



ELIGARD[®]
(acetato de leuprorrelina)

Adium S.A.

Pó liofilizado para suspensão injetável

7,5 mg, 22,5 mg e 45 mg

ELIGARD®
acetato de leuprorrelina

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para suspensão injetável.

Eligard® 7,5 mg, 22,5 mg e 45 mg são apresentados em embalagem contendo duas seringas (Seringa “B” contém pó liofilizado de acetato de leuprorrelina e Seringa “A” contém (diluyente) sistema polimérico ATRIGEL®), agulha e sachês dessecantes para controle de umidade do produto.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE (VIDE INDICAÇÕES)

COMPOSIÇÃO

Cada seringa de Eligard® (acetato de leuprorrelina) contém:

acetato de leuprorrelina (seringa B)7,5 mg*

Excipientes (seringa A): diluyente (sistema polimérico) ATRIGEL® com metilpirrolidona e poli (dl-lactideo-co-glicolideo).

*equivalente a 7 mg de leuprorrelina base. É fornecida uma quantidade superior de cada componente devido à retenção da suspensão injetável na seringa e na agulha, após a administração do produto no paciente. O desenvolvimento da formulação foi realizado de modo que seja administrado 7,5 mg de acetato de leuprorrelina.

acetato de leuprorrelina (seringa B)22,5 mg*

Excipientes (seringa A): diluyente (sistema polimérico) ATRIGEL® com metilpirrolidona e poli (dl-lactideo-co-glicolideo).

*equivalente a 21 mg de leuprorrelina base. É fornecida uma quantidade superior de cada componente devido à retenção da suspensão injetável na seringa e na agulha, após a administração do produto no paciente. O desenvolvimento da formulação foi realizado de modo que seja administrado 22,5 mg de acetato de leuprorrelina.

acetato de leuprorrelina (seringa B)45 mg*

Excipientes (seringa A): diluyente (sistema polimérico) ATRIGEL® com metilpirrolidona e poli (dl-lactideo-co-glicolideo).

*equivalente a 41,7 mg de leuprorrelina base. É fornecida uma quantidade superior de cada componente devido à retenção da suspensão injetável na seringa e na agulha, após a administração do produto no paciente. O desenvolvimento da formulação foi realizado de modo que seja administrado 45 mg de acetato de leuprorrelina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Eligard® (acetato de leuprorrelina) é indicado para o tratamento paliativo do câncer de próstata avançado. Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg também é indicado no tratamento de Puberdade Precoce Central em pacientes com idade igual ou superior a 2 anos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

• Tratamento paliativo do câncer de próstata avançado

Um estudo aberto, multicêntrico foi conduzido com cada formulação de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg, 22,5 mg, e 45 mg em pacientes com câncer de próstata estágio A até D de Jewett que foram tratados com pelo menos uma única injeção do medicamento do estudo (Tabela 1). Estes estudos avaliaram a obtenção e manutenção da supressão de testosterona sérica semelhante à de castração ao longo da duração da terapia (Figuras 1-3).

Durante o estudo AGL9904 utilizando Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg, quando a supressão de testosterona foi atingida, nenhum paciente (0%) demonstrou irrupção ou escape (concentração >50 ng/dL) em nenhum momento no estudo.

Durante o estudo AGL9909 utilizando Eligard® (acetato de leuprorrelina) 22,5 mg, quando a supressão de testosterona foi atingida, somente um paciente (<1%) demonstrou uma irrupção / escape depois da injeção inicial; esse paciente permaneceu abaixo do limite de castração após a segunda injeção.

Durante o estudo AGL0205 utilizando Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg, quando a supressão de testosterona foi atingida, um paciente (<1%) demonstrou irrupção / escape. Este paciente atingiu supressão semelhante à castração no Dia 21 e permaneceu em supressão até o Dia 308, quando seu nível de testosterona se elevou para 112 ng/dL. No Mês 12 (Dia 336), sua testosterona era de 210 ng/dL.

Tabela 1. Resumo dos Estudos Clínicos de Eligard® (acetato de leuprorrelina)

		7,5 mg	22,5 mg	45 mg
Número do estudo		AGL9904	AGL9909	AGL0205
Número Total de pacientes		120 (117 concluíram)	117 ² (111 concluíram) ³	111 (103 concluíram) ⁴
Estágios de Jewett	Estágio A	-	2	5
	Estágio B	-	19	43
	Estágio C	89	60	19
	Estágio D	31	36	44
Tratamento		6 injeções mensais	1 injeção (4 pacientes)	1 injeção (5 pacientes)

			2 injeções, uma a cada três meses (113 pacientes)	2 injeções, uma a cada seis meses (106 pacientes)
Duração da terapia		6 meses	6 meses	12 meses
Concentração média de testosterona (ng/dL)	Basal	361,3	367,1	367,7
	Dia 2	574,6 (Dia 3)	588,0	588,6
	Dia 14	Abaixo do Valor Basal (Dia 10)	Abaixo do Valor Basal	Abaixo do Valor Basal
	Dia 28	21,8	27,7 (Dia 21)	16,7
	Conclusão	6,1	10,1	12,6
Número de pacientes abaixo do limite de castração (≤ 50 ng/dL)	Dia 28	112 de 119 (94,1%)	115 de 116 (99%)	108 de 109 (99,1%)
	Dia 35	-	116 (100%)	-
	Dia 42	119 (100%)	-	-
	Conclusão	117 ¹ (100%)	111 (100%)	102 (99%)
- Dois pacientes se retiraram por motivos não relacionados ao medicamento. - Um paciente recebeu menos que uma dose completa no basal, nunca apresentou supressão, foi retirado no Dia 73 e recebeu um tratamento alternativo. - Todos os pacientes não avaliáveis que atingiram nível de castração no Dia 28 mantiveram o nível de castração durante todo o estudo até o momento de retirada. - Dois pacientes foram retirados antes da coleta de sangue do Mês 1. Um paciente não atingiu nível de castração e foi retirado no Dia 85. Todos os 5 pacientes não avaliáveis que atingiram nível de castração no Dia 28 mantiveram o nível de castração durante todo o estudo até o momento de retirada.				

Figura 1. Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg - Concentrações séricas médias de testosterona (n = 117).

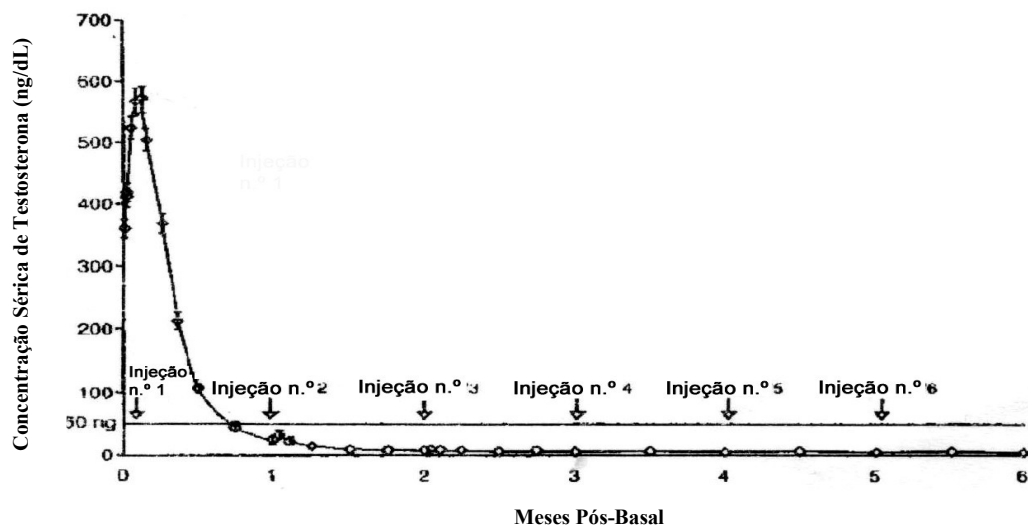


Figura 2. Eligard® (acetato de leuprorrelina) 22,5 mg - Concentrações séricas médias de testosterona (n = 111).

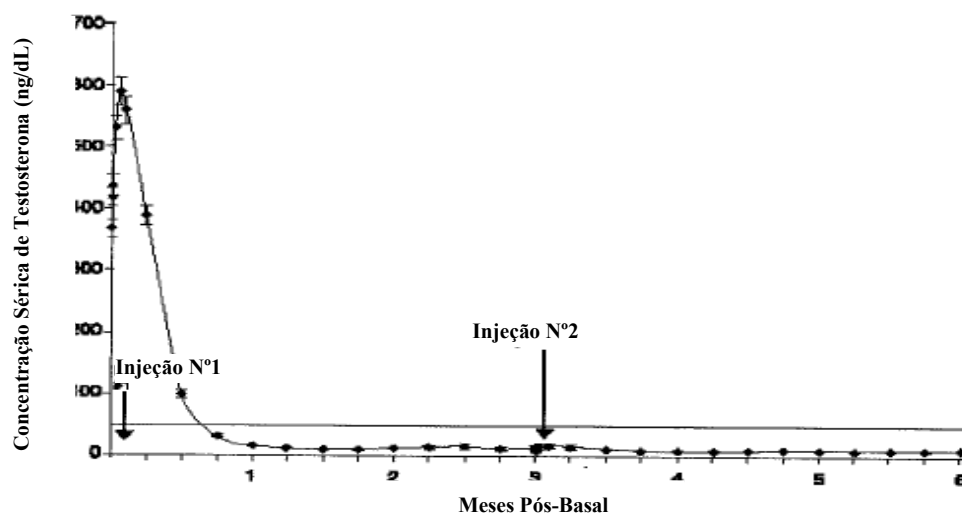
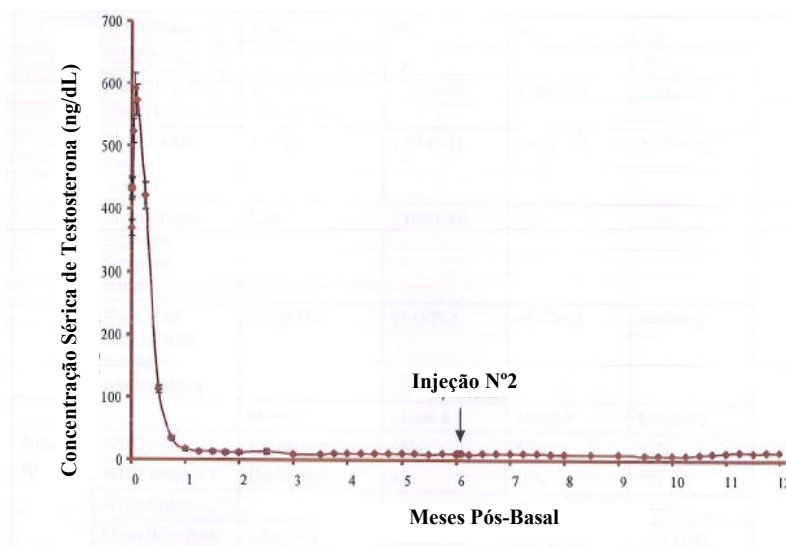


Figura 3. Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg - Concentrações séricas médias de testosterona (n=103)



O PSA sérico diminuiu em todos os pacientes em todos os estudos cujos valores basais estavam elevados acima do limite normal. Consulte a Tabela 2 para um resumo da eficácia de Eligard® (acetato de leuprorrelina) na redução dos valores séricos de PSA.

