

SUPREFACT DEPOT

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Implante Subcutâneo

6,6 mg/implante

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

SUPREFACT® Depot
acetato de busserrelina
6,6 mg/implante

APRESENTAÇÃO

-implante subcutâneo 6,6 mg/implante: embalagem com uma seringa descartável estéril contendo 1 implante subcutâneo composto de 2 microbastonetes idênticos.

USO SUBCUTÂNEO. USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

SUPREFACT® Depot 6,6 mg (2 meses):

Cada implante, composto de 2 microbastonetes, contém 6,6 mg de acetato de busserrelina equivalente a 6,3 mg de busserrelina.

Excipiente: poli-(D,L-lactida-co-glicolida) 75:25.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado no tratamento endócrino de carcinoma da próstata hormônio-dependente avançado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um número considerável de estudos demonstram o desempenho da busserrelina no tratamento do câncer de próstata. Os resultados dos principais estudos não-comparativos estão expostos na tabela abaixo:

Tabela III - Resultados globais do tratamento dos pacientes com câncer de próstata avançado não tratados previamente com acetato de busserrelina

Referência	Duração da terapia (meses)	Resposta objetiva ^b dos pacientes avaliados (%)
------------	----------------------------	--

Busserrelina 400 µg 3 vezes ao dia intranasal^a

Borgmann et al. (1988)	12-54	58/76 (76)
Debruyne et al. (1985)	6 19	20/27 (74)
Debruyne et al. (1988a.b)	≥ 12	29/58 (50) ^c
Fontana et al. (1988)	≤ 36	14/29 (48)
Hofstette & Schneller (1985)	?	5/10 (50)
Klizio et al. (1988)	≥ 12	66/105 (65)
Koutsilieris & Tolis (1985)	12-32	13/14 (93)
Koutsilieris et al. (1986)	?	39/42 (93)
Presant et al. (1985)	?	22/24 (92) ^d
Presant et al. (1987)	18 (mediana)	29/33 (88)
Schroeder et al. (1987)	?	32/52 (62)
Wax ma et al. (1985b)	16 (mediana)	25/30 (83) ^e
Wenderoth & Jacobi (1985b)	> 12	70/86 (81) ^f

Busserrelina 200 µg/dia subcutâneo		
---	--	--

Block et al. (1985)	> 6g	43/47 (91) ^h
Hollander (1985)	indefinido	7/10 (70)
Soloway (1988)	≤ 12 ⁱ	63/142 (44) ^j
von Eschenbach et al. (1985)	11-24	16/19 (84)
Zungri et al. (1985)	6-18 ^k	14/18 (78)

Busserrelina 6,6mg implantes subcutâneos		
Waxman et al. (1989)	≤ 15	25/27 (93)

a Período inicial de administração subcutânea (3 a 7 dias) em todos estudos exceto Waxman et al. (1985b)

b Bom para os níveis de regressão suficiente (II a VI); ou completo + respostas parciais + estabilização.

c Avaliada por meio da Organização Europeia para a Investigação de Critérios de Tratamento de Câncer. (EORTC).

d Alguns pacientes receberam 200µg somente por via subcutânea.

e Alguns pacientes receberam 600µg somente por via intranasal.

f Alguns pacientes receberam 900µg somente por via intranasal.

g 5 pacientes receberam busserrelina intranasal 1200µg diários.

h Resultados de 6 a 27 meses; 47% de sucesso > 27 meses.

i Cerca de 1/3 dos pacientes receberam 1200µg somente por via intranasal.

j Somente remissão completa e parcial foi relatada.

k 400-500µg/dia.

No geral, o sucesso do tratamento – definido como regressão total ou parcial de doença ou estabilização – ocorreu em 50 a 93% dos pacientes previamente não-tratados. As respostas endócrinas a esta terapia são consistentemente robustas. Após uma elevação inicial da testosterona plasmática com o uso de busserrelina isolada, os níveis decrescem àqueles adquiridos após castração cirúrgica em 4 semanas. Em dois estudos, realizados pelo mesmo grupo, a taxa de 3 anos de mortalidade em pacientes tratados com busserrelina ou orquiectomia foi de 15, 50 e 75% em 1, 2 e 3 anos, respectivamente, não havendo diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos (Koutsilieris & Tolis, Prostate, 1985 e Koutsilieris M et al. Urology, 1986).

