

MODELO DE TEXTO DE BULA

SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

SUPREFACT[®] Depot

acetato de busserrelina

6,6 mg/implante

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Suprefact[®] Depot (acetato de busserrelina) 2 meses - Implante subcutâneo - embalagem com uma seringa descartável estéril contendo 1 implante composto de 2 microbastonetes idênticos

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Suprefact[®] Depot (acetato de busserrelina) 2 meses:

Cada implante, composto de 2 microbastonetes, contém:

acetato de busserrelina (equivalente a 6,3 mg de busserrelina)6,6 mg

poli-(D,L-lactida-co-glicolida) 75:2526,4 mg

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: Suprefact[®] Depot (acetato de busserrelina) inibe a secreção da testosterona através de liberação controlada de busserrelina e está indicado no tratamento de carcinoma de próstata avançado.

Cuidados de armazenamento: na sua embalagem original, Suprefact[®] Depot (acetato de busserrelina) 2 meses deve ser conservado sob refrigeração (2-8 °C).

Prazo de validade: vide cartucho. Ao adquirir o medicamento confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa do produto. Nunca use medicamento com prazo de validade vencido, pois pode ser prejudicial à sua saúde.

Cuidados de administração: as doses e os intervalos de aplicação indicados pelo médico devem ser seguidos rigorosamente para se obter os efeitos desejados.

Interrupção do tratamento: não interromper ou modificar o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações Adversas: informe seu médico no caso de aparecimento de reações desagradáveis, tais como: dores nos ossos, fluxo urinário prejudicado, ondas de calor, impotência e/ou perda do desejo sexual, dor de cabeça, bem como quaisquer outros sinais ou sintomas.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: o médico deve ter conhecimento da medicação que o paciente estiver tomando. Deve-se empregar atenção especial quando Suprefact[®] Depot (acetato de busserrelina) é usado simultaneamente com antidiabéticos.

Contra-indicações e Precauções: Suprefact[®] Depot (acetato de busserrelina) é contra-indicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade a busserrelina. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. Informe seu médico caso você seja hipertenso, diabético ou tenha depressão.

Informe ao seu médico caso você tenha histórico de depressão ou fatores de risco conhecidos para osteoporose/osteopenia, para que você seja cuidadosamente monitorizado.

Devido à supressão de testosterona, a terapia com agonista GnRH pode aumentar o risco de anemia.

Efeito na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Alguns efeitos adversos (por exemplo: vertigem) podem prejudicar a habilidade de concentração e reação, sendo, portanto um risco nas situações onde estas habilidades são de particular importância.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Farmacodinâmica

Busserrelina é um análogo do hormônio natural liberador da gonadotrofina (gonadorelina; GnRH), com elevada atividade biológica. Após administrações repetidas de busserrelina, a secreção de gonadotrofinas e esteroides gonadais é significativamente inibida. O efeito farmacológico pode ser atribuído à baixa regulação dos receptores LH-RH da glândula pituitária.

Em homens, a inibição da liberação de gonadotrofina resulta em redução duradoura da síntese e secreção de testosterona. Em mulheres, a inibição da liberação de gonadotrofina pulsátil bloqueia confiavelmente a secreção de estrogênio.

O efeito supressor da busserrelina na secreção de esteroides gonadais depende da dose diária, frequência de aplicação e duração do tratamento.

Até mesmo quando o nível sérico de busserrelina está abaixo do limite de detecção, a liberação de gonadotrofina é preservada devido à ligação sustentada aos receptores do lobo anterior da glândula pituitária (aproximadamente 3 horas).

Enquanto a liberação de gonadotrofina é inibida durante tratamento prolongado com busserrelina, a secreção de outros hormônios pituitários (hormônio do crescimento, prolactina, ACTH, TSH) não é diretamente influenciada. Entretanto, a deficiência de estrogênio pode causar um decréscimo da secreção do hormônio do crescimento e de prolactina. A secreção de esteróides adrenais permanece inalterada.

Em termos de inibição completa da síntese testicular de testosterona, a busserrelina é igualmente tão eficaz quanto a orquiectomia no tratamento do carcinoma de próstata. Quando comparada a orquiectomia, a busserrelina oferece as vantagens de reversibilidade e redução do *stress* psicológico para o paciente.

Farmacocinética

A busserrelina é solúvel em água; quando administrada por via subcutânea, ela é seguramente absorvida.