O tamanho do tumor não foi diretamente mensurado durante o estudo clínico, mas há uma resposta benéfica indireta demonstrada pela redução dos valores do antígeno prostático específico (PSA) (Ver tabela 2)

Tabela 2. Efeito de Eligard® (acetato de leuprorrelina) sobre os Valores Séricos de PSA dos Pacientes

Eligard® (acetato de leuprorrelina)	7,5 mg	22,5 mg	45 mg
Redução Média de PSA na Conclusão do Estudo	94%	98%	97% *
Pacientes com PSA Normal na Conclusão do Estudo*	94%	91%	95%

*Entre os pacientes que apresentavam níveis elevados no Basal

Outros desfechos secundários de eficácia avaliados incluíram *status* de desempenho da OMS, dor óssea, dor urinária e sinais e sintomas urinários. Consulte a Tabela 3 para obter um resumo destes desfechos.

Tabela 3. Desfechos Secundários de Eficácia

		Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg	Eligard® (acetato de leuprorrelina) 22,5 mg	Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg
Basal	Status da OMS = 0 ¹	88%	94%	90%
	Status da OMS = 1 ²	11%	6%	7%
	Status da OMS = 2 ³			3%
	Dor Óssea Média ⁴ (intervalo)	1,22 (1-9)	1,20 (1-9)	1,38 (1-7)
	Dor Urinária Média (intervalo)	1,12 (1-5)	1,02 (1-2)	1,22 (1-8)
	Sinais e Sintomas Urinários Médios (intervalo)	Baixo	1,09 (1-4)	Baixo
	Número de Pacientes com Anormalidades de Próstata	102 (85%)	96 (82%)	89 (80%)
		Mês 6	Mês 6	Mês 12
Acompanhamento	Status da OMS = 0	Inalterado	96%	94%
	Status da OMS = 1	Inalterado	4%	5%
	Status da OMS = 2			1%
	Dor Óssea Média (intervalo)	1,26 (1-7)	1,22 (1-5)	1,31 (1-8)
	Dor Urinária Média (intervalo)	1,07 (1-8)	1,10 (1-8)	1,07 (1-5)
	Sinais e Sintomas Urinários Médios (intervalo)	Modestamente Reduzidos	1,18 (1-7)	Modestamente Reduzidos
	Número de Pacientes com Anormalidades de Próstata	77 (64%)	76 (65%)	60 (58%)

- Status da OMS = 0 classificado como “totalmente ativo.”
- Status da OMS = 1 classificado como “restrição de atividades extenuantes, mas de ambulatorio e capaz de realizar um trabalho de natureza leve ou sedentária.”
- Status da OMS = 2 classificados como “deambulando, mas incapaz de realizar atividades de trabalho.”
- Escala de pontuação de dor: 1 (sem dor) a 10 (pior dor possível).

• Puberdade Precoce Central (PCC)

A eficácia de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg na Puberdade Precoce Central foi avaliada em um estudo não-controlado, aberto, de braço único, realizado com 64 pacientes (62 do sexo feminino e 2 do sexo masculino, sem tratamento prévio de um agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas) com puberdade precoce central. Os pacientes receberam pelo menos uma dose de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg em um intervalo de 24 semanas e foram observados por 12 meses. A média de idade foi de 7 anos e 6 meses (os pacientes possuíam idade entre 4 a 9 anos) no início do tratamento. Em pacientes pediátricos com Puberdade Precoce Central, Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg reduziu as gonadotrofinas estimuladas e basais aos níveis pré-púberes. A supressão das concentrações de pico de LH estimuladas para < 4 UI/L foi alcançada em 87% dos pacientes no sexto mês e 86% em 12 meses. Quase todos os pacientes atingiram a supressão da concentração de estradiol ou testosterona para níveis pré-púberes na avaliação de 6 meses. A supressão foi mantida ao longo de 12 meses. A supressão de estradiol foi mantida na avaliação de 12 meses com 98% (55/56 meninas) e 50% (1/2 meninos) mantendo a supressão (ver Tabela 4). Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg interrompeu ou reverteu a progressão dos sinais clínicos da puberdade com reduções na velocidade de crescimento e idade óssea. A velocidade média do crescimento diminuiu de 8,9 ± 13,1cm/ano em 1 mês para 6,9 ± 3,1cm/ano aos 6 meses e para 6,4 ± 1,9cm/ano aos 12 meses.

Tabela 4. Eficácia de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg em crianças com PPC^a

% (n / N) de crianças atingindo desfechos				
Desfechos	Mês 3	Mês 6	Mês 9	Mês 12
Níveis de LH < 4 UI/L ^b	85 (51/60)	87 (54/62) ^c	85 (50/59)	86 (50/58)
Níveis de estradiol < 73,4 pmol/L (< 20 pg/mL)	98 (56/57)	97 (58/60)	98 (56/57)	98 (55/56)
Níveis de testosterona < 1 nmol/L (<28,4 ng/dL)	100 (2/2)	100 (2/2)	100 (2/2)	50 (1/2)
Níveis de FSH <2,5 UI/L	62 (37/60)	66 (41/62)	44 (26/59)	55 (32/58)

^a População alvo do tratamento (N=62)

^b Após estimulação com agonista GnRH

^c Limite de eficácia primário

Oito pacientes do sexo feminino dos 62 não preencheram os critérios primários de eficácia para LH <4 UI/L em 6 meses. Em quatro dos oito pacientes, os níveis de LH aos 6 meses estava entre 4,2 e 4,8 UI/L. Os quatro pacientes restantes apresentaram níveis de LH > 5 UI/L. No entanto, o estradiol foi suprimido para níveis pré-púberes (<20 pg/ml) em sete dos oito pacientes na avaliação de 6 meses e mantido na avaliação de 12 meses.

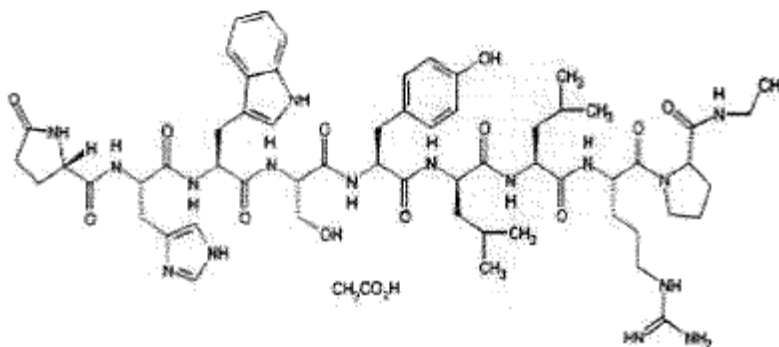
3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Eligard® é uma formulação estéril de matriz polimérica do acetato de leuprorrelina, um agonista de LH-RH, para injeção subcutânea. Ele foi projetado para administrar acetato de leuprorrelina em uma velocidade controlada durante um período terapêutico de um (7,5 mg), três (22,5 mg) ou seis meses (45 mg).

O acetato de leuprorrelina é um análogo nonapeptídico sintético do hormônio de liberação de gonadotrofina (GnRH ou LH-RH) que, quando administrado continuamente, inibe a secreção pituitária de gonadotrofina e suprime a esteroidogênese testicular e ovariana. O análogo apresenta maior potência que o hormônio natural. O nome químico é acetato de 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-prolinamida (sal) com a seguinte fórmula estrutural:

Figura 4. Hormônio folículo-estimulante (FSH)



Eligard® (acetato de leuprorrelina) é pré-carregado e fornecido em duas seringas estéreis separadas, cujos conteúdos são misturados imediatamente antes da administração. As duas seringas são conectadas e o produto de dose única é misturado até ficar homogêneo. Eligard® (acetato de leuprorrelina) é administrado por via subcutânea, onde forma um depósito sólido de liberação do medicamento.

Farmacologia Clínica

O acetato de leuprorrelina, um agonista nonapeptídico sintético de LH-RH, atua como um potente inibidor da secreção de gonadotrofina, quando administrado continuamente em doses terapêuticas. Estudos em animais e em humanos indicam que após um estímulo inicial, a administração crônica de acetato de leuprorrelina resulta em uma supressão da esteroidogênese ovariana e testicular. Esse efeito é reversível após a descontinuação do tratamento.

Em humanos, a administração de acetato de leuprorrelina resulta em um aumento inicial dos níveis circulantes do hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH), causando um aumento temporário nos níveis dos esteroides gonadais (testosterona e diidrotestosterona em homens, e estrona e estradiol em mulheres em pré-menopausa). Entretanto, a administração contínua de acetato de leuprorrelina em doses terapêuticas inibe a secreção de gonadotrofina hipofisária. Em pacientes do sexo masculino, a testosterona é reduzida ao limiar abaixo dos níveis de castração (< 50 ng/dL). Essa redução ocorre no período de duas a quatro semanas após o início do tratamento. Estudos a longo prazo demonstraram que a terapia contínua, à base de acetato de leuprorrelina, mantém os níveis de testosterona abaixo dos níveis de castração por até sete anos.

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Análogos do hormônio liberador de gonadotrofina; produto terapêutico anatômico (Código ATC: L02AE02).

Após a primeira dose de Eligard® (acetato de leuprorrelina), as concentrações séricas médias de testosterona se elevaram temporariamente, em seguida foram reduzidas abaixo do limite de castração (≤ 50 ng/dL) no período de três semanas para todas as concentrações de Eligard® (acetato de leuprorrelina).

O tratamento mensal contínuo com Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg manteve a supressão de testosterona similar à da castração durante todo o estudo. Não houve irrupções das concentrações de testosterona acima do limiar de castração (> 50 ng/dL) em nenhum momento durante o estudo após ter atingido a supressão semelhante à castração (Figura 5).

Um paciente recebeu menos que uma dose completa de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 22,5 mg no período basal, não apresentou supressão e se retirou do estudo no dia 73. Dos 116 pacientes remanescentes no estudo, 115 (99%) tinham níveis séricos de testosterona abaixo do limite de castração no Mês 1 (Dia 28). No Dia 35, 116 (100%) tinham níveis séricos de testosterona abaixo do limite de castração. Quando a supressão de testosterona foi atingida, um paciente (<1%) apresentou uma irrupção (concentrações > 50 ng/dL) depois de atingir níveis semelhantes ao de castração) depois da injeção inicial; esse paciente permaneceu abaixo do limite de castração após a segunda injeção (Figura 6).