Um estudo prospectivo, randomizado de fase III foi realizado para comparar a efetividade e segurança do análogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRHa), busserrelina, com o tratamento anti-androgênico convencional em pacientes com metástases dolorosas de câncer de próstata T2-4 Nx M1. Cento e quarenta e nove pacientes foram aleatoriamente alocados em dois grupos: um recebendo busserrelina intra-nasal e o outro recebendo tratamento anti-androgênico convencional. Setenta e dois pacientes receberam busserrelina, 22 receberam estrogênios e 46 foram submetidos à orquiectomia. Não houve diferenças estatisticamente significantes em relação à supressão de testosterona ou sobrevida em favor de uma das três modalidades de tratamento. O índice de desempenho melhorou significativamente tanto durante os primeiros meses, quanto após a orquiectomia. Não foi detectado melhora no índice de desempenho durante o tratamento com estrogênios. Este último também falhou no alívio da dor ou nos sintomas gerais do câncer. As principais reações adversas relacionadas à deprivação androgênica foram fogachos e perda de libido. A tolerabilidade, segurança e adesão ao tratamento com busserrelina, apesar da administração intra-nasal, a eficácia e eventos adversos foram completamente comparáveis à eficácia e segurança da orquiectomia. (Bruun E, Frimodt-Moller C. Scand J Urol Nephrol. 1996).

Em outro estudo prospectivo, randomizado de fase III, o grupo EORTC-GU comparou orquiectomia, como tratamento de deprivação androgênica padrão, em pacientes com câncer de próstata avançado (metastático), com o tratamento utilizando o agonista de LHRH busserrelina intra-nasal, combinado ao acetato de ciproterona por 2 semanas ou de maneira contínua. Os três grupos de tratamento não apresentaram diferenças estatisticamente significantes em termos de sobrevida e tempo para progressão. (Voogt HJ, Klijn JG, Studer U, Schröder F, Sylvester R, De Pauw M. J Steroid Biochem Mol Biol. 1990).

No estudo de Waxman et al, 30 pacientes foram randomicamente alocados para serem tratados com acetato de ciproterona (50 ou 100 mg 3x/dia) ou flutamida (250 mg, 3x/dia) administrados 1 semana antes e durante o primeiro mês da administração de busserrelina depot. Os níveis séricos de testosterona obtidos mostraram-se em níveis de

castração (<2,5 nmol/l) em todos os pacientes, duas semanas após receberem o primeiro implante de busserrelina. Não houve aumento das concentrações de testosterona e LH séricos durante todo o período da terapia. A avaliação de resposta tumoral mostrou sete pacientes com resposta completa ao tratamento, 13 pacientes apresentaram resposta parcial, 5 apresentaram doença estável e 2 pacientes progrediram (93% de taxa de resposta). Este estudo demonstra que a administração de busserrelina 6,6mg, administrada bimensalmente, é efetiva na supressão da testosterona durante um longo período de tratamento (acima de 15 meses). A taxa de resposta a este implante foi semelhante ao esperado pelas terapias previamente realizadas. (Waxman JH et al., 1989).

Um dos parâmetros mais importantes na avaliação de qualidade de vida de pacientes com câncer de próstata metastático é o grau de dor presente, associada com as metástases ósseas. A dor óssea foi observada em diversos estudos envolvendo o uso de busserrelina, com uma diminuição significativa e melhora ou estabilização aparente das lesões nos exames cintilográficos, na maioria dos pacientes (em torno de 80%). (Faure et al. Prostate, 1983; Hollander. Mount Sinai Journal of Medicine, 1985; Koutsilieris & Tolis. Prostate, 1985; Present et al. Cancer, 1987; Wenderoth & Jacobi., 1985).

Referências Bibliográficas

Koutsilieris M, et al. Prostate. 1985;7(1):31-9.
 Koutsilieris M, et al. Urology. 1986 Mar;27(3):221-8.
 Bruun E, et al. Scand J Urol Nephrol. 1996 Aug;30(4):291-7.
 De Voogt HJ, et al. J steroid Biochem Mol Biol. 1990 Dec ;37(6) :965-9.
 Waxman JH, et al. Acta Endocrinol (Copenh). 1989 Mar;120(3):315-8.
 Faure N, et al. Prostate. 1983 ;4(6) :601-24.
 Hollander V. Mt Sinai J Med. 1985 Mar;52(3):205-6.
 Koutsilieris M, et al. Prostate. 1985 ;7(1) :31-9.
 Present CA, et al. Cancer. 1987 May;59(10):1713-6.
 Wenderoth & Jacobi. Therapeutics principles in metastatic prostatic cancer, PP.297-305, Alan R. Liss Inc. New York, 1985.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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 esteróides 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 esteróides 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.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

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

Metabolismo

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.

Eliminação

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

• **Toxicidade crônica**

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.

• **Potencial neoplásico**

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

• **Mutagenicidade**

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

• **Toxicidade sobre a reprodução (teratogenicidade)**

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.

• **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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SUPREFACT[®] Depot é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao acetato de busserrelina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

Pacientes com histórico de depressão, devem ser cuidadosamente monitorados e o 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).