Ocorre acúmulo da busserrelina preferencialmente no fígado e rins, bem como no lobo anterior da glândula pituitária, o órgão alvo.

A busserrelina circulante no soro é predominantemente inalterada, em sua forma ativa. A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 15%. A busserrelina e seus metabólitos inativos são excretados pelas vias renal e biliar. A concentração sérica e a excreção de busserrelina na urina apresentam o mesmo perfil de tempo. Em homens, aproximadamente 50% da busserrelina excretada na urina está na forma inalterada.

A busserrelina é metabolizada por peptidases (peptidase piroglutamil e endopeptidases do tipo quimotripsina) no fígado e rins, assim como no trato gastrointestinal, e certamente inativada. Na glândula pituitária, o receptor ligado a busserrelina é inativado por enzimas localizadas na membrana.

A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 50 a 80 minutos após administração intravenosa e de 80 minutos após administração subcutânea.

Uma pequena proporção da dose de busserrelina é secretada no leite materno. De acordo com a experiência clínica atual, estas quantidades não causam nenhum efeito hormonal na criança.

Dados de segurança pré-clínica

Não foram detectados sinais de toxicidade ou alterações histopatológicas em estudos prolongados de farmacologia e toxicologia em ratos, cães e macacos; os efeitos endócrinos observados foram restritos às gônadas.

Ocorre adenoma pituitário durante tratamento prolongado em ratos; este fenômeno não tem sido observado em cães e macacos.

- **Toxicidade sobre a reprodução**

A busserrelina não apresenta efeitos embriotóxicos ou teratogênicos. Nenhuma toxicidade materna ou fetal relevante para seres humanos foi observada em estudos com animais.

- **Imunotoxicologia**

Em animais e humanos não ocorre formação de anticorpos para a busserrelina, mesmo durante tratamento prolongado.

- **Mutagenicidade**

A busserrelina não demonstrou potencial mutagênico em nenhum dos estudos realizados.

- **Potencial neoplásico**

A busserrelina não demonstrou potencial carcinogênico em nenhum dos estudos realizados.

- **Tolerância local**

A tolerância local de busserrelina após a injeção ou após a aplicação na mucosa em soluções aquosas é excelente. A tolerância local do implante de busserrelina é boa e reações teciduais no local de aplicação da injeção são mínimas.

INDICAÇÕES

Tratamento endócrino de carcinoma da próstata hormônio-dependente avançado.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao acetato de busserrelina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Em pacientes com hipertensão, a pressão sanguínea deve ser monitorizada regularmente (risco de comprometimento dos níveis pressóricos).

Em pacientes diabéticos, os níveis de glicemia devem ser regularmente monitorizados (risco de comprometimento do controle metabólico).

Pacientes com histórico de depressão, devem ser cuidadosamente monitorados e tratamento deve ser instituído se necessário (risco de reaparecimento ou piora do quadro de depressão).

Particularmente em pacientes com fatores de risco conhecidos para osteoporose, recomenda-se o monitoramento periódico da densidade mineral óssea (DMO) e o uso de medidas preventivas durante o tratamento, para prevenir osteopenia/osteoporose (risco de redução da densidade mineral que pode levar à osteoporose e aumentar o risco de fratura óssea)

Recomenda-se que a administração de um anti-androgênico seja iniciada como terapia adjuvante aproximadamente 5 dias antes do início do tratamento com Suprefact® Depot (acetato de busserrelina).

Essa terapia adjuvante deve ser administrada concomitantemente ao tratamento com a busserrelina durante 3 a 4 semanas. Após este período, os níveis de testosterona geralmente diminuem para valores dentro do intervalo desejado como resposta ao tratamento com busserrelina.

Em pacientes com metástases conhecidas, por exemplo, em coluna espinhal, esta terapia adjuvante com um anti-androgênico é indispensável para prevenir complicações iniciais que podem incluir, por exemplo, compressão espinhal e paralisia, desenvolvendo-se a partir da ativação transitória do tumor e de suas metástases (ver item REAÇÕES ADVERSAS).

Estudos epidemiológicos publicados sugerem uma relação entre o tratamento com agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e o aumento do risco de doenças cardiovasculares (tais como infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca e acidente vascular cerebral) e diabetes mellitus. Estes riscos devem ser avaliados antes do início e durante a terapia, e os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e tratados adequadamente.