Um paciente no Dia 1 e outro no Dia 29 foram retirados do estudo com Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg. Dos 109 pacientes remanescentes no estudo, 108 (99,1%) tinham níveis séricos de testosterona abaixo do limite de castração no Mês 1 (Dia 28). Um paciente não atingiu supressão semelhante à castração e foi retirado do estudo no Dia 85. Quando a supressão de testosterona foi atingida, um paciente (<1%) demonstrou irrupção (concentrações > 50 ng/dL) depois de atingir níveis semelhantes ao de castração) (Figura 7).

No ensaio clínico que avaliou Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg em pacientes pediátricos com Puberdade Precoce Central, houve um aumento transitório nos níveis circulantes de LH, FSH, estradiol e testosterona após a primeira administração. Observou-se uma diminuição sustentada nos níveis de LH e FSH basais e níveis estimulados por agonista de GnRH, juntamente com reduções acentuadas no estradiol e testosterona basais após administração repetida.

O acetato de leuprorrelina não é ativo quando administrado por via oral.

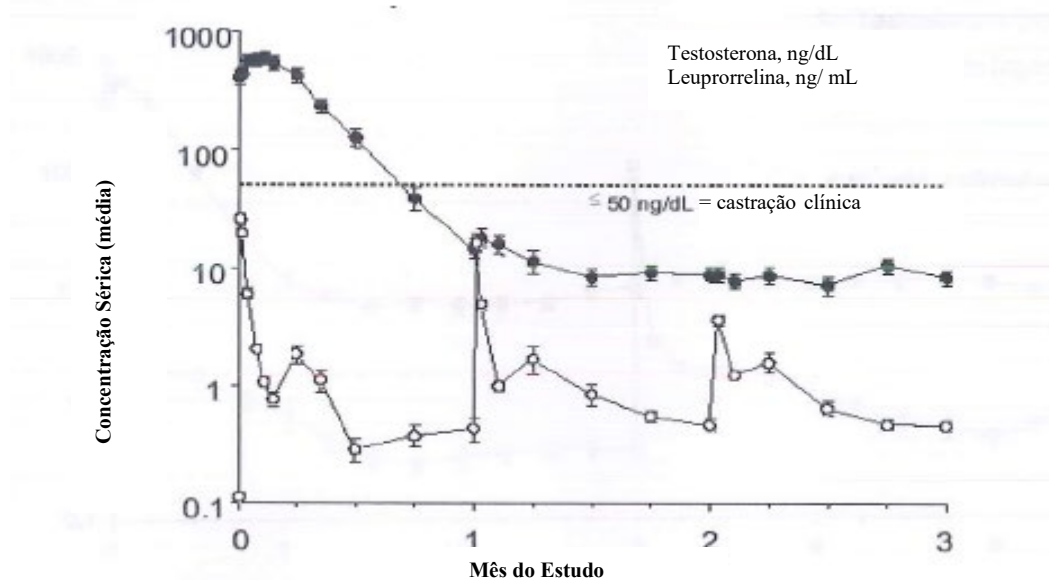
Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg

A farmacocinética/farmacodinâmica observada durante três injeções uma vez ao mês em 20 pacientes com câncer de próstata avançado é mostrada na Figura 5. A concentração sérica média de leuprorrelina após a injeção inicial se elevou até 25,3 ng/mL (C_{max}) em aproximadamente 5 horas após a injeção. Após o aumento inicial depois de cada injeção, as concentrações séricas permaneceram relativamente constantes (0,28 – 2,00 ng/mL). No final da 4ª semana, a concentração média declina para 0,42ng/mL.

Figura 5. Resposta Farmacocinética/Farmacodinâmica (N=20) a Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg – Pacientes que receberam doses inicialmente no Mês 0 e nos Meses 1 e 2

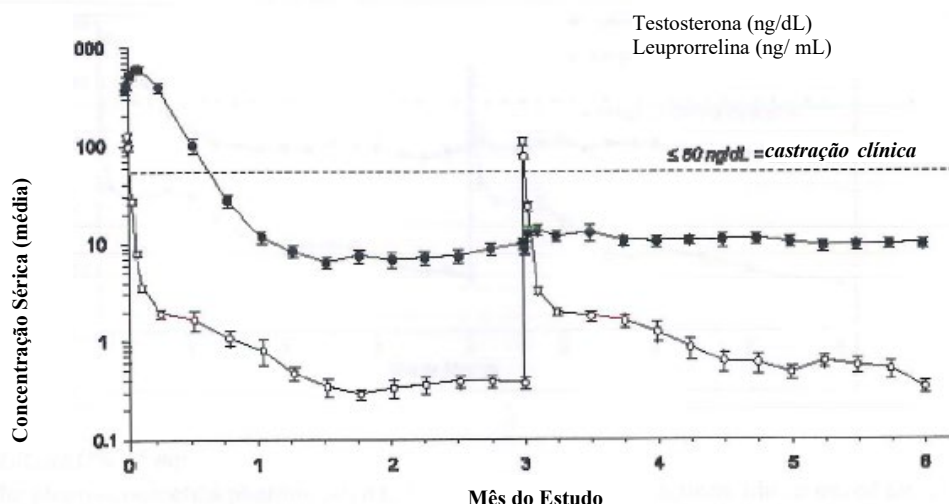


Um número reduzido de momentos de amostragem (pontos de avaliação de testosterona) resultou na redução aparente dos valores de C_{max} com a segunda e terceiras doses de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg (Figura 5).

Eligard® (acetato de leuprorrelina) 22,5 mg

A farmacocinética/farmacodinâmica observada durante duas injeções a cada três meses (Eligard® 22,5 mg) em 22 pacientes com câncer de próstata avançado é mostrada na Figura 6. As concentrações séricas médias de leuprorrelina se elevaram até 127 ng/mL e 107 ng/mL em aproximadamente 5 horas após a injeção inicial e a segunda injeção, respectivamente. Após o aumento inicial depois de cada injeção, as concentrações séricas permaneceram relativamente constantes (0,2 – 2,00 ng/mL). No final da 12ª semana, a concentração média declina para 0,32ng/mL.

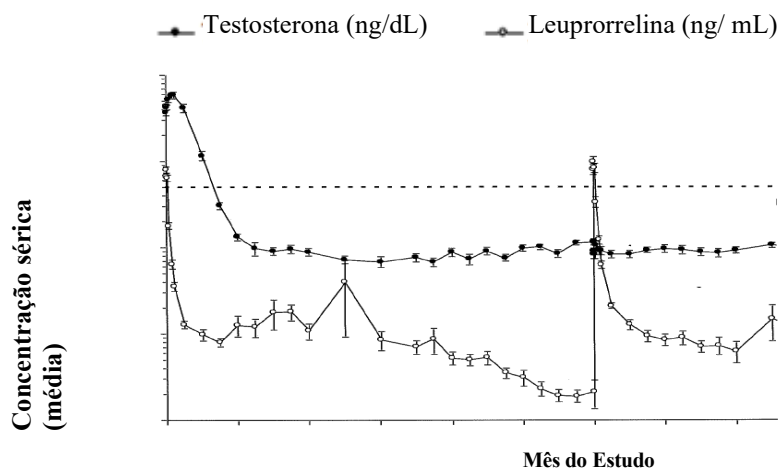
Figura 6. Resposta Farmacocinética/Farmacodinâmica (N=22) a Eligard® (acetato de leuprorrelina) 22,5 mg – Pacientes que Receberam Doses Inicialmente no Mês 0 e no Mês 3



Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg

A farmacocinética/farmacodinâmica observada durante injeções administradas inicialmente e em seis meses (Eligard® 45 mg) em 27 pacientes com câncer de próstata avançado é mostrada na Figura 7. As concentrações séricas médias de leuprorrelina se elevaram até 82 ng/mL e 102 ng/mL (C_{max}) em aproximadamente 4,5 horas após a injeção inicial e a segunda injeção, respectivamente. Após o aumento inicial depois de cada injeção, as concentrações séricas médias permaneceram relativamente constantes (0,20 – 2,0 ng/mL). No final da 24ª semana, a concentração média declina para 0,2ng/mL.

Figura 7. Resposta Farmacocinética/Farmacodinâmica (N=27) a Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg – Pacientes que Receberam Doses Inicialmente no Mês 0 e no Mês 6



Concentrações plasmáticas não detectáveis de Eligard® (acetato de leuprorrelina) ocasionalmente foram observadas durante a administração de Eligard® (acetato de leuprorrelina), mas os níveis de testosterona foram mantidos de acordo com os níveis de castração.

Após uma injeção subcutânea inicial de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg em crianças de 4 a 9 anos de idade com Puberdade Precoce Central, os níveis de leuprorrelina atingiram o pico 4 horas após a dose, com uma C_{max} média de 215,7 ng/mL. A absorção ocorreu em duas fases: uma fase de aumento (pico), seguida por uma fase de platô. O nível sérico médio de leuprorrelina no platô de 4 a 48 semanas foi de aproximadamente 0,37 ng/mL, com um intervalo de 0,18 a 0,63 ng/mL. Não houve acúmulo de leuprorrelina após a segunda dose.

Distribuição: o volume de distribuição médio em estado de equilíbrio da leuprorrelina após a administração intravenosa em bolus em voluntários saudáveis do sexo masculino foi de 27 L. A ligação *in vitro* às proteínas plasmáticas variou de 43% a 49%. A distribuição da leuprorrelina após a administração de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg, no tratamento da Puberdade Precoce Central não foi avaliada em crianças.

Metabolismo O estudo de metabolismo do fármaco não foi realizado com Eligard® (acetato de leuprorrelina). Após a administração com diferentes formulações à base de acetato de leuprorrelina, o principal metabólito do acetato de leuprorrelina é um metabólito pentapeptídeo (M-1).

Eliminação: Em voluntários saudáveis do sexo masculino, 1 mg de leuprorrelina (em bolus) administrado por via intravenosa resultou na depuração sistêmica média de 8,34 L/h, com meia-vida de eliminação terminal de aproximadamente 3 horas, com base em um modelo de dois compartimentos.

Excreção: não foi realizado estudo de excreção do medicamento Eligard® (acetato de leuprorrelina).

Insuficiência hepática e renal: a farmacocinética de Eligard® (acetato de leuprorrelina) em pacientes que apresentavam comprometimento hepático e renal não foi determinada. Todos os estudos clínicos e cinéticos foram conduzidos em pacientes com função renal e hepáticas normais.

Populações Especiais

Geriátrica: aproximadamente 70% dos pacientes estudados tinha 70 anos ou mais.

Pediátrica: A segurança e eficácia de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg para puberdade precoce central foram estabelecidas em pacientes pediátricos com idade igual ou superior a 4 anos. Foi determinado em um estudo aberto, controlado, de braço único com 64 crianças com puberdade precoce central de idades entre 4 e 9 anos. A segurança e eficácia de Eligard® (acetato de leuprorrelina) não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade.

Raça. Nos pacientes estudados, as concentrações séricas médias de leuprorrelina foram semelhantes, independentemente da raça. Consultar a Tabela 5 para obter a distribuição dos pacientes do estudo por raça.

