Somatuline® autogel® não é recomendado para uso por pacientes pediátricos devido à falta de dados de segurança e eficácia.

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

Somatuline® autogel® deve ser administrado na porção profunda do tecido subcutâneo, na região do quadrante superior externo das nádegas.

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 auto-aplicação, 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 sítio de aplicação deve ser alternado entre os lados direito e esquerdo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Frequência	Parâmetros
> 1/10 (> 10%)	Muito comum
> 1/100, < 1/10 (> 1% e < 10%)	Comum (frequente)
> 1/1000, < 1/100 (> 0,1% e < 1%)	Incomum (infrequente)
> 1/10.000, < 1/1000 (> 0,01% e < 0,1%)	Rara

< 1/10.000 (> 0,001%)

Muito rara

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 eventos adversos é semelhante para todas as indicações.

Exames laboratoriais

Comum: ALT anormal, AST anormal, bilirrubina sanguínea aumentada, hiperglicemia, hemoglobina glicosilada aumentada, perda de peso

Incomum: AST elevada, fosfatase alcalina sanguínea aumentada, bilirrubina sanguínea anormal, hiponatremia

Distúrbios Cardíacos

Comum: bradicardia sinusal

Distúrbios do Sistema Nervoso Central

Comum: vertigem, cefaléia

Distúrbios do Trato Gastrointestinal

Muito comum: diarreia, fezes amolecidas, dor abdominal

Comum: náusea, vômito, constipação, flatulência, distensão abdominal, desconforto abdominal, dispepsia

Incomum: acolia fecal

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo

Comum: alopecia, hipotricose

Distúrbios Nutricionais e do Metabolismo

Comum: hipoglicemia

Incomum: diabetes mellitus, hiperglicemia

Distúrbios Vasculares

Incomum: rubor

Distúrbios Gerais e do Local de Administração

Comum: fadiga, reações no local de administração (dor, massa, endurecimento, nódulo, prurido)

Incomum: astenia

Distúrbios do Sistema Hepatobiliar

Muito comum: colelitíase

Comum: dilatação biliar

Distúrbios Psiquiátricos

Incomum: insônia

Dados de segurança pós-comercialização:

Distúrbios do Trato Gastrointestinal

Frequência desconhecida: esteatorreia

Distúrbios do Sistema Hepatobiliar

Frequência desconhecida: colecistite

A experiência de segurança pós-comercialização não permitiu identificar qualquer outra informação relevante além de relatos ocasionais de pancreatite.

Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br ou para a Vigilância Estadual ou Municipal.

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

MS - 1.6977.0002

Farmacêutica Responsável:

Dra. Heloisa Zeringota

CRF - SP nº 10.078

Importado por:

Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.

Avenida Engenheiro Luis Carlos Berrini, 1297 cj 62

04571-010 Cidade Monções – São Paulo - SP

CNPJ nº 07.718.721/0001-80

Fabricado por:

Ipsen Pharma Biotech

Parc d'Activités du Plateau de Signes

Chémin Départemental N° 402

83870 Signes - França



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Julho/2016



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. Ruzniewski 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.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/07/2016		10451 - MEDICAMENT O 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	Solução injetável de liberação prolongada em seringa preenchida, pronta para o uso contendo 60 mg, 90 mg ou 120 mg de acetato de lanreotida Cada embalagem contém uma seringa preenchida com dispositivo retrátil automático de segurança, incluindo agulha em aço inoxidável, e acondicionada em invólucro laminado.
10/02/2015	0127383/15-3	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2014	0240228/14-9	7162 - MEDICAMENT OS E INSUMOS FARMACÊUTIC OS - (Alteração na AFE) de IMPORTADOR A do produto - ENDEREÇO DA SEDE	01/09/2014	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução injetável de liberação prolongada em seringa preenchida, pronta para o uso contendo 60 mg, 90 mg ou 120 mg de acetato de lanreotida

BEAUFOR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA.

ESCRITÓRIO

Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, n° 1.297, cj. 61 - Cidade Monções

04571-010 São Paulo - SP - Brasil

									Cada embalagem contém uma seringa preenchida com dispositivo retrátil automático de segurança, incluindo agulha em aço inoxidável, e acondicionada em invólucro laminado.
19/07/2013	0584323/13-5	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2013	0584323/13-5	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2013	<ul style="list-style-type: none"> • COMPOSIÇÃO • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • INDICAÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS 	VP/VPS	Solução injetável de liberação prolongada em seringa preenchida, pronta para o uso contendo 60 mg, 90 mg ou 120 mg de acetato de lanreotida Cada embalagem contém uma seringa preenchida com dispositivo retrátil automático de segurança, incluindo agulha em aço inoxidável, e acondicionada em invólucro laminado.