Devido à supressão de testosterona, a terapia com agonista de GnRH pode aumentar o risco de anemia. Pacientes devem ser avaliados para este risco e monitorados.

Habilidade para dirigir ou realizar tarefas que requerem atenção:

Algumas reações adversas (por exemplo: vertigem) podem prejudicar a habilidade de concentração e reação do paciente, e, portanto, constituem um risco em situações onde estas habilidades são de particular importância (por exemplo: dirigir veículo ou operar máquina).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Durante o tratamento com busserrelina, o efeito de agentes antidiabéticos pode ser atenuado (ver item REAÇÕES ADVERSAS).

REAÇÕES ADVERSAS

O tratamento com busserrelina pode causar:

- Em investigação: alterações nos lipídeos sanguíneos, aumento dos níveis séricos das enzimas hepáticas (por exemplo: transaminases), aumento da bilirrubina, alterações no peso (aumento ou diminuição).
- Distúrbios cardíacos: palpitações.
- Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo: trombocitopenia e leucopenia.
- Distúrbios do sistema nervoso: cefaléia, distúrbios do sono, sonolência, distúrbios de memória e concentração, vertigem.
- Distúrbios visuais: visão prejudicada (por exemplo: visão turva), sensação de pressão retrocular.
- Distúrbios auditivo e labirinto: tinido, distúrbios na audição.
- Distúrbios gastrintestinais: náusea, vômito, diarreia, constipação.
- Distúrbios no tecido subcutâneo e pele: alterações no couro cabeludo e nos pêlos do corpo (aumento ou diminuição).
- Distúrbios do tecido conjuntivo e músculoesquelético: desconforto musculoesquelético e dor. O uso de agonistas-LHRH pode estar associado com redução da densidade óssea e pode causar osteoporose e um aumento do risco de fratura óssea. O risco de fratura esquelética aumenta com a duração do tratamento.
- Distúrbios metabólico e nutricional: aumento da sede, alterações no apetite, redução na tolerância da glicose. Isto pode, nos pacientes diabéticos, causar a uma deterioração do controle metabólico.
- Neoplasma benigno, maligno e inespecífico (incluindo cisto e pólipos): foram relatados casos muito raros de adenoma pituitário durante o tratamento com agonistas-LHRH, incluindo busserrelina.
- Distúrbios vasculares: deterioração nos níveis da pressão sanguínea em pacientes com hipertensão.
- Distúrbios gerais e reações no local da administração: fadiga.
- Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade. Estas podem se manifestar como, por exemplo: rubor cutâneo, prurido, *rash* cutâneo (incluindo urticária) e asma alérgica com dispnéia, assim como, em casos isolados, causar choque anafilático/anafilactoide.
- Distúrbios psiquiátricos: nervosismo, instabilidade emocional, sensação de ansiedade.

Em casos raros, pode-se desenvolver depressão ou quando já existe, pode ocorrer o seu agravamento.

No início do tratamento geralmente ocorre um pico transitório do nível sérico de testosterona, podendo causar ativação temporária do tumor com reações secundárias, tais como:

- ocorrência ou exacerbação da dor óssea em pacientes com metástases ósseas.
- sinais de deficiência neurológica devido à compressão do tumor como, por exemplo, fraqueza muscular nos membros inferiores.
- dificuldade de micção, hidronefrose ou linfostase.
- trombose com embolismo pulmonar.

Essas reações podem ser evitadas em sua grande maioria quando da administração concomitante de um anti-androgênico na fase inicial do tratamento com busserrelina.

Entretanto, até mesmo com a terapia concomitante com anti-androgênico, pode ocorrer aumento discreto e transitório da dor tumoral, bem como prejuízo de estado geral em alguns pacientes.

Além disso, podem ocorrer ondas de calor, perda da potência ou da libido (na maioria dos pacientes; resultado da supressão hormonal) e atrofia dos testículos, ginecomastia indolor (ocasionalmente), bem como edemas suaves nos tornozelos e panturrilhas.

Em casos de reações anafiláticas/anafilatóides, pode ser necessário remover o implante cirurgicamente (como é comum em implantes).

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Suprefact[®] Depot (acetato de busserrelina) 2 meses:

Suprefact[®] Depot (acetato de busserrelina) é indicado para tratamento a longo prazo. A duração do tratamento é determinada pelo médico.