Prolongamento do intervalo QT

Terapia de privação do andrógeno pode prolongar o intervalo QT. Em pacientes com histórico/fatores de risco para prolongamento do intervalo QT e em pacientes fazendo o uso de medicamentos concomitantes que possam prolongar o intervalo QT, o médico deve avaliar a relação risco benefício, incluindo o potencial de Torsade de Pointes antes de iniciar o tratamento com SUPREFACT[®] Depot. No caso de prolongamento do intervalo QT, o tratamento com SUPREFACT[®] Depot deve ser interrompido (vide itens Interações Medicamentosas e Reações Adversas).

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.

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 (vide 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 GnRH pode aumentar o risco de anemia. Pacientes devem ser avaliados para este risco e monitorados adequadamente.

Populações especiais

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

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. 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). Portanto, os pacientes devem ser advertidos do efeito potencial destes eventos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Durante o tratamento com busserrelina, o efeito de agentes antidiabéticos pode ser atenuado (vide Reações Adversas).

Como o tratamento de privação de andrógeno pode prolongar o intervalo QT, o uso concomitante de SUPREFACT® Depot com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT ou medicamentos capazes de induzir Torsade de Pointes tais como classe IA (ex. quinidina, disopirâmida) ou classe III (ex. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilide), medicamentos antiarrítmicos, metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc. devem ser cuidadosamente avaliados. Em caso de combinação com tais medicamentos, o intervalo QT deve ser cuidadosamente monitorado. (ver item Advertências e Precauções)

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

SUPREFACT® Depot deve ser mantido em sua embalagem original, sob refrigeração (entre 2 e 8°C).

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

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

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

A injeção pronta para o uso deve ser utilizada imediatamente após a abertura da embalagem. Se a embalagem estiver violada, não utilizar a injeção.

Características físicas e organolépticas

Dois microbastonetes de coloração creme.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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:

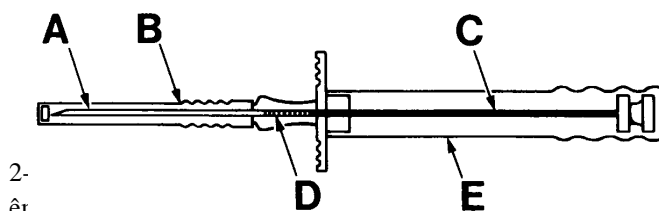
A - Agulha

B - Capa protetora da agulha

C - Êmbolo

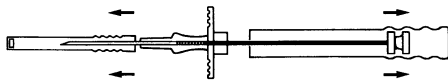
D - Implante

E - Estojo protetor do êmbolo

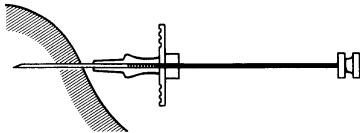


2-
êr

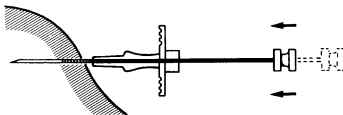
abdominal. Então, após remover o estojo protetor do



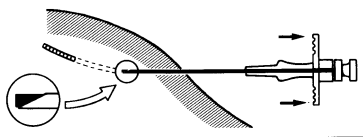
3- Elevar uma porção da pele e inserir a agulha aproximadamente 3 cm no tecido subcutâneo, mantendo o aplicador imediatamente antes da punção, em posição horizontal ou com a ponta da agulha ligeiramente voltada para cima. Retirar o aplicador 1 a 2 cm antes de injetar os implantes.



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.



Posologia

SUPREFACT® Depot 2 meses:

SUPREFACT® Depot 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, 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 próstático-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.

Não há estudos dos efeitos de SUPREFACT® Depot administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via subcutânea.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Frequência não conhecida ou desconhecida: sua frequência não pode ser estimada com os dados disponíveis.

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:** cefaleia, 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 musculoesquelético:** 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 dispneia, 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.
- **Distúrbios Cardíacos:** Experiência pós-comercialização com frequência desconhecida: a terapia de privação de andrógeno pode levar ao prolongamento do intervalo QT (ver item Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

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).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

A terapia para a superdosagem é direcionada aos sintomas.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0080

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo – CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst D-65926

Frankfurt am Main

Alemanha

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB300115

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/04/2015

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/02/2014	0126560/14-1	(10458) - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/02/2014	0126560/14-1	(10458) - MEDICAMEN TO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/02/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	implante subcutâneo 6,6 mg/implante
30/04/2015		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2015		(10451) - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/04/2015	4. O que devo saber antes de usar este medicament o?/ 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicament osas 8. Quais os males que este	VP/VPS	implante subcutâneo 6,6 mg/implante

							medicament o pode me causar? / 9. Reações Adversas		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--