Tabela 5. Caracterização de Raça dos Pacientes do Estudo

Raça	Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg	Eligard® (acetato de leuprorrelina) 22,5 mg	Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg
Branca	26	19	17
Negra	-	4	7
Hispânico	2	2	3

Referências

1. Chu F, Jayson M, Dineen M, Perez R, Harkaway R, Tyler R. A clinical study of 22.5 mg LA-2550: A new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Journal of Urology* 2002;168:1199-1203.
2. Perez-Marreno R, Chu F, Gleason D, Loizides E, Wachs B, Tyler R. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clinical Therapeutics* 2002;24(11):1902-1914.
3. Crawford ED et al. A 12 month clinical study of LA – 2585 (45mg): a new 6 – month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2006;175(2):533-536.
4. Klein KO et al. Phase 3 Trial of a Small-volume Subcutaneous 6-Month Duration Leuprolide Acetate Treatment for Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Oct 1;105(10):e3660–71

4. CONTRAINDICAÇÕES

Eligard® (acetato de leuprorrelina) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), análogos agonistas de GnRH ou a qualquer um dos componentes de Eligard® (acetato de leuprorrelina). Foram relatadas reações anafiláticas aos análogos agonistas sintéticos de GnRH.

Eligard® (acetato de leuprorrelina) pode causar dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Alterações hormonais esperadas que ocorrem com o tratamento com Eligard® (acetato de leuprorrelina) aumentam o risco de aborto e dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Eligard® (acetato de leuprorrelina) é contraindicado em mulheres que estão grávidas ou possam engravidar. Se este medicamento for utilizado durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante o tratamento com este medicamento, a paciente deve ser informada sobre o possível risco ao feto.

O uso de Eligard® (acetato de leuprorrelina) é contraindicado para pacientes que tenham passado anteriormente por orquiectomia. Assim como outros análogos de GnRH, Eligard® (acetato de leuprorrelina) não resulta em diminuição adicional de testosterona sérica em casos de castração cirúrgica.

Eligard® (acetato de leuprorrelina) é contraindicado como tratamento em pacientes com câncer de próstata com compressão medular ou evidências de metástase medular.

Recomenda-se não utilizar Eligard® (acetato de leuprorrelina) com medicamentos associados a convulsões, como a bupropiona e os inibidores séricos da recaptação da serotonina (ISRS)

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

Categoria de risco na gravidez: X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg, 22,5 mg e 45 mg utilizado no tratamento do câncer de próstata avançado

Geral

Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg, 22,5 mg e 45 mg utilizado no tratamento do câncer de próstata avançado pode estar relacionado ao desenvolvimento de doença pulmonar intersticial e apoplexia de hipófise.

Alterações na Densidade Óssea: A perda óssea pode ser esperada como consequência do envelhecimento natural e pode ser antecipada durante estados hipoandrogênicos (baixa produção de hormônios androgênicos) causados pelo uso prolongado do acetato de leuprorrelina. Em pacientes com fatores de risco significativos de diminuição do conteúdo mineral ósseo e/ou massa óssea como: histórico familiar de osteoporose, uso crônico de corticosteroides ou anticonvulsivantes ou abuso crônico de álcool e tabaco, o acetato de leuprorrelina pode representar um risco adicional. Nestes pacientes, o risco versus benefícios deve ser ponderado antes do início do tratamento. A terapia anti-androgênica aumenta significativamente o risco de fraturas devido à osteoporose. Apenas dados limitados estão disponíveis sobre esse assunto. Foram observadas fraturas devido à osteoporose em 5% dos pacientes após 22 meses de terapia farmacológica de privação de androgênio e em 4% dos pacientes após 5 a 10 anos de tratamento. O risco de fraturas devido à osteoporose é geralmente maior do que o risco de fraturas patológicas.

Convulsões

Foram observados relatórios pós-comercialização de convulsões em pacientes recebendo agonistas de GnRH, incluindo acetato de leuprorrelina. Isso incluiu pacientes com históricos de convulsões, epilepsia, distúrbios cerebrovasculares, anomalias ou tumores do Sistema Nervoso Central e pacientes em uso de medicações concomitantes associadas a convulsões como bupropiona e ISRS. Também foram relatadas convulsões em pacientes na ausência de qualquer uma das condições mencionadas acima.

Exacerbação do Tumor

Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg e 22,5 mg, como outros agonistas de GnRH, causa um aumento transitório nas concentrações séricas de testosterona durante a primeira semana de tratamento. Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg causa um aumento transitório nas concentrações séricas de testosterona durante as duas primeiras semanas de tratamento. Os pacientes podem apresentar agravamento dos sintomas ou início de novos sinais e sintomas durante as primeiras poucas semanas de tratamento, incluindo dor óssea, neuropatia, hematúria ou obstrução ureteral. Casos de obstrução ureteral e/ou compressão da medula espinhal, que podem contribuir para paralisia com ou sem complicações fatais, foram observados no tratamento paliativo de câncer de próstata avançado utilizando agonistas de GnRH.

Pacientes com lesões vertebrais metastáticas e/ou com obstrução do trato urinário devem ser observados rigorosamente durante as primeiras poucas semanas de terapia. Se ocorrer a compressão da medula espinhal, insuficiência renal ou se desenvolver obstrução ureteral, o tratamento padrão destas complicações deve ser instituído.

Exames laboratoriais

A resposta ao Eligard® (acetato de leuprorrelina) deverá ser monitorizada por meio da avaliação periódica das concentrações séricas de testosterona e antígeno prostático específico (PSA).

Na maioria dos pacientes, os níveis de testosterona elevaram-se acima dos níveis basais durante a primeira semana, posteriormente sendo reduzidos aos níveis basais ou abaixo deles ao final da segunda ou terceira semana.

Os níveis de testosterona, semelhantes aos de castração, foram mantidos durante o tratamento com Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg. Não ocorreram aumentos acima do nível de castração em nenhum paciente.

Os níveis de castração foram geralmente mantidos durante o tratamento com Eligard® (acetato de leuprorrelina) 22,5 mg.

Quando os níveis de castração foram atingidos com Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg, somente um paciente (<1%) apresentou uma irrupção, com níveis de testosterona > 50 ng/dL.

Os resultados das determinações de testosterona dependem da metodologia do ensaio. É aconselhável estar alerta ao tipo e precisão da metodologia do ensaio, para tomar decisões clínicas e terapêuticas adequadas.

Após castração cirúrgica, Eligard® (acetato de leuprorrelina) não leva a uma diminuição adicional nos níveis de testosterona sérica em pacientes masculinos.

Hiperglicemia e diabetes

Hiperglicemia e um aumento no risco de desenvolvimento de diabetes tem sido reportado em homens recebendo análogos de GnRH. Hiperglicemia pode representar o desenvolvimento de diabetes mellitus ou o agravamento do controle glicêmico em pacientes com diabetes. Está indicado monitorar a glicemia e/ou hemoglobina glicada (HbA1c) periodicamente em pacientes recebendo um agonista de GnRH e controlar com a prática vigente para tratamento de hiperglicemia ou diabetes.

Eventos Cardiovasculares

Foi observado aumento no risco de infarto do miocárdio, morte súbita e acidente vascular cerebral em associação ao uso de agonistas de GnRH em homens. O risco parece ser baixo com base nas probabilidades relatadas e deve ser avaliado cuidadosamente em conjunto com fatores de risco cardiovascular ao se determinar um tratamento para pacientes com câncer de próstata. Pacientes recebendo um agonista de GnRH devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas sugestivos de desenvolvimento de doença cardiovascular e devem ser tratados de acordo com a prática clínica vigente.

Efeito sobre o intervalo QT/QTc

A terapia de privação androgênica pode resultar no prolongamento do intervalo QT/QTc. **Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).** O médico deve avaliar se os benefícios dessa terapia superam os potenciais riscos em pacientes em situações clínicas específicas como os portadores de Síndrome congênita do QT longo, insuficiência cardíaca congestiva, alterações eletrolíticas frequentes e nos pacientes que fazem uso de drogas com potencial conhecido de alargamento do intervalo QT. Distúrbios eletrolíticos devem ser corrigidos, devendo-se monitorar periodicamente o ECG e as dosagens de eletrólitos.

Eventos Endócrinos e Metabolismo

A administração a longo prazo de Eligard® (acetato de leuprorrelina) pode causar supressão de gonadotrofinas hipofisárias e produção de hormônio gonadal com sintomas clínicos de hipogonadismo. Observou-se que essas alterações se reverterem com a descontinuação da terapia. No entanto, ainda não foi estabelecido se os sintomas clínicos do hipogonadismo induzido serão revertidos em todos os pacientes.

Reações Adversas Cutâneas Graves (RACGs):

Reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Steve-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SJS/NET) e eritema multiforme ocorreram em pacientes recebendo Eligard® (acetato de leuprorrelina). Monitore os pacientes quanto ao desenvolvimento de RACGs. Aconselhe os pacientes sobre os sinais e sintomas de RACGs (por exemplo, pródrômo de febre, sintomas semelhantes aos da gripe, lesões mucosas, erupção cutânea progressiva ou linfadenopatia). Se houver suspeita de RACGs, interrompa o Eligard® (acetato de leuprorrelina) até que a etiologia da reação tenha sido determinada. Recomenda-se uma consulta com um dermatologista. Se uma RACG for confirmada, ou para outras reações cutâneas de grau 4, interrompa permanentemente o Eligard® (acetato de leuprorrelina).

Aconselhe os pacientes a entrarem em contato com seu médico ou procurar atendimento médico imediatamente se apresentarem sinais ou sintomas de RACGs.

Respiratório

Houve relatos pós-comercialização de pneumonia intersticial associada ao uso de leuprorrelina. O tratamento deve ser descontinuado imediatamente se o paciente desenvolver algum sinal ou sintoma sugestivo de doença pulmonar intersticial.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Nenhum estudo sobre os efeitos de Eligard® (acetato de leuprorrelina) sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas foi realizado. A habilidade de dirigir veículos e operar máquinas pode ser prejudicada devido a fadiga, tontura e distúrbios visuais, sendo possíveis efeitos colaterais do tratamento ou resultantes da doença subjacente.

Disfunções Urogenitais

Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5mg, 22,5 mg e 45mg, utilizado no tratamento do câncer de próstata avançado, pode causar impotência.

Infertilidade

Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5mg, 22,5 mg e 45mg, utilizado no tratamento do câncer de próstata avançado, pode causar infertilidade.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento pode causar malformação ao bebê durante a gravidez.

Eligard® (acetato de leuprorrelina) é contraindicado em mulheres que estão grávidas ou possam engravidar enquanto estiverem recebendo o medicamento. As alterações hormonais esperadas que ocorrem com o tratamento com Eligard® (acetato de leuprorrelina) aumentam o risco de aborto. Se este medicamento for utilizado durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante o tratamento com este medicamento, a paciente deve ser informada sobre o possível dano ao feto e possível risco de aborto.