Um implante é injetado por via subcutânea a cada 2 meses na parede abdominal. A seringa com implante deve ser mantida na posição horizontal antes da injeção. É importante manter um ritmo regular de 2 meses para as aplicações do implante. O intervalo de dose pode ser diminuído ou estendido por poucos dias.

Terapia adjuvante: Cerca de 5 dias antes do primeiro implante, deve ser administrado um anti-androgênico de acordo com as instruções do fabricante. Em estudos clínicos com Suprefact[®] Depot (acetato de busserrelina), o acetato de ciproterona (150 mg/dia), a flutamida (750 mg/dia) e a nilutamida (300 mg/dia) mostraram-se eficazes. Esta medicação adicional deve ser mantida durante as primeiras 3 a 4 semanas do tratamento, quando se estima que os níveis de testosterona atinjam valores similares aos da castração.

Pode ser usado um anestésico local antes da aplicação, a critério médico.

A resposta ao tratamento pode ser monitorada pela avaliação dos níveis de testosterona, fosfatase ácida e antígeno prostático-específico no soro (PSA).

As concentrações de testosterona aumentam no início do tratamento e então diminuem por um período de 2 semanas, alcançando os níveis de castração após 2 a 4 semanas e permanecendo durante a duração do tratamento.

INSTRUÇÕES PARA USO DO APLICADOR

ATENÇÃO: Para evitar que os microbastonetes caiam da agulha de injeção, mantenha o aplicador na posição vertical até imediatamente antes da punção, com a agulha apontando para cima.

1- Após abertura do pacote e retirada do aplicador de sua embalagem, verificar se os microbastonetes estão encaixados na base da agulha junto à janela do colarinho. Caso necessário, toque levemente a capa protetora da agulha de forma a reencaixá-los na janela.

Legenda:

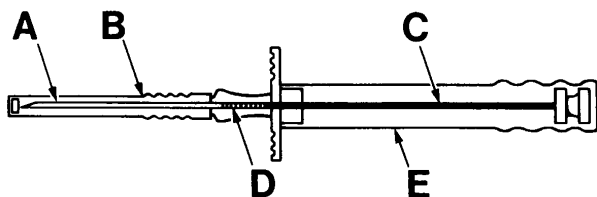
A - Agulha

B - Capa protetora da agulha

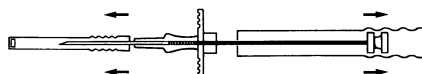
C - Êmbolo

D - Implante

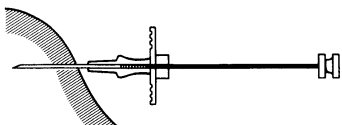
E - Estojo protetor do êmbolo



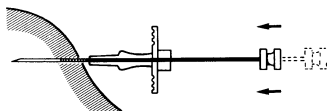
2-Desinfetar a área de injeção situada em um lado da parede abdominal. Então, após remover o estojo protetor do êmbolo, retire a capa protetora da agulha.



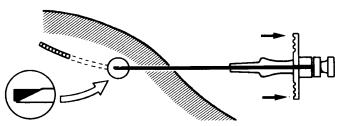
3- Elevar uma porção da pele e inserir a agulha aproximadamente 3 cm no tecido subcutâneo, mantendo o aplicador imediatamente antes da punção, em posição horizontal ou com a ponta da agulha ligeiramente voltada para cima. Retirar o aplicador 1 a 2 cm antes de injetar os implantes.



4- Injetar os microbastonetes (implantes) no tecido subcutâneo empurrando totalmente o êmbolo. Comprimir o canal de punção enquanto se retira a agulha, de forma que os implantes fiquem retidos no tecido.



5- Para assegurar-se que os microbastonetes de implante tenham sido injetados, verificar se a extremidade do êmbolo está visível na ponta da agulha.



SUPERDOSAGEM

A superdosagem pode causar sinais e sintomas tais como astenia, cefaléia, nervosismo, ondas de calor, vertigem, náusea, dor abdominal, edema de membros inferiores e mastalgia.

A terapia para a superdosagem é direcionada aos sintomas.

PACIENTES IDOSOS

Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento por pacientes idosos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0080

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira CRF-SP 5.854

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
D-65926 Frankfurt am Main
Alemanha

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda
Rua Conde Domingos Papais, 413
Suzano - SP

CEP: 08613-010

C.N.P.J. 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

IB170211

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**

www.sanofi-aventis.com.br

Nº Lote \

Data da Fabricação | vide cartucho

Vencimento