Eligard® (acetato de leuprorrelina) é contraindicada em mulheres grávidas ou que podem engravidar durante o tratamento com o medicamento, pois a segurança e eficácia não foram estabelecidas neste grupo de pacientes.

Em estudos não clínicos em ratos, foram observadas anormalidades fetais importantes depois da administração de acetato de leuprorrelina durante toda a gestação. Houve mortalidade fetal elevada e pesos corporais reduzidos em ratos e coelhos. Os efeitos de mortalidade fetal são consequências esperadas das alterações em níveis hormonais provocadas por este medicamento. Existe a possibilidade de que possa ocorrer aborto espontâneo.

Eligard® (acetato de leuprorrelina) não é indicado para uso em mulheres. Não se sabe se este medicamento é excretado no leite materno. Como muitos medicamentos são excretados no leite materno e devido ao potencial de reações adversas sérias em lactentes expostos ao Eligard® (acetato de leuprorrelina), deve-se optar pela descontinuação da amamentação ou, se possível, descontinuar o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

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

Populações especiais

Pacientes idosos

A maioria dos pacientes (aproximadamente 70%) avaliados nos estudos clínicos em câncer de próstata avançado tinha 70 anos de idade ou mais.

Insuficiência Renal/Hepática

A farmacocinética de Eligard® (acetato de leuprorrelina) em pacientes com dano hepático ou renal não foi determinada.

Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg utilizado no tratamento de Puberdade Precoce Central**Uso para Puberdade Precoce Central**

Monitorar a resposta do Eligard® (acetato de leuprorrelina) com um teste de estimulação agonista de GnRH, níveis de hormônio luteinizante (LH) sérico basal ou concentração sérica de níveis de esteroides sexuais entre 1 e 2 meses após o início da terapia e conforme orientação médica para confirmar a supressão adequada de gonadotrofinas hipofisárias, esteroides sexuais e progressão das características sexuais secundárias. Avaliar a altura (para cálculo da velocidade de crescimento) e a idade óssea a cada 3 ou 6 meses.

O não cumprimento do regime medicamentoso ou dosagem inadequada pode levar ao aumento das gonadotrofinas e / ou esteroides sexuais acima dos níveis pré-púberes, resultando em controle inadequado do processo puberal.

Aumento inicial de gonadotrofinas e níveis de esteroides sexuais

Durante a fase inicial da terapia, as gonadotrofinas e os esteroides sexuais aumentam acima da linha de base devido ao efeito estimulador inicial do medicamento. Portanto, pode ser observado um aumento nos sinais e sintomas clínicos da puberdade, incluindo sangramento vaginal, durante a primeira semana de terapia ou doses subsequentes. Instruir os pacientes ou cuidadores a notificarem o médico se esses sintomas persistirem além do segundo mês após a administração de Eligard® (acetato de leuprorrelina).

Eventos Psiquiátricos

Eventos psiquiátricos foram relatados em pacientes em uso de agonistas da GnRH, incluindo acetato de leuprorrelina. Os relatórios pós-comercialização com essa classe de medicamentos incluem sintomas de instabilidade emocional, como choro, irritabilidade, impaciência, raiva e agressão. Monitore o desenvolvimento ou a piora dos sintomas psiquiátricos durante o tratamento.

Pseudotumor cerebral (hipertensão intracraniana idiopática)

Pseudotumor cerebral (hipertensão intracraniana idiopática) foi relatado em pacientes pediátricos em tratamento com agonistas de GnRH, incluindo acetato de leuprorrelina. Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de pseudotumor cerebral, incluindo dor de cabeça, papiledema, visão turva, diplopia, perda de visão, dor atrás do olho ou dor ao movimentar os olhos, zumbido, tontura e náusea.

Populações especiais**Pacientes pediátricos**

A segurança e eficácia de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg para Puberdade Precoce Central foram estabelecidas em pacientes pediátricos com idade maior ou igual a 4 anos. Isto é, com base em um estudo de braço único, controlado, com 64 crianças com Puberdade Precoce Central em uma faixa etária entre 4 e 9 anos. A segurança e eficácia de Eligard® (acetato de leuprorrelina) não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade.

Dados não clínicos**Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade**

Estudos de carcinogenicidade de dois anos foram conduzidos com acetato de leuprorrelina em ratos e camundongos. Em ratos, foi observado um aumento da ocorrência de hiperplasia pituitária benigna e adenomas pituitários benignos relacionado à dose, em 24 meses, quando o medicamento foi administrado por via subcutânea em doses diárias elevadas (0,6 a 4 mg/kg) (>100 vezes as doses clínicas de 7,5 a 15 mg/mês com base na área de superfície corporal). Houve um aumento significativo, mas não relacionado à dose, da ocorrência de adenomas de células das ilhotas pancreáticas em fêmeas e de adenomas de células intersticiais testiculares em machos (incidência mais elevada no grupo de dose baixa). Em camundongos, não foram observados tumores induzidos pelo acetato de leuprorrelina ou anormalidades pituitárias em doses de até 60 mg/kg (>5.000 vezes as doses clínicas com base na área de superfície corporal) durante dois anos. Os pacientes adultos foram tratados com acetato de leuprorrelina com doses tão elevadas quanto 10 mg/dia durante até três anos e com doses tão elevadas quanto 20 mg/dia durante dois anos, sem a observação de anormalidades pituitárias. Não foram realizados estudos clínicos de carcinogenicidade com Eligard® (acetato de leuprorrelina).

Foram realizados estudos de mutagenicidade com o acetato de leuprorrelina, utilizando-se sistemas bacterianos e mamíferos e com Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg em sistemas bacterianos. Estes estudos não forneceram evidências de potencial mutagênico.

Não foi avaliado o potencial mutagênico de Eligard® (acetato de leuprorrelina) nas concentrações de 22,5 e 45 mg.

Toxicidade Reprodutiva

Estudos pré-clínicos com acetato de leuprorrelina em ratos demonstraram efeitos esperados reversíveis (dado que o acetato de leuprorrelina tem efeitos farmacológicos conhecidos na endocrinologia reprodutiva) nos sistemas reprodutivos de ambos os sexos.

Eligard® (acetato de leuprorrelina) pode reduzir a fertilidade masculina e feminina. A administração de acetato de leuprorrelina a ratos machos e fêmeas nas doses de 0,024, 0,24 e 2,4 mg/kg como formulação de depósito mensal por até 3 meses (aproximadamente tão baixo quanto 1/30 da dose

humana com base na área de superfície corporal usando uma estimativa dose diária em animais e humanos) causou atrofia dos órgãos reprodutivos e supressão da função reprodutiva. Estas alterações foram reversíveis após a interrupção do tratamento.

A administração em ratos machos uma vez a cada quatro semanas antes do acasalamento mostrou que a droga produzia atrofia reversível dos testículos ou órgãos sexuais acessórios em dose tão baixas quanto 0,024 mg/kg (como leuprorrelina (aproximadamente 1/30 da dose humana com base na área de superfície corporal, utilizando uma dose diária estimada em animais e humanos)) e uma diminuição nos níveis de LH, FSH e testosterona. Também foi observada uma diminuição reversível nos locais de cópula e implantação na dose mais alta. Não foram observados efeitos sobre os fetos.

Ratos fêmeas tratados com acetato de leuprorrelina uma vez por quatro semanas antes do acasalamento, tiveram interrupções no ciclo estral e diminuíram o tamanho vaginal. Pesos ovarianos e uterinos foram diminuídos. Após o acasalamento, os corpos lúteos e o número de locais de implantação foram reduzidos e o número de fetos vivos foi reduzido.

Eligard® (acetato de leuprorrelina) pode causar danos embrio-fetais quando administrado durante a gravidez. Em estudos não clínicos em ratos, foram observadas anormalidades fetais importantes depois da administração de acetato de leuprorrelina durante toda a gestação. Houve mortalidade fetal elevada e pesos corporais reduzidos em ratos e coelhos. Os efeitos de mortalidade fetal são consequências esperadas das alterações em níveis hormonais provocadas por este medicamento. Existe a possibilidade de que possa ocorrer aborto espontâneo."

Teratogenicidade

O acetato de leuprorrelina não mostrou teratogenicidade em ratos, mas foram observadas anormalidades fetais importantes em coelhos.

Embriotoxicidade/letalidade foi observada em coelhos quando o acetato de leuprolida foi administrado no dia 6 da gravidez em dosagens de teste de 0,00024, 0,0024 e 0,024 mg/kg (1/1200 a 1/12 da dose pediátrica humana ou 1/300 a 1/3 da dose humana adulta) para coelhos, o acetato de leuprolida produziu um aumento relacionado com a dose nas principais anomalias fetais.

A periodicidade de administração e a duração do tratamento no estudo de embriotoxicidade/letalidade em coelhos foi de apenas uma dose da formulação de depósito mensal.

Este medicamento pode causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa farmacocinética com Eligard® (acetato de leuprorrelina).

Interações Medicamentosas com Exames Laboratoriais

A terapia com acetato de leuprorrelina resulta na supressão do sistema hipofisário-gonadal. Os resultados de testes diagnósticos das funções hipofisária gonadotrófica e gonadal realizados durante e após a terapia com leuprorrelina podem ser afetados.

Recomenda-se não utilizar Eligard® (acetato de leuprorrelina) com medicamentos associados a convulsões, como a bupropiona e os inibidores séricos da recaptação da serotonina (ISRS)

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Eligard® (acetato de leuprorrelina) apresenta prazo de validade de 24 meses, devendo ser armazenado em geladeira (2°C a 8°C).

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.

Após preparo, o produto deverá ser administrado em até 30 minutos.

Depois deste período, a suspensão não utilizada deverá ser descartada.

Características físicas e organolépticas: A seringa A deverá conter uma solução límpida e viscosa de coloração marrom claro a marrom, podendo conter bolhas de ar para a concentração de 7,5mg e uma solução límpida e viscosa de coloração incolor a amarelo pálido, podendo conter bolhas de ar para as concentrações de 22,5mg e 45mg. A seringa B deverá conter pó liofilizado de coloração branca a quase branca. Após preparo, a suspensão apresentará uma coloração marrom claro a marrom para a concentração de 7,5 mg e incolor a amarelo pálido para as concentrações 22,5 mg e 45 mg.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Eligard® (acetato de leuprorrelina) deve ser administrado por via subcutânea, em áreas com adequadas quantidades de tecido subcutâneo (por exemplo o abdômen) e que não tenham pigmentação excessiva, nódulos, lesões e pelos. Eligard® (acetato de leuprorrelina) forma um depósito sólido e proporciona liberação contínua de acetato de leuprorrelina ao longo de um período de tratamento de um, três ou seis meses (Tabela 6). O conteúdo da seringa é de dose única. A injeção administra a dose de acetato de leuprorrelina incorporado em uma formulação de polímero.

Tabela 6. Posologia Recomendada de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg, 22,5 mg e 45 mg para câncer de próstata avançado

Posologia	7,5 mg	22,5 mg	45 mg
Dose Recomendada	1 injeção por mês	1 injeção a cada 3 meses	1 injeção a cada 6 meses

Tabela 7. Posologia Recomendada de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg para Puberdade Precoce Central

Posologia	45 mg
Dose Recomendada	1 injeção a cada 6 meses

Descontinuar o tratamento com Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45mg para Puberdade Precoce Central na idade apropriada de início da puberdade.

Eligard® (acetato de leuprorrelina) é fornecido em duas seringas estéreis separadas, cujo conteúdo deve ser misturado imediatamente antes da administração. As duas seringas são combinadas e o produto de dose única é misturado até a homogeneização.

O Eligard® (acetato de leuprorrelina) deve ser usado sob a supervisão de um profissional de saúde.

Uso em idosos

Até o dado momento, não foi evidenciada a necessidade de ajuste de dosagem em pacientes idosos.

Modo de usar

O produto Eligard® (acetato de leuprorrelina) da seringa B deve ser misturado apenas com o solvente na seringa A e não deve ser misturado com outros medicamentos

Assim como os demais medicamentos administrados por injeção subcutânea, o local de injeção deverá ser alterado periodicamente. A localização específica escolhida para a injeção deve ser uma área com tecido mole ou subcutâneo flácido suficiente. Nos estudos clínicos, a injeção foi administrada na área abdominal superior ou média. Evitar áreas com tecido subcutâneo fibroso ou musculoso ou localizações que poderiam estar sujeitas a atrito ou compressão (por exemplo, com um cinto ou cinta elástica). Eligard® (acetato de leuprorrelina) não deve ser administrado no braço.

Importante: Deixar o produto atingir a temperatura ambiente antes de prepará-lo e utilizá-lo. Após a reconstituição, o produto deverá ser administrado no período de 30 minutos. Depois deste período, a suspensão injetável não utilizada deverá ser descartada.

Eligard® (acetato de leuprorrelina) possui 2 blisters: um identificado como diluente contendo a seringa A estéril preenchida com o diluente (sistema polimérico) ATRIGEL®, um êmbolo branco longo reposicionável e sachê dessecante; o outro identificado como Eligard® (acetato de leuprorrelina) contendo a seringa B estéril preenchida com pó líofilo de acetato de leuprorrelina, agulha estéril descartável para aplicação e sachê dessecante (figura 8).

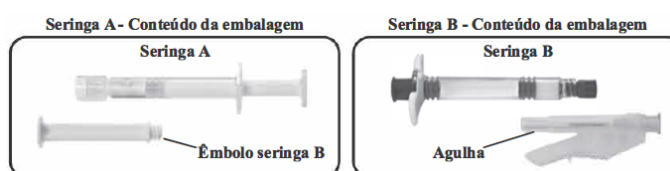


Figura 8: imagens das seringas de Eligard® (acetato de leuprorrelina)

A eficácia clínica pode ser comprometida devido à reconstituição incorreta do produto.

Seguir as instruções fornecidas para garantir a preparação adequada de Eligard® (acetato de leuprorrelina) antes da administração:

1. Em um local limpo, abrir todas as embalagens e retirar seu conteúdo. Descartar o sachê dessecante.
2. Puxe o êmbolo curto de extremidade azul da Seringa B. Caso saia apenas o êmbolo azul, introduza-o novamente na seringa e rosqueie para que fique acoplado no batoque cinza e puxe novamente. Este êmbolo curto deverá sair junto com o batoque cinza e o conjunto será descartado (Figura 9). Introduzir suavemente o êmbolo branco longo reposicionável no batoque primário da Seringa B, girando-o no local (Figura 10).

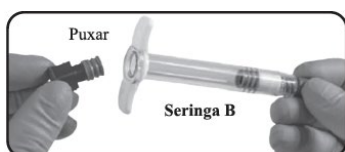


Figura 9

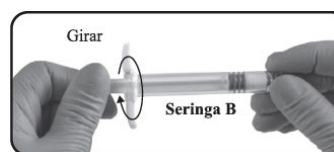


Figura 10

Importante: Caso haja alguma dificuldade no manuseio do preparo do medicamento, contate o SAC.

3. Desrosquear a tampa transparente da **Seringa A** (Figura 11). Remover a tampa cinza de borracha da **Seringa B** (Figura 12).



Figura 11



Figura 12

4. Conectar as duas seringas, girando-as até que estejam firmemente conectadas (Figura 13).

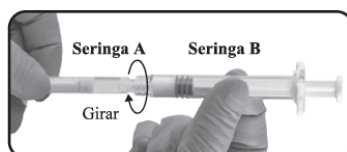


Figura 13

5. Misturar totalmente o produto, empurrando o conteúdo das seringas para frente e para trás (durante aproximadamente 45 segundos) para obter uma suspensão uniforme (Figura 14). Depois de misturada de modo uniforme, a suspensão apresentará uma coloração marrom claro a marrom para a concentração de 7,5 mg e incolor a amarelo pálido para as concentrações de 22,5 mg e 45 mg.

Observação: O produto deverá ser misturado conforme descrito; a agitação não fornecerá a mistura adequada do produto.

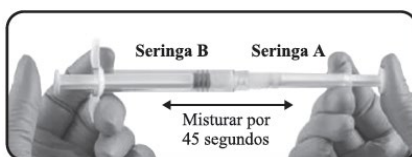


Figura 14

6. Segure as seringas em posição vertical, com a Seringa B para baixo. As seringas deverão permanecer acopladas firmemente. Transferir todo o conteúdo do produto misturado para a Seringa B (seringa curta e larga) pressionando o êmbolo da Seringa A e puxando levemente o êmbolo da Seringa B. Continuar pressionando para baixo o êmbolo da Seringa A no momento que a mesma for desconectada (Figura 15).

Observação: é aceitável que pequenas bolhas de ar permaneçam na formulação.

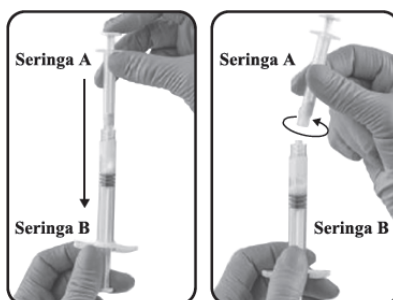


Figura 15

7. Mantenha a Seringa B em posição vertical. Conecte a agulha à extremidade da Seringa B (figura 16) empurrando e girando o cartucho da agulha até que esteja firmemente acoplado. Remova o capuz protetor de segurança da agulha e aproxime-a da seringa e retire a tampa transparente do cartucho da agulha imediatamente antes da administração (Figura 17). Após a administração, não tente desconectar a agulha, trave o dispositivo de segurança: com o dedo (figura 18), ou em uma superfície plana (figura 19) Observe a posição travada por um "click" audível e tátil. A posição travada irá cobrir completamente a agulha (Figura 20), descarte todos os componentes de modo seguro em local adequado para materiais biológicos.

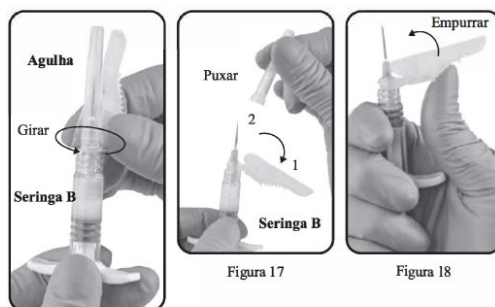


Figura 16

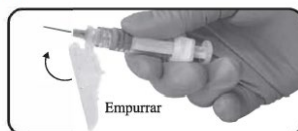


Figura 19



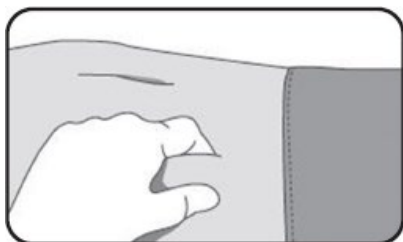
Figura 20

Procedimento de Administração

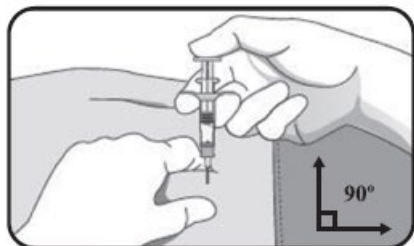
Recomenda-se que este medicamento seja preparado e aplicado por um profissional treinado em preparar e aplicar medicações subcutâneas.

IMPORTANTE: Deixar o produto atingir temperatura ambiente antes de utilizá-lo. Uma vez misturado, o produto deve ser administrado dentro de 30 minutos.

1. Escolher o local da injeção no abdômen, parte superior das nádegas ou em qualquer lugar com quantidade adequada de tecido subcutâneo que não tenha pigmentação excessiva, nódulos, lesões ou pelos. Como você pode variar o local para uma injeção subcutânea, escolha uma área que não tenha sido utilizada recentemente.
2. Limpe a área entorno do local da injeção com um algodão umedecido em álcool.



3. Utilizando o polegar e o dedo indicador da sua mão não dominante, aperte a área da pele ao redor do local da injeção, formando uma prega conforme mostra a figura ao lado.



4. Utilizando a sua mão dominante, inserir a agulha rapidamente em um ângulo de 90°. O ângulo aproximado que você usar dependerá da quantidade e da plenitude do tecido subcutâneo e do comprimento da agulha. Após a agulha ser inserida, solte a pele da mão não dominante.

Injetar o medicamento usando uma pressão lenta e constante. Pressione o êmbolo até a seringa ser esvaziada.

5. Retirar rapidamente a agulha no mesmo ângulo utilizado para a inserção.
6. Descartar todos os componentes de modo seguro em um recipiente apropriado para materiais biológicos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de todas as formulações de Eligard® (acetato de leuprorrelina) foi avaliada em estudos clínicos envolvendo pacientes com câncer de próstata avançado, assim como também foi avaliada a segurança da formulação de 45 mg para Puberdade Precoce Central.

Eligard® (acetato de leuprorrelina), assim como outros análogos LH-RH., ocasionou um aumento temporário nas concentrações séricas de testosterona durante a primeira até a segunda semana de tratamento. Portanto, a exacerbação dos sinais e sintomas da doença de base durante as primeiras semanas de tratamento é motivo de preocupação em pacientes que apresentam metástases vertebrais e/ou obstrução do trato urinário ou hematuria. Caso haja piora dessas condições, poderá ocorrer fraqueza e/ou parestesia dos membros inferiores ou piora dos sintomas urinários.

A segurança de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg foi avaliada no estudo AGL9904 em 120 pacientes que apresentavam câncer de próstata avançado (Tabela 8).

Durante os estudos clínicos, os locais da injeção foram rigorosamente monitorados. Consulte a Tabela 13 para obter um resumo dos eventos relatados no local da injeção para câncer de próstata.

A segurança de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg foi avaliada em um ensaio clínicos, AGL9904, realizados em 128 120 homens com câncer de próstata avançado (N = 120 não orquiectomizados). Estes estudos abertos e não controlados tiveram uma duração de até 6 meses. A idade média dos pacientes nos estudos foi de aproximadamente 73 anos. As reações adversas observadas com Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg estão principalmente sujeitas à ação farmacológica específica do acetato de leuprorrelina, nomeadamente aumentos e diminuições de determinados níveis hormonais. As reações adversas mais comumente relatadas são ondas de calor, náusea, mal-estar e fadiga e irritação local transitória no local da injeção. Ondas de calor leves ou moderadas ocorrem em aproximadamente 58% dos pacientes.

Tabela 8. Reações Adversas proveniente dos Estudos Clínicos - Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg

Lista tabelada de reações adversas Os eventos adversos referenciados na Tabela 8 foram relatados durante ensaios clínicos com Eligard® (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg em pacientes com câncer de próstata avançado. Os eventos adversos são classificados, por frequência, em muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($> 1/100$ e $\leq 1/10$), incomuns ($> 1/1.000$, $\leq 1/100$) e raros ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$).
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Mal-estar, fogachos (ondas de calor), calor e sudorese (transpiração), equimoses (mancha na pele, de coloração variável, produzida por extravasamento de sangue), eritema (vermelhidão na pele), queimação no local de injeção e parestesia no local de injeção.
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Hipoestesia (diminuição da sensibilidade), gastroenterite (inflamação do trato gastrointestinal), dispepsia (sensação de desconforto digestivo que ocorre após as refeições), diarreia, colite (inflamação do cólon), prurido (coceira), artralgia (dor articular), incontinência urinária, dificuldade em micção, disúria (desconforto ao urinar), noctúria (necessidade de urinar a noite), oligúria (diminuição ou ausência de urina), mastalgia, infertilidade, hipertrofia da mama, atrofia testicular (diminuição dos testículos), dor testicular, disfunção erétil, tamanho do pênis reduzido, fraqueza, fadiga, dor no local de injeção, hematomas no local de injeção, prurido no local da injeção, letargia, dor, pirexia (febre), endurecimento no local da injeção, diminuição da contagem das células vermelhas do sangue, hematócritos e hemoglobina, alterações hematológicas e aumento da creatina fosfoquinase no sangue, aumento do tempo de coagulação. tontura, vertigem e insônia.
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Infecção do trato urinário, aumento de peso, agravamento da diabetes mellitus, sonhos anormais, depressão, diminuição da libido, dor de cabeça, distúrbios do paladar, distúrbios do olfato, hipertensão e hipotensão, rinorréia (corrimento excessivo de muco nasal), constipação, boca seca, pele úmida, aumento do suor, suores noturnos, dor nas costas, câibras musculares, tremor, atrofia muscular, espasmos da bexiga, hematuria (presença de sangue na urina), frequência urinária aumentada, retenção urinária, ginecomastia, impotência, desordem testicular, aumento da alanina aminotransferase, aumento de triglicerídeos no sangue, tempo de protrombina aumentado e alopecia.
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Infecção de pele local, movimentos anormais involuntários, síncope e colapso, flatulência, eructação (arrotos) e dor na mama.
Desconhecido: Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica (SSJ/NET), Erupção Cutânea Tóxica e Eritema Multiforme.

A segurança de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 22,5 mg foi avaliada no ensaio clínico AGL9909, realizado em 117 pacientes com câncer de próstata avançado. Este estudo aberto e não controlado teve duração de 3 a 6 meses. A idade média dos pacientes neste estudo foi de aproximadamente 73 anos. As reações adversas observadas com Eligard® (acetato de leuprorrelina) 22,5 mg estão principalmente sujeitas à ação farmacológica específica do acetato de leuprorrelina, nomeadamente aumentos e diminuições de determinados níveis hormonais. As reações adversas mais comumente relatadas são ondas de calor, náusea, mal-estar e fadiga e irritação local transitória no local da injeção. Ondas de calor leves ou moderadas ocorrem em aproximadamente 58% dos pacientes.

Tabela 9. Reações Adversas proveniente dos Estudos Clínicos - Eligard® (acetato de leuprorrelina) 22,5 mg

Lista tabelada de reações adversas Os seguintes eventos adversos referenciados na Tabela foram relatados durante ensaios clínicos com Eligard® (acetato de leuprorrelina) 22,5 mg em 117 pacientes com carcinoma de próstata avançado. Os eventos adversos são classificados, por frequência, em muito comuns ($> 1/10$), comuns ($> 1/100$ e $\leq 1/10$), incomuns ($> 1/1.000$, $\leq 1/100$) e raros ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$).

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): fogachos (ondas de calor), calor e sudorese (transpiração), Equimoses (manchas na pele), eritema (vermelhidão na pele), queimação no local da injeção, parestesia no local da injeção e mal-estar.
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Hipoestesia (diminuição da sensibilidade), gastroenterite (inflamação do trato gastrointestinal), colite (inflamação do cólon), infertilidade, hipertrofia da mama, dispepsia (sensação de desconforto digestivo que ocorre após as refeições), diarreia, prurido (coceira), artralgia (dor nas articulações), incontinência urinária, dificuldade para urinar, disúria (desconforto ao urinar), noctúria (necessidade de urinar à noite), oligúria (diminuição ou ausência de urina), mastalgia, atrofia testicular (tamanho reduzido dos testículos), dor testicular, disfunção erétil, tamanho reduzido do pênis, fraqueza, fadiga, dor no local da injeção, hematomas no local da injeção, náusea, diminuição da contagem das células vermelhas do sangue, hematócritos e hemoglobina, alterações hematológicas aumento da creatina fosfoquinase no sangue e aumento do tempo de coagulação.
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Infecção do trato urinário, agravamento da diabetes mellitus, sonhos anormais, depressão, diminuição da libido, tontura, dor de cabeça, insônia, distúrbios do paladar, distúrbios do olfato, vertigem, hipertensão e hipotensão, rinorréia (corrimento excessivo de muco nasal), constipação, boca seca, pele úmida, aumento do suor, suores noturnos, dor nas costas, câibras musculares, tremor, atrofia muscular, espasmos da bexiga, hematúria (presença de sangue na urina), frequência urinária aumentada, retenção urinária, ginecomastia, impotência, desordem testicular, prurido no local de injeção, letargia, dor, pirexia (febre), endurecimento no local de injeção, aumento da alanina aminotransferase, aumento de triglicerídeos no sangue, tempo de protrombina aumentado e aumento de peso.
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Infecção de pele local, movimentos anormais involuntários, síncope e colapso, flatulência, eructação (arrotos) e dor na mama.
Desconhecido: Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica (SSJ/NET), Erupção Cutânea Tóxica e Eritema Multiforme.

A segurança de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg foi avaliada no ensaio clínico AGL0205, realizado em 111 pacientes com câncer de próstata avançado. Este estudo aberto e não controlado teve duração de 6 a 12 meses. A idade média dos pacientes neste estudo foi de aproximadamente 73 anos. As reações adversas observadas com Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg estão principalmente sujeitas à ação farmacológica específica do acetato de leuprorrelina, nomeadamente aumentos e diminuições de determinados níveis hormonais. As reações adversas mais comumente relatadas são ondas de calor, náusea, mal-estar e fadiga e irritação local transitória no local da injeção. Ondas de calor leves ou moderadas ocorrem em aproximadamente 58% dos pacientes.

Tabela 10. Reações Adversas proveniente dos Estudos Clínicos - Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg

Lista tabelada de reações adversas Os seguintes eventos adversos referenciados na Tabela foram relatados durante ensaios clínicos com Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg com carcinoma de próstata avançado. Os eventos adversos são classificados, por frequência, em muito comuns (>1/10), comuns (> 1/100 e ≤ 1/10), incomuns (> 1/1.000, ≤ 1/100) e raros (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000) Muito rara (≤ 1/10.000).
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Fogachos (ondas de calor), calor e sudorese (transpiração), equimoses (mancha na pele, de coloração variável, produzida por extravasamento de sangue), eritema (vermelhidão na pele), queimação no local da injeção, parestesia no local da injeção, fadiga e mal-estar.
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Nasofaringite, diarreia, náusea, prurido (coceira), suores noturnos, artralgia (dor articular), dor nos membros, mialgia (dor muscular), incontinência urinária, dificuldade de micção, disúria (desconforto ao urinar), noctúria (necessidade de urinar a noite), oligúria (diminuição ou ausência de urina), mastalgia, infertilidade, hipertrofia da mama, atrofia testicular (diminuição dos testículos), dor testicular, disfunção erétil, tamanho do pênis reduzido, fraqueza, dor no local da injeção, hematomas no local da injeção, diminuição da contagem das células vermelhas do sangue, hematócritos e hemoglobina, alterações hematológicas, aumento da creatina fosfoquinase no sangue, letargia, ginecomastia, parestesia, dispneia e aumento do tempo de coagulação.
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Infecção do trato urinário, crescimento anormal do cabelo, insuficiência cardíaca, infecção de pele local, agravamento da diabetes mellitus, sonhos anormais, depressão, tontura, dor de cabeça, insônia, distúrbios do paladar, distúrbios do olfato, vertigem, hipoestesia (diminuição da sensibilidade), hipertensão e hipotensão, rinorréia (corrimento excessivo de muco nasal), constipação, boca seca, , dispepsia (sensação de desconforto digestivo que ocorre após as refeições), vômito, pele úmida, aumento do suor, dor nas costas, câibras musculares, espasmos da bexiga, hematúria (presença de sangue na urina), frequência urinária aumentada, retenção urinária, impotência, desordem testicular, prurido no local da injeção, dor, pirexia (febre), endurecimento no local de injeção, aumento da alanina aminotransferase, aumento de triglicerídeos no sangue, tempo de protrombina aumentado, aumento de peso, alopecia, edema periférico, fraqueza muscular e diminuição da libido.
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Movimentos anormais involuntários, síncope e colapso, flatulência, eructação (arrotos), erupções na pele, dor na mama e ulceração no local da injeção.
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): Necrose no local da injeção.
Desconhecido: Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica (SSJ/NET), Erupção Cutânea Tóxica e Eritema Multiforme.

As consequências farmacológicas da supressão da testosterona incluem fogachos (ondas de calor), aumento do suor/suores noturnos, perda ou diminuição da libido, impotência, ginecomastia, dor no peito/mastalgia, atrofia testicular, disfunção erétil, redução do tamanho do pênis, desordens penianas, mal-estar, letargia e fadiga.

A segurança de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg também foi avaliada no ensaio clínico TOL2581A, realizado em 64 pacientes pediátricos com Puberdade Precoce Central recebendo pelo menos uma dose; 62 pacientes eram do sexo feminino e 2 do sexo masculino. A idade variou de 4 a 9 anos no início do tratamento. Não houve eventos adversos que levaram à retirada do estudo ou à descontinuação do medicamento em estudo.

Lista tabelada de reações adversas

Os seguintes eventos adversos referenciados na Tabela 11 foram relatados durante ensaios clínicos com Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg em pacientes com puberdade precoce central. Os eventos adversos são classificados, por frequência, em muito comuns (>1/10) e comuns (>1/100, ≤ 1/10) e incomuns (>1/1.000, <1/100).

Tabela 11. Reações adversas relatadas por ≥ 5% dos pacientes tratados com Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg em um estudo aberto, de braço único (para o tratamento de Puberdade Precoce Central)

Lista tabelada de reações adversas Os seguintes eventos adversos referenciados na Tabela 11 foram relatados durante ensaios clínicos com Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg em pacientes com puberdade precoce central. Os eventos adversos são classificados, por frequência, em muito comuns (>1/10), comuns (> 1/100 e ≤ 1/10) e incomuns (> 1/1.000, ≤1/100).
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Nasofaringite, dor de cabeça, dor no local da injeção, eritema, tosse e febre.
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Infecção do trato respiratório superior, dor abdominal, náusea, eritema no local da injeção, fogachos, broncoespasmo, tosse produtiva, constipação, vômitos, faringite, faringite estreptocócica, sinusite, bronquite, diarreia, hematomas no local da injeção, endurecimento no local da injeção, gastroenterite, gripe, infecção do trato urinário, vulvovaginite, contusão, queda, fratura do pé, entorse ligamentar, abrasão cutânea, aumento do apetite, enxaqueca, corrimento vaginal, epistaxe, congestão nasal, dor orofaríngea, rinorréia, erupção cutânea e rubor.
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Eritema da pálpebra, distensão abdominal, estomatite aftosa, gastrite crônica, esofagite eosinofílica, odinofagia, fadiga e mal-estar.
Desconhecido: Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica (SSJ/NET), Erupção Cutânea Tóxica e Eritema Multiforme.

Outras reações adversas:

Psiquiátrico

Desordem emocional (2%) e irritabilidade (2%)

Alterações na Densidade Óssea: Densidade óssea reduzida foi relatada na literatura médica em homens submetidos a orquiectomia ou que foram tratados com um análogo agonista de LH-RH. Pode-se prever que longos períodos de castração química em homens terão efeitos sobre a densidade óssea.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram observadas no período pós-comercialização de medicamentos que contêm acetato de leuprorrelina. Considerando que estas reações são reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, então não é sempre possível estimar a frequência ou estabelecer com confiança a relação entre a causa e a exposição ao medicamento. Como o acetato de leuprorrelina possui diversas indicações, e consequentemente diferentes populações de pacientes, alguns efeitos adversos podem não ser aplicáveis a todos os pacientes.

Tabela 12. Resumo dos eventos adversos observados no período pós-comercialização de medicamentos que contêm acetato de leuprorrelina.

Sistema Corporal	Evento Adverso
Reações Alérgicas	Anafilaxia, <i>rash</i> , urticaria, reações fotossensíveis e rubor.
Desordens gastrointestinais	Náusea, dor abdominal e vômito.
Desordens gerais e do local de administração	Dor no peito, aumento de peso, diminuição de peso, diminuição do apetite e fadiga.
Exames laboratoriais	Diminuição de glóbulos brancos.
Metabolismo e nutricionais	Diabetes mellitus.
Desordens musculoesqueléticas e Distúrbio do tecido conjuntivo	Artralgia, epifisiólise, espasmos musculares, mialgia, atrofia muscular e sintomas do tipo tenossinovite.
Psiquiátricas	Instabilidade emocional, como choro, irritabilidade, impaciência, raiva e agressão foram observadas em pacientes após o uso de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas, incluindo Eligard® (acetato de leuprorrelina). Depressão, incluindo raros relatos de ideias suicidas e tentativas de suicídios, forma reportadas para esta classe de medicamentos. Muitos, mas não todos, destes pacientes possuíam histórico prévio de doenças psiquiátricas com aumento de risco de depressão.
Desordens neurológicas	Neuropatia periférica, convulsão, paralisia, insônia e hipertensão intracraniana idiopática.
Pele e tecidos subcutâneos	Reações no local da injeção, incluindo induração e abscesso, hiperidrose, Eritema multiforme e síndrome de Steve-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SSJ/NET).
Sistema reprodutor	Sangramento vaginal e endurecimento dos seios

Vasculares	Hipertensão e hipotensão.
Respiratório, torácicos e mediastinais	Dispneia e doença pulmonar intersticial.
Apoplexia de hipófise	Durante a pós-comercialização, casos raros de apoplexia de hipófise (uma síndrome clínica secundária ao infarto da hipófise) foram reportados após a administração de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas. Na maioria desses casos, foi diagnosticado um adenoma hipofisário, com a maioria dos casos de apoplexia hipofisária ocorrendo dentro de 2 semanas após a primeira dose e alguns na primeira hora. Nesses casos, a apoplexia hipofisária se apresentava com dor de cabeça súbita, vômito, alterações visuais, oftalmoplegia, estado mental alterado e, às vezes, colapso cardiovascular. Acompanhamento médico imediato é necessário.

Tabela 13. Eventos Adversos Relatados no Local da Injeção (Câncer de próstata avançado)

	7,5 mg	22,5 mg	45 mg
Número do Estudo	AGL9904	AGL9909	AGL0205
Número de pacientes	120	117	111
Tratamento	1 injeção a cada mês até 6 meses	1 injeção a cada 3 meses até 6 meses	1 injeção a cada 6 meses até 12 meses
Número de injeções	716	230	217
Ardência/ardor transitórios	248 (34,6%) injeções; 84% relatados como leves	50 (21,7%) injeções; 86% relatados como leves	35 (16%) injeções; 91,4% relatados como leves ²
Dor (geralmente breve e leve)	4,3% das injeções (18,3% dos pacientes)	3,5% das injeções (6,0% dos pacientes)	4,6% das injeções ³
Eritema (geralmente breve e leve)	2,6% das injeções (12,5% dos pacientes)	0,9% das injeções ¹ (1,7% dos pacientes)	
Equimose (Leve)	2,5% das injeções (11,7% dos pacientes)	1,7% das injeções (3,4% dos pacientes)	2,3% das injeções ³
Prurido	1,4% das injeções (9,2% dos pacientes)	0,4% das injeções (0,9% dos pacientes)	
Induração	0,4% das injeções (2,5% dos pacientes)		
Ulceração	0,1% das injeções (> 0,8% dos pacientes)		

1. Eritema foi relatado depois de 2 injeções de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 22,5 mg. Um relato caracterizou o eritema como leve e ele se resolveu dentro de 7 dias. O outro relato caracterizou o eritema como moderado e ele se resolveu dentro de 15 dias. Nenhum paciente apresentou eritema em múltiplas injeções.

2. Dor transitória foi relatada como de intensidade leve em nove de dez (90%) eventos, e de intensidade moderada em um de dez (10%) eventos depois da injeção de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg.

3. Equimose leve foi relatada depois de 5 (2,3%) injeções do estudo e equimose moderada foi relatada depois de 2 (<1%) injeções do estudo de Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg.

Estes eventos localizados não foram recorrentes ao longo do tempo. Nenhum paciente descontinuou a terapia devido a um evento adverso no local da injeção.

Frequentemente, é difícil avaliar a causalidade dos eventos adversos em pacientes com câncer de próstata metastático. Reações consideradas não relacionadas ao medicamento foram excluídas.

Eligard® (acetato de leuprorrelina) 45 mg

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país 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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

10. SUPERDOSE

Em ensaios clínicos utilizando Eligard® (acetato de leuprorrelina) diariamente em pacientes com câncer de próstata, doses de até 20 mg / dia por até dois anos não causaram efeitos adversos diferentes daqueles observados com a dose de 1 mg / dia. Não existe experiência clínica com os efeitos de uma sobredosagem aguda. Como é baixa a toxicidade aguda do medicamento para animais, não são esperados eventos adversos. No caso de uma overdose, o paciente deve ser monitorado e receber tratamento de suporte, se considerado necessário.

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

DIZERES LEGAIS

Registro nº: 1.2214.0074

Registrado e Importado por:

Adium S.A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400
Pindamonhangaba - SP
CNPJ. 55.980.684/0001-27

SAC: 0800 016 6575
www.adium.com.br

Produzido por:

Seringa A e B
Tolmar, Inc.
Fort Collins - Estados Unidos da América

ou

Seringa A
Tolmar, Inc.
Fort Collins - Estados Unidos da América

Seringa B
Tolmar, Inc.
Windsor - Estados Unidos da América

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Código interno: VPS 0017/09

Histórico de Alteração da Bula²⁰

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 de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
17/12/2025	-	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 5. Advertências e precauções	VP/VPS	7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 22,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC.
27/03/2025	-	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/10/2021	3980551/2 1-4	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	29/01/2025	VP: 1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este	VP/VPS	7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 22,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR +

							medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? VPS: 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose		DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC.
09/08/2024	1091966/24-9	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/09/2023	0982315/23-8	11035 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão maior de local de fabricação de medicame nto de liberação modificada	18/03/2024	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Dizeres legais VPS: 5. Advertências e precauções Dizeres legais	VP/VPS	7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 22,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B +

									AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC.
31/01/2023	0098796/2 3-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas	VP/VPS	7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 22,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC.
12/01/2023	0036574/2 3-6	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/01/2023	0034487/2 3-7	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do	12/01/2023	VP/VPS: Dizeres legais	VP/VPS	7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 22,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 45 MG PO LIOF SUS INJ

									SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC.
26/07/2021	2906887/2 1-8	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/10/2020	3416804/2 0-4	11089 - RDC 73/2016 - NOVO - Mudança relacionad a ao acessório	21/06/2021	VP: 6. Como devo usar este medicamento? VPS: 8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 22,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC.
15/04/2021	1448297/2 1-5	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP/VPS: Dizeres legais	VP/VPS	7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 22,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB

									+ DESSEC; 45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC.
10/11/2020	3946849/2 0-6	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS: 9. Reações adversas	VPS	7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 22,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC.
06/05/2020	1407572/2 0-5	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/01/2020	0338296/2 0-6	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	13/04/2020	VP: 1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres legais	VP/VPS	45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC.

							VPS: 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas Advertências e precauções 5. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres legais		
03/08/2019	1927418/1 9-1	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP/VPS: A empresa informa que estamos peticionando as bulas, paciente e profissional, novamente, em razão do sistema da ANVISA, não disponibilizar as bulas notificadas no dia 16/04/2018, devido a um erro do sistema da ANVISA. Ressaltamos que não houve alterações nas bulas notificadas no dia 17/04/2018.	VP/VPS	7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 22,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC.
17/04/2018	0297665/1 8-0	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP/VPS: Dizeres legais	VP/VPS	7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 22,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B +

									AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC.
03/12/2015	1054006/1 5-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? VPS: 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 22,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC.
20/10/2014	0941465/1 4-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 2. Resultados de eficácia	VP/VPS	7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 22,5 MG PO LIOF SUS INJ

		60/12					3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações adversas		SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC.
08/08/2013	0653375/1 3-2	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Todos os itens	VP e VPS	7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 22,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC; 45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC.