

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

# Lectrum

aceto de leuprorrelina

### APRESENTAÇÕES

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) pó líofilo injetável de 3,75 mg. Embalagem contém 1 frasco-ampola com 3,75 mg de acetato de leuprorrelina em microesferas liofilizadas para administração intramuscular, 1 ampola de diluente, 1 seringa descartável e 2 agulhas.

### USO INTRAMUSCULAR

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Lectrum 3,75 mg contém:

aceto de leuprorrelina..... 3,75 mg

Excipientes: gelatina, PLGA: copolímero de ácido DL-lático / ácido glicólico (75:25 mol%), manitol, cloreto de metileno, álcool polivinílico).

Cada ampola diluente contém:

Excipientes: carmelose sódica, manitol, polissorbato 80 e água para injeção q.s.p. 1,5 mL.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Neoplasia de próstata: Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg é destinado ao tratamento paliativo da neoplasia avançada da próstata, oferecendo uma alternativa no seu tratamento quando a orquiectomia ou a estrogenterapia não forem indicadas ou aceitáveis para o paciente. Nos estudos clínicos realizados, a segurança e eficácia do acetato de leuprorrelina de ação prolongada (depot) não diferem daquelas obtidas com o uso diário da injeção subcutânea.

**Endometriose: Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg é destinado ao tratamento de endometriose por um período de 6 meses. Pode ser utilizado em monoterapia (terapêutica isolada) ou como adjuvante ao tratamento cirúrgico.

**Fibroma uterino: Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg é destinado ao tratamento do leiomioma uterino (fibroma uterino) por um período de seis meses. A terapêutica pode ser pré-operatória, antes da miomectomia ou histerectomia, ou pode proporcionar alívio sintomático, no período perimenopáusico, para a mulher que não deseja submeter-se à cirurgia.

**Câncer de mama: Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg é destinado, em associação ao tamoxifeno, para o tratamento do câncer de mama avançado em mulheres na pré e na perimenopausa, no qual a hormônioterapia é indicada.

**Puberdade precoce: Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg é destinado ao tratamento de crianças com puberdade precoce central.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Câncer de próstata

A eficácia de acetato de leuprorrelina foi comprovada em um estudo prospectivo, aberto, para a avaliação da segurança e eficácia do acetato de leuprorrelina, em apresentação de 3,75 mg, mensal, numa população de 205 pacientes com câncer de próstata avançado.

O objetivo principal do estudo era avaliar a eficácia, através da observação dos níveis de testosterona, que deveriam permanecer em níveis de castração ( $\leq -50$  ng/dL) no período de 45 meses de observação. O nível médio pré-tratamento de testosterona reduziu de 350 ng/dL para 21 ng/dL após quatro semanas e 20 ng/dL após 45 meses de tratamento. A eficácia clínica a longo prazo pode ser expressa pela melhor resposta ao tratamento no período: resposta completa – 10,7%; resposta parcial – 49,8%; sem alterações – 34,1%, progressão – 1,5%, sem dados – 3,9%. A mediana de tempo para progressão foi de 12 (15  $\pm$  11) meses.

No estudo II foram randomizados 237 pacientes com câncer de próstata avançado ou metastático, tratados com a apresentação mensal do acetato leuprorrelina na concentração de 3,75 mg (grupo 1) ou com a apresentação trimestral do acetato de leuprorrelina 11,25 mg (grupo 2) durante 9 meses de tratamento.

Ambas apresentações produziram efeitos idênticos, com uma queda pronunciada nos níveis séricos de testosterona e gonadotropinas, e redução dos níveis de “PSA” (Antígeno Prostático Específico). Após 9 meses de tratamento, os níveis de “PSA” se normalizaram ( $\leq 4$  ng/ml) em 65,2% e 66,1% dos pacientes nos grupos 1 e 2 respectivamente. A resposta clínica, avaliada pelos critérios de remissão da “EORTC” (Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Câncer), foram comparáveis para ambas as apresentações (Tabela 1).

Tabela 1:

|                                   | Grupo 1 (3,75 mg mensal) |        | Grupo 2 (11,25 mg mensal) |        |
|-----------------------------------|--------------------------|--------|---------------------------|--------|
|                                   | N                        | (%)    | N                         | (%)    |
| Remissão Completa (RC)            | 4                        | (5)    | 9                         | (5,7)  |
| Remissão Parcial (RP)             | 29                       | (36,3) | 53                        | (33,8) |
| Estabilização (E)                 | 32                       | (40)   | 64                        | (40,8) |
| Progressão                        | 5                        | (6,3)  | 8                         | (5,1)  |
| Dados perdidos                    | 10                       | (12,5) | 23                        | (14,6) |
| Resposta Global “EORTC” (RC+RP+E) | 65                       | (81,3) | 126                       | (80,3) |

No estudo II2 foi avaliada a resposta a longo prazo (43 meses) através do seguimento de uma parte dos pacientes do estudo anterior. Na Alemanha, 62 pacientes fizeram uso de acetato de leuprorrelina na sua apresentação trimestral de 11,25 mg. O estudo de seguimento a longo prazo foi fechado com 37 pacientes deste grupo, pois 25 pacientes faleceram no decorrer do estudo. Foi conseguido adequada supressão dos níveis séricos de testosterona, o percentual total de supressão em 444 medições realizadas em todos os 62 pacientes durante o período de tratamento foi de 98%.

### Ginecologia

Em um estudo farmacocinético/farmacodinâmico de mulheres saudáveis (N=20), foi observado o início da supressão do estradiol nos pacientes entre os dias 04 e a semana 04, após a dose. Por volta da terceira semana após a injeção, a concentração média do estradiol (8 pg/mL) estava na faixa de menopausa. Ao longo do restante do período de dose, os níveis séricos médios de estradiol variaram da menopausa ao folicular precoce.

O estradiol sérico foi suprimido para  $\leq 20$  pg/mL em todos os pacientes em quatro semanas de tratamento e permaneceu suprimido ( $\leq 40$  pg/mL) em 80% dos pacientes até o final do intervalo de dose de 12 semanas, quando dois pacientes apresentaram valores entre 40 e 50 pg/mL. Quatro outros pacientes apresentaram, pelo menos, duas elevações consecutivas dos níveis de estradiol (variação de 43-240 pg/mL) durante o intervalo de dose de 12 semanas, mas não houve indicação de função lútea para qualquer um dos pacientes durante este período.

O acetato de leuprorrelina 11,25 mg, para aplicação a cada 3 meses, induziu amenorreia em 85% (N=17) dos pacientes durante o mês inicial e em 100% deles durante o segundo mês, após a injeção. Todos os pacientes

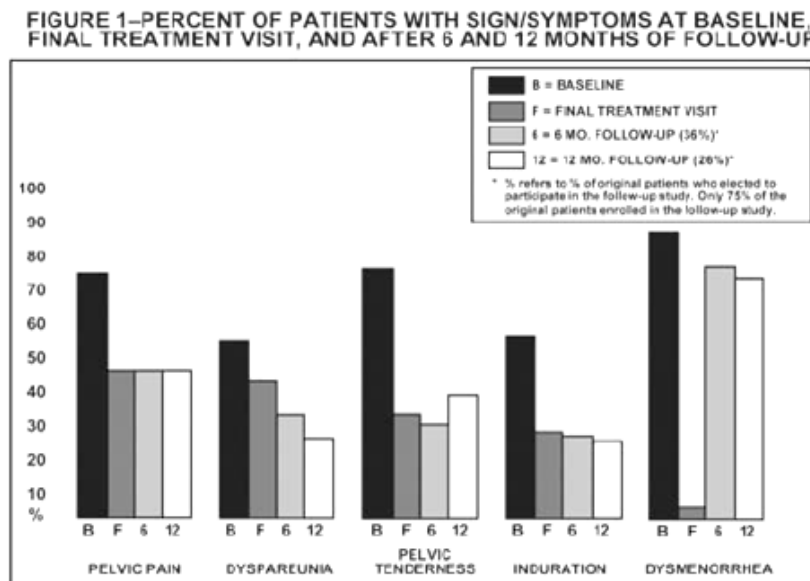
permaneceram amenorreicos ao longo do restante do intervalo de dose de 12 semanas. Os episódios de sangramento leve e de manchas foram relatados pela maior parte dos pacientes durante o primeiro mês após a injeção e por alguns outros pacientes em épocas posteriores. A menstruação voltou, em média, 12 semanas (variação de 2,9 a 20,4 semanas) após o término do intervalo de dose de 12 semanas.

O acetato de leuprorrelina 11,25 mg, para aplicação a cada 3 meses, produziu efeitos farmacodinâmicos similares em termos de supressão hormonal e menstrual para os pacientes que receberam o acetato de leuprorrelina 3,75 mg durante os estudos clínicos controlados para o manejo da endometriose e da anemia causadas pelos fibromas uterinos.

### Endometriose

Em estudos clínicos controlados, o acetato de leuprorrelina 3,75 mg, uma vez ao mês por seis meses, demonstrou que é comparável ao danazol de 800 mg/dia no alívio dos sinais/sintomas clínicos da endometriose (dor pélvica, dismenorreia, dispareunia, sensibilidade pélvica e enrijecimento) e na redução dos implantes endometriais, de acordo com as evidências de laparoscopia. A significância clínica da diminuição de lesões endometriais atualmente não é conhecida, além disso, o estadiamento laparoscópico não necessariamente se correlaciona à severidade dos sintomas. acetato de leuprorrelina 3,75 mg, mensalmente, induziu a amenorreia em 74% e 98% dos pacientes após o primeiro e o segundo mês de tratamento, respectivamente. A maior parte dos pacientes relatou episódios de sangramento leve ou de manchas. No primeiro, no segundo e no terceiro mês pós-tratamento, os ciclos menstruais normais retornaram em 7%, 71% e 95% dos pacientes, respectivamente, exceto pelas pacientes que engravidaram.

A Figura a seguir ilustra a porcentagem de pacientes com sintomas no baseline, na visita final de tratamento e o alívio sustentado aos 6 e aos 12 meses após a descontinuação do tratamento para os diversos sintomas avaliados durante os dois estudos clínicos controlados, incluindo todos os pacientes no final do tratamento e os que se elegeram a participar do período de acompanhamento. Pode-se levar a uma tendência leve nos resultados do período de acompanhamento, pois 75% dos pacientes originais iniciaram o estudo de acompanhamento, 36% foram avaliados aos 6 meses e 26% aos 12 meses.



### Leiomioma Uterino (Fibroma uterino)

Em estudos clínicos controlados, a administração de acetato de leuprorrelina 3,75 mg por três ou seis meses demonstrou reduzir o volume uterino e do fibroma, portanto, permitindo alívio dos sintomas clínicos (inchaço

abdominal, dor pélvica e pressão). O sangramento vaginal excessivo (menorragia e menometrorragia) diminuiu resultando em melhora dos parâmetros hematológicos. Em três estudos clínicos, o registro dos pacientes não se baseou na condição hematológica. O volume do útero diminuiu em 41% e o volume do mioma diminuiu em 37% na visita final, de acordo com as evidências do ultrassom ou imagens por ressonância magnética (MRI). Além disso, esses pacientes apresentaram uma diminuição dos sintomas, incluindo o sangramento vaginal excessivo e o desconforto pélvico. O benefício ocorreu por volta dos três meses de terapia, mas foi observado ganho adicional com mais três meses de terapia com acetato de leuprorrelina 3,75 mg. Noventa e cinco por cento (95%) desses pacientes tornaram-se amenorreicos, com 61%, 25%, e 4% com amenorreia no primeiro, segundo e terceiro mês de tratamento, respectivamente. O acompanhamento pós-tratamento foi realizado com uma porcentagem pequena de pacientes que receberam acetato de leuprorrelina 3,75 mg (N=46) dentre os 77% que demonstraram um aumento  $\geq 25\%$  no volume do útero durante a terapia. A menstruação, de um modo geral, retornou em duas semanas de supressão de terapia. O tempo médio para o retorno ao tamanho do útero pré- tratamento foi de 8,3 meses. O novo crescimento não pareceu estar relacionado com o volume de útero no pré-tratamento.

Em outro estudo clínico controlado, o registro dos pacientes baseou-se no hematócrito  $\leq 30\%$  e/ou hemoglobina  $\leq 10,2$  g/dL. A administração de acetato de leuprorrelina 3,75 mg, concomitante com o ferro, produziu um aumento de  $\geq 6\%$  no hematócrito e de  $\geq 2$  g/dL em hemoglobina em 77% dos pacientes aos três meses de terapia. A alteração média no hematócrito foi de 10,1% e a alteração média na hemoglobina foi de 4,2 g/dL. Foi julgado que a resposta clínica ocorreria em um hematócrito de  $\geq 36\%$  e hemoglobina de  $\geq 12$  g/dL, permitindo, portanto, a doação autóloga de sangue antes da cirurgia. Aos três meses, 75% dos pacientes cumpriram esse critério.

Aos três meses, 80% dos pacientes experimentaram alívio ou da menorragia ou da menometrorragia. Assim como nos estudos anteriores, foram notados episódios de manchas e de sangramento do tipo menstrual em alguns dos pacientes. Nesse mesmo estudo, foi observada uma diminuição de  $\geq 25\%$  no volumes do útero e do mioma em 60% e 54% dos pacientes, respectivamente. Foi observado que acetato de leuprorrelina 3,75 mg aliviou os sintomas de inchaço, de dor pélvica e de pressão. Não há evidências de que as taxas de gravidez aumentem ou que sejam afetadas adversamente pelo uso de acetato de leuprorrelina 3,75 mg.

### **Câncer de mama**

A eficácia do acetato de leuprorrelina no tratamento do câncer de mama avançado ficou comprovada no estudo prospectivo, em 76 pacientes na perimenopausa. Foram feitas doses mensais de acetato de leuprorrelina 3,75 mg, até se observar a progressão da doença. Foram feitas análises de resposta aos 3 e 6 meses de tratamento. Resposta objetiva foi alcançada em 39 (51,3%) das pacientes após 3 meses em 23 (30,3%) dos pacientes após 6 meses, e foram definidas como remissão completa ou parcial ou estabilização da doença de acordo com os critérios da OMS utilizados na época (OMS 1979).

A eficácia do acetato de leuprorrelina de 11,25 mg no tratamento do câncer de mama avançado ficou comprovada no estudo prospectivo, de fase III, randomizado, aberto, multicêntrico, que teve como comparador pacientes que eram submetidas a quimioterapia padrão com ciclofosfamida, metotrexato e fluoracil (CMF).<sup>3</sup>

No estudo TABLE<sup>3</sup>, 599 pacientes em pré-menopausa com diagnóstico de câncer de mama, positivos para receptor de estrogênio, confirmados histologicamente, nos estágios II ou IIIA, foram elegíveis para o estudo e randomizados, dentro de 6 semanas após o tratamento cirúrgico, em dois grupos de tratamento. No grupo 1 foram tratadas com o acetato de leuprorrelina 11,25 mg, 299 pacientes, e no grupo 2 foram tratadas com o esquema quimioterápico padrão CMF, 300 pacientes. O seguimento médio foi de 5,8 anos, a sobrevida livre de recidiva foi similar em ambos os grupos de tratamento ( $P = 0.15$ ). Uma análise exploratória da sobrevida global foi favorável ao grupo de tratamento

com acetato de leuprorrelina de 11,25 mg, com uma taxa de sobrevida em 5 anos de 81% para o grupo 1 e de 71,9% para o grupo 2 ( $P=0.005$ ). Também houve uma tendência maior de mortalidade relacionada ao câncer de mama no grupo 2. Os resultados desse estudo demonstraram que o tratamento com acetato de leuprorrelina de 11,25 mg, de uso trimestral é tão efetivo, e não é inferior ao tratamento quimioterápico padrão com CMF, nesta população de pacientes com diagnóstico de câncer de mama. Seus dados de eficácia podem também ser interpretados como dados que dão sustentação para a preparação mensal de 3,75 mg.

### Puberdade Precoce

Nas crianças com puberdade precoce central (CPP), as gonadotrofinas estimuladas e basais são reduzidas para os níveis pré-puberdade. A testosterona e o estradiol são reduzidos aos níveis pré-puberdade nos meninos e nas meninas, respectivamente. A redução das gonadotrofinas permitirá o crescimento e o desenvolvimento físico e psicológico normais. A maturação natural ocorre quando as gonadotrofinas voltam aos níveis pré-puberdade após a descontinuação de acetato de leuprorrelina.

Um estudo foi realizado com um grupo de 55 indivíduos com puberdade precoce central (49 do sexo feminino e 6 do sexo masculino, nunca tratados anteriormente com agonistas de GnRH), tratados mensalmente com acetato de leuprorrelina até atingir a idade apropriada para a puberdade. Após a interrupção do tratamento, foi feito o acompanhamento de 40 indivíduos deste grupo. Foram notados os seguintes efeitos fisiológicos com a administração crônica do acetato de leuprorrelina nessa população de pacientes:

- 1. Crescimento Esquelético:** Um aumento mensurável no comprimento do corpo pode ser notado, considerando que placas da epífise não se fecham prematuramente.
- 2. Crescimento dos Órgãos:** Os órgãos reprodutores retornarão ao estado pré-puberdade.
- 3. Menstruação:** O fluxo menstrual se presente, cessará.

Neste estudo em 22 das 55 crianças com puberdade precoce central, foram administradas doses de acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito a cada quatro semanas e os níveis plasmáticos foram determinados de acordo com as categorias de peso constantes na Tabela a seguir:

| Intervalo de peso do paciente (kg) | Média do peso do grupo (kg) | Dose (mg) | Níveis plasmáticos (ng/mL) |
|------------------------------------|-----------------------------|-----------|----------------------------|
| 20,2 a 27,0                        | 22,7                        | 7,5       | 0,77 ± 0,33                |
| 28,4 a 36,8                        | 32,5                        | 11,25     | 1,25 ± 0,06                |
| 39,3 a 57,5                        | 44,2                        | 15        | 1,59 ± 0,65                |

A média de peso do grupo é determinada na semana 04 imediatamente antes da administração da injeção de acetato de leuprorrelina. Os níveis do fármaco nas semanas 12 e 24 foram similares aos níveis da semana 04.

### - Dados do Período de Tratamento

Durante o período de tratamento, a administração mensal de acetato de leuprorrelina suprimiu os níveis de gonadotropinas e esteróides sexuais a níveis pré-puberais. A supressão das concentrações de pico estimuladas por LH para valores < 1,75 mIU/mL foi atingida por 96% dos indivíduos no mês 1. O número e a porcentagem de indivíduos com supressão do pico estimulado por LH < 1,75 mIU/mL e o pico médio + desvio padrão do pico estimulado por LH ao longo do tempo é apresentado na Tabela 1. A idade média + DP no início do tratamento foi 7 + 2 anos e a duração do tratamento foi 4 + 2 anos. Seis meses após o fim do período de tratamento, o pico médio estimulado por LH foi de 20,6 + DP 13,7 mIU/mL (n=30).

| <b>Tabela 1: Número e porcentagem de pacientes com pico estimulado por LH &lt; 1,75 mIU/mL e Pico de LH médio (DP) em cada visita clínica</b> |  |          |                              |
|---|--|----------|------------------------------|
| <b>Semanas de estudo</b>  | <b>n com pico estimulado por LH &lt; 1.75 mIU/mL/ N com a medição de LH para aquela semana</b> |          | <b>Pico de LH médio (DP)</b> |
|   | <b>n/N</b>   | <b>%</b> |                              |
| Baseline  | 0/55   | 0%       | 35,0 (21,32)                 |
| Semana 4  | 53/55  | 96,4%    | 0,8 (0,57)                   |
| Semana 12   | 48/54  | 88,9%    | 1,1 (1,77)                   |
| Semana 24   | 48/53  | 90,6%    | 0,8 (0,79)                   |
| Semana 36   | 51/54  | 94,4%    | 0,6 (0,43)                   |
| Semana 48   | 51/54  | 94,4%    | 0,6 (0,47)                   |
| Semana 72   | 52/52  | 100%     | 0,5 (0,30)                   |
| Semana 96   | 46/46  | 100%     | 0,4 (0,33)                   |
| Semana 120  | 40/40  | 100%     | 0,4 (0,27)                   |
| Semana 144  | 36/36  | 100%     | 0,4 (0,24)                   |
| Semana 168  | 27/28  | 96,4%    | 1,2 (4,58)                   |
| Semana 216  | 18/19  | 94,7%    | 0,5 (0,90)                   |
| Semana 240  | 16/17  | 94,1%    | 0,4 (0,62)                   |
| Semana 264  | 14/15  | 95,3%    | 0,4 (0,41)                   |
| Semana 288  | 11/11  | 100%     | 0,3 (0,22)                   |
| Semana 312  | 9/9  | 100%     | 0,4 (0,20)                   |
| Semana 336  | 6/6  | 100%     | 0,3 (0,10)                   |
| Semana 360  | 6/6  | 100%     | 0,3 (0,13)                   |
| Semana 384  | 5/5  | 100%     | 0,2 (0,10)                   |
| Semana 408  | 3/3  | 100%     | 0,2 (0,09)                   |
| Semana 432  | 2/2  | 100%     | 0,3 (0,04)                   |
| Semana 456  | 2/2  | 100%     | 0,2 (0,04)                   |
| Semana 480  | 1/1  | 100%     | 0,2 (NA)                     |
| Semana 504  | 1/1  | 100%     | 0,2 (NA)                     |

A supressão (definida como regressão ou não mudança) dos sinais clínicos/físicos da puberdade foi atingida pela maioria dos pacientes. Em mulheres, a supressão do desenvolvimento das mamas variou de 66,7 a 90,6% dos indivíduos durante os primeiros 5 anos de tratamento. A média do estradiol estimulado foi de 15,1pg/mL nas condições basais, diminuindo para o menor nível de detecção (5,0 pg/mL) na semana 4 e foi mantido durante os primeiros 5 anos de tratamento. Em homens, a supressão do desenvolvimento da genitália variou de 60% a 100% dos indivíduos durante os primeiros 5 anos de tratamento. A média de testosterona estimulada foi 347,7 ng/dL nas condições basais e foi mantida a níveis não superiores a 25,3 ng/dL durante os 5 primeiros anos de tratamento.

Um “efeito rebote” da hemorragia transitória ou sangramento vaginal durante as 4 primeiras semanas de tratamento foi observado em 19,4% (7/36) meninas que não atingiram a menarca nas condições basais. Após as primeiras 4

semanas e durante o período de tratamento restante, nenhum indivíduo relatou sangramento semelhante à menstruação, e apenas um raro sangramento vaginal foi observado.

Em muitos indivíduos, houve diminuição da taxa de crescimento durante o tratamento, assim como a razão idade óssea : idade cronológica. Após 5 anos, a taxa de crescimento média variou entre 3,4 a 5,6 cm/ano. A razão média da idade óssea pela idade cronológica diminuiu de 1,5 nas condições basais para 1,1 no final do tratamento. A pontuação de desvio padrão da estatura média mudou de 1,6 nas condições basais para 0,7 no fim da fase de tratamento.

**- Dados do período do acompanhamento:**

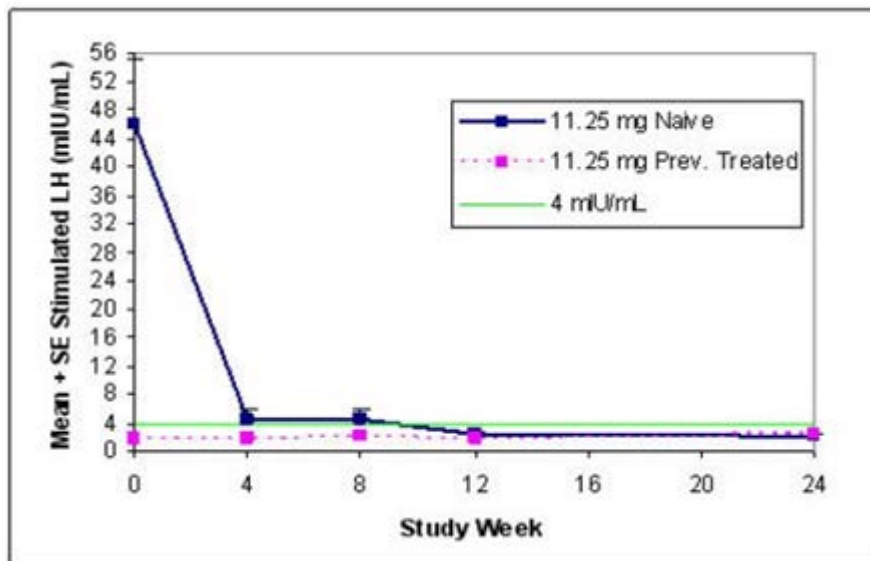
Para a avaliação da função reprodutiva (em mulheres) e da estatura definitiva, 35 mulheres e 5 homens participaram de um período de acompanhamento pós- tratamento. Aos 6 meses pós-tratamento, a maioria dos indivíduos apresentou reversão dos níveis puberais de LH (87,9%) e os sinais clínicos de retomada da progressão puberal foram evidentes com o aumento no desenvolvimento das mamas em garotas (66,7%) e aumento do desenvolvimento da genitália em garotos (80%). Dos 40 pacientes avaliados no acompanhamento, 33 foram observados até que eles atingissem estatura adulta definitiva ou quase definitiva. Estes pacientes apresentaram um aumento médio da estatura adulta definitiva quando comparado à estatura adulta prevista nas condições basais. A pontuação de desvio padrão da estatura adulta definitiva média foi -0,2. Após a interrupção do tratamento, foram relatadas menstruações regulares para todos os indivíduos do sexo feminino que atingiram 12 anos durante o acompanhamento; o tempo médio para a menstruação foi de aproximadamente 1,5 anos; a idade média no início da menstruação foi 12,9 anos. Os dados para avaliar a função reprodutiva foram obtidos em um exame pós-estudo de 20 garotas que atingiram a maioridade (18-26 anos); foram relatados ciclos menstruais normais em 80% das mulheres; 12 casos de gravidez foram relatados de 7 dos 20 indivíduos, incluindo múltiplos casos de gravidez para 4 indivíduos.

Em um estudo clínico randomizado e aberto realizado com acetato de leuprorrelina 11,25 mg em formulação para uso trimestral, 42 pacientes, com idade entre 1 e 11 anos, receberam o medicamento. O grupo estudado teve um número igual de pacientes virgens de tratamento que tinham níveis de LH puberais e pacientes que estavam em tratamento prévio com agonistas do GnRH mensais que tinham níveis de LH pré-puberais ao início do estudo. O percentual de pacientes com supressão de níveis de pico de LH estimulado para < 4 mUI/mL, como determinado por meio de avaliações nos meses 2, 3 e 6 foi de 78,6%.

Tabela 2: Supressão de níveis de pico de LH estimulado entre o mês 2 e o mês 6.

|   | acetato de leuprorrelina 11,25 mg a cada 3 meses |                                  |                                |
|---|--|----------------------------------|--------------------------------|
| Parâmetro   | Virgens de tratamento<br>(N = 21)                | Previamente tratados<br>(N = 21) | Total de pacientes<br>(N = 21) |
| Procentual de supressão   | 76,2%  | 81,0%                            | 78,6%                          |
| (IC de 95%)   | 52,8; 91,8                                       | 58,1;94,6                        | 63,2;89,7                      |
| * Os pacientes previamente tratados, fizeram tratamento com GnRH mensais por pelo menos 6 meses antes deste estudo. |  |                                  |                                |

A média de pico de LH estimulada para todas as visitas é mostrada no gráfico abaixo por dose e subgrupo (virgens de tratamento e previamente tratados):



O percentual de 93% (39 de 42) dos pacientes tiveram os níveis de esteróides sexuais (estradiol e testosterona) suprimidos à níveis pré-puberais em todas as visitas. Supressão clínica da puberdade em pacientes do sexo feminino foi observada em 29 de 32 (90,6%) pacientes no mês 6. Supressão clínica da puberdade em pacientes do sexo masculino foi observada em 1 de 2 pacientes (50,0%) no mês 6. Em pacientes com informações completas relacionadas à idade óssea, 29 de 33 sujeitos (87,9%) tiveram uma diminuição na razão entre idade óssea e idade cronológica no mês 6 quando comparado à triagem.

#### Referências Bibliográficas:

- 1- Wechsel WH, Zerbib M, Pagano F, et al. Randomized Open Label Comparative Study of the Efficacy, Safety and Tolerability, of Leuprorelin Acetate 1M and 3M Depot in Patients with Advanced Prostatic Cancer. *Eur Urol.* 1996;30(supl 1):7-14.
- 2- Jocham D. Leuprorelin three-month depot in the treatment of advanced and metastatic prostate cancer: long-term follow-up results. *Urologia internationalis* 1998;60 Suppl 2:18-24; discussion 35.
- 3- Schmid P, Untch M, Kosse V, et al. Leuprorelin Acetate Every-3-months Depot Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil as Adjuvant Treatment in Premenopausal Patients with Node-Positive Breast Cancer: The TABLE Study. *Clin Oncol* 2007;25 (18):2509-15.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Descrição:** O acetato de leuprorrelina, substância ativa do medicamento **Lectrum** (acetato de leuprorrelina), é um nonapeptídeo sintético análogo do hormônio liberador da gonadotrofina natural (GnRH ou LH-RH). Possui maior potência que o hormônio natural, atua como um inibidor da produção de gonadotrofina e é quimicamente distinto dos esteróides. Seu nome químico é acetato de 5-oxo-L- prolil-L-histidil-L-triptofanil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-L-N-etil- L-prolinamida (sal). **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) é apresentado como microesferas liofilizadas estéreis que, quando misturadas com o diluente, tornam-se uma suspensão para uso intramuscular.

**Farmacodinâmica:** O acetato de leuprorrelina, um agonista do LH-RH, age como um potente inibidor da secreção de gonadotrofina quando administrado continuamente e em doses terapêuticas. Os estudos em animais e em humanos indicam que, seguindo-se a uma estimulação inicial, a administração crônica de acetato de leuprorrelina resulta em suspensão da esteroidogênese ovariana e testicular. Esse efeito é reversível com a descontinuação da terapêutica.



A administração de acetato de leuprorrelina resultou na inibição do crescimento de tumores hormônio-dependentes (tumores prostáticos em ratos machos das espécies Nobel e Dunning e tumores mamários DMBA-induzidos em ratas), bem como causou atrofia dos órgãos reprodutores. Em humanos, a administração de acetato de leuprorrelina resulta num aumento inicial dos níveis circulantes do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH), conduzindo a um transitório aumento dos níveis dos esteroides gonadais (testosterona e di-hidrotestosterona em homens; e estrona e estradiol em mulheres na pré-menopausa).

Contudo, a administração contínua do acetato de leuprorrelina, nas doses recomendadas, resulta em diminuição dos níveis de LH, FSH e esteroides sexuais. Em homens, a testosterona é reduzida aos níveis de castração ou pré-puberais. Em mulheres na pré-menopausa, os estrógenos são reduzidos aos níveis pós-menopausa. A redução dos níveis desses hormônios ocorre dentro de um mês após o início do tratamento com doses recomendadas.

**Farmacocinética:** O acetato de leuprorrelina não é ativo quando administrado por via oral. A biodisponibilidade quando administrado por via subcutânea é comparável a da administração intramuscular.

**Absorção:** Os níveis séricos médios obtidos ao final de 1 mês após a administração única de acetato de leuprorrelina em pacientes com neoplasia prostática, na dose de 3,75 mg, por via subcutânea ou intramuscular, foi de 0,7 ng/mL. Não houve indícios de acúmulo do fármaco no organismo. Níveis séricos de acetato de leuprorrelina 3,75 mg foram mensurados em 11 pacientes com câncer de mama na pré-menopausa superior a 12 semanas. Os níveis medidos de acetato de leuprorrelina foram acima de 0,1 ng/mL após 4 semanas e permanecendo estável após a re-injeção (em 8 e 12 semanas). Não houve tendência de acúmulo da droga.

Após uma administração de 7,5 mg de acetato de leuprorrelina em pacientes adultos, o pico médio da concentração plasmática de leuprorrelina foi de quase 20 ng/mL em quatro horas e diminuiu para 0,36 ng/mL em quatro semanas. No entanto, leuprorrelina intacta e seu principal metabólito inativo não podem ser diferenciados pelo teste utilizado no estudo. Concentrações plasmáticas não detectáveis de leuprorrelina têm sido observadas durante a administração crônica de 7,5 mg de acetato de leuprorrelina em depósito mas os níveis de testosterona parecem ter sido mantidos em níveis de castração.

Após uma administração única de acetato de leuprorrelina 11,25 mg em homens com câncer de próstata avançado, um rápido aumento da concentração de acetato de leuprorrelina foi observado. Nível sérico máximo de  $21,82 \pm 11,24$  ng/mL foi observado 3 horas após uma única injeção da apresentação de acetato de leuprorrelina 11,25 mg. A taxa de liberação do acetato de leuprorrelina estabiliza-se dentro de 7 a 14 dias após a administração. Na 4ª semana, observa-se uma concentração plasmática média do acetato de leuprorrelina de  $0,26 \pm 0,1$  ng/mL. A concentração plasmática média do acetato de leuprorrelina decresce para  $0,17 \pm 0,08$  ng/mL em 12 semanas.

Após uma única aplicação de acetato de leuprorrelina 11,25 mg em mulheres saudáveis, uma concentração plasmática média de 36,3 ng/mL foi observada em 4 horas. O acetato de leuprorrelina pareceu ser liberada a uma taxa constante, mantendo uma concentração equilíbrio durante as três primeiras semanas. O nível médio declina gradualmente após a 3ª semana, chegando próximo ao limiar mínimo de detecção até a 12ª semana. A média ( $\pm$  desvio padrão) da concentração do acetato de leuprorrelina da 3ª até a 12ª semana foi  $0,23 \pm 0,09$  ng/mL.

No entanto, o acetato de leuprorrelina e seu principal metabólito inativo não podem ser distinguidos com o ensaio que foi empregado neste estudo. A elevação inicial, seguido de rápido declínio para um nível de estado estacionário, foi semelhante ao padrão de liberação da formulação mensal.

Após uma administração única de acetato de leuprorrelina 11,25 mg em crianças com puberdade precoce central, a o nível sérico máximo foi de 19,1 ng/mL. As concentrações declinaram para 0,08 ng/mL na 2ª semana após administração. A concentração plasmática média de leuprorrelina permaneceu constante do 1º ao 3º mês. As concentrações médias de leuprorrelina três meses após 1ª e 2ª administração foram similares indicando que não há acúmulo de leuprorrelina após administrações repetidas.

**Distribuição:** o volume médio de distribuição do acetato de leuprorrelina, no estado de equilíbrio, após administração intravenosa em bolus em voluntários sadios do sexo masculino foi de 27 litros. A ligação às proteínas plasmáticas humanas in vitro variou de 43% a 49%.

**Metabolismo:** em voluntários sadios do sexo masculino, uma injeção de 1 mg de acetato de leuprorrelina por via intravenosa em bolus, revelou que a depuração sistêmica média foi de 7,6 L/h, com meia-vida de eliminação final de aproximadamente três horas, com base em um modelo de dois compartimentos. Estudos em animais mostraram que o acetato de leuprorrelina marcado com C14 foi metabolizado em peptídeos menores inativos, um pentapeptídeo (Metabólito I), tripeptídeos (Metabólitos II e III) e um dipeptídeo (Metabólito IV). Esses fragmentos podem ser metabolizados posteriormente.

As concentrações plasmáticas do principal metabólito (M-I), avaliadas em cinco pacientes com câncer de próstata que receberam acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito, atingiram a concentração máxima em duas a seis horas depois da administração e foram aproximadamente 6% da concentração de pico da substância-mãe. Uma semana depois da administração, as concentrações plasmáticas médias de M-I foram aproximadamente 20% das concentrações médias do acetato de leuprorrelina.

**Eliminação:** após a administração de 3,75 mg do acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito a três pacientes, menos de 5% da dose administrada foi recuperada sob a forma de substância-mãe e metabólito M-I na urina em 27 dias.

**Populações especiais:** a farmacocinética do acetato de leuprorrelina em pacientes com insuficiência renal ou hepática não foi determinada.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade ao acetato de leuprorrelina, ou a nonapeptídeos similares, ou a qualquer um dos excipientes. Casos isolados de anafilaxia foram reportados com a formulação de uso mensal de acetato de leuprorrelina.

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) é contraindicado a mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento. Quando a suspensão de depósito mensal foi administrada uma vez em coelhas no sexto dia de gestação nas doses testadas de 0,00024; 0,0024 e 0,024 mg/kg (1/300 a 1/3 da maior dose recomendada em humanos adultos) produziu um aumento, dependente da dose, nas principais anomalias fetais. Estudos semelhantes em ratos não demonstraram um aumento de malformações fetais. Houve um aumento da mortalidade fetal e diminuição do peso fetal com as duas doses maiores de acetato de leuprorrelina em coelhos e com a dose mais elevada em ratos. Os efeitos sobre a mortalidade fetal são consequências lógicas das alterações nos níveis hormonais causadas pela substância. Portanto, existe possibilidade de anormalidades fetais e aborto espontâneo se este medicamento for administrado durante a gravidez.

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) não deve ser administrado em pacientes com sangramento vaginal de causa não diagnosticada.

Nota: A margem de segurança foi calculada baseada em uma média diária estimada de acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito tanto para humanos quanto animais.

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

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Durante o início do tratamento, os níveis de esteroides gonadotrópicos e sexuais elevaram-se a um nível superior ao normal devido ao efeito estimulante natural da droga. Logo, pode ser observado aumento dos sinais e sintomas clínicos durante esse período. Pode ocorrer piora dos sinais pré-existentes e sintomas durante as primeiras semanas de tratamento. Essa piora dos sintomas pode contribuir para paralisias, com ou sem complicações fatais.

**Densidade mineral óssea:** Durante qualquer estado hipoestrogênico, podem ocorrer alterações da densidade mineral óssea em mulheres e em homens com câncer de próstata em tratamento prolongado. Não há estudos em homens quanto a reversibilidade da perda de massa óssea após a retirada do acetato de leuprorrelina. Em mulheres, a perda de massa óssea pode ser reversível após a suspensão do tratamento com acetato de leuprorrelina.

**Convulsões:** Em relatórios de pós-comercialização, foi observado convulsão em pacientes durante o tratamento com acetato de leuprorrelina. Entre os pacientes estão mulheres, população pediátrica, pacientes com histórico de crises convulsivas, epilepsia, distúrbios cerebrovasculares, anomalias do sistema nervoso central ou tumores, e em pacientes que utilizaram medicamentos concomitantes que são associados a convulsões como bupropiona e inibidores da recaptação de serotonina. Convulsões também foram relatadas em pacientes fora das condições mencionadas acima.

**Homens:** Inicialmente, o acetato de leuprorrelina, como qualquer agonista LH-RH, causa aumento de aproximadamente 50% nos níveis séricos de testosterona durante a primeira semana de tratamento. Ocasionalmente pode-se desenvolver breve piora dos sintomas, ou maior ocorrência de sinais e sintomas do câncer de próstata durante as primeiras semanas de tratamento com acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito. Um pequeno número de pacientes pode relatar aumento temporário na dor nos ossos, que pode ser controlado sintomaticamente. Assim como com outros agonistas do LH-RH, foram observados casos isolados de obstrução uretral e compressão da medula espinal, o que pode contribuir para paralisias, com ou sem complicações fatais. Nos pacientes sob risco, deve-se iniciar a terapêutica com **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) (apresentação para uso subcutâneo diário) nas primeiras duas semanas, para facilitar a interrupção do tratamento, caso isso seja necessário. Pacientes com lesões vertebrais metastáticas e/ou obstrução do trato urinário devem ser observados atentamente nas primeiras semanas de tratamento. Hiperglicemia e um aumento do risco de desenvolvimento de diabetes foi reportado em homens recebendo agonistas do LH-RH. Hiperglicemia pode representar o desenvolvimento de diabetes mellitus ou o agravamento do controle da glicemia em pacientes com diabetes. Deve ser realizado monitoramento periódico da glicose sanguínea e/ou hemoglobina glicosilada (HbA1c) em pacientes recebendo agonistas do LH-RH e controlados de acordo com as práticas atuais para o tratamento de hiperglicemia ou diabetes.

Aumento do risco de desenvolvimento de infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca e acidente vascular cerebral associados com o uso de agonistas do LH-RH tem sido relatados em homens. O risco é relativamente baixo baseado nas probabilidades e razões reportadas e, deve ser avaliado cuidadosamente ao determinar o tratamento de pacientes com câncer de próstata, juntamente com os fatores de risco cardiovascular. Pacientes recebendo agonistas de LH-RH devem ser monitorados sobre sinais e sintomas sugestivos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e devem ser controlados de acordo com a prática clínica atual.

**Efeitos no Intervalo QT/QTc:** em pacientes com histórico ou fator de risco para prolongamento do intervalo QT e em pacientes que fazem uso concomitante de medicamentos que podem prolongar este intervalo, os médicos devem avaliar a razão risco benefício, incluindo o potencial para Torsade de Pointes, antes do início da administração do acetato de leuprorrelina, uma vez que o tratamento de privação de androgênio pode prolongar o intervalo QT, o uso concomitante de acetato de leuprorrelina com medicamentos que conhecidamente prolongam o intervalo QT ou medicamentos que podem induzir Torsade de Pointes, como medicamentos antiarrítmicos classe IA (quinidina, disopiramida) ou classe III (amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, entre outros, deve ser cuidadosamente avaliado.

Exames laboratoriais: a resposta ao acetato de leuprorrelina deve ser monitorada pela avaliação dos níveis plasmáticos de testosterona, assim como do antígeno prostático específico. Na maioria dos pacientes os níveis de testosterona se elevam acima dos valores basais na primeira semana de tratamento, retornando a esses valores ou abaixo deles no

final da segunda semana. Níveis de castração são alcançados dentro de 2 a 4 semanas e, uma vez obtidos, são mantidos pelo tempo que o paciente utilizar o fármaco.

#### **Mulheres:**

**Endometriose/fibroma uterino:** durante a fase inicial da terapia, ocorre um aumento temporário dos esteroides sexuais, em relação ao basal, devido ao efeito fisiológico do fármaco. Isto pode levar a um aumento dos sintomas e sinais clínicos durante os primeiros dias de tratamento, mas que desaparecem com a continuidade do tratamento em doses adequadas. No entanto, casos de sangramento vaginal intenso com necessidade de intervenção médica ou cirúrgica foram reportados com o uso contínuo de acetato de leuprorrelina para tratamento de leiomioma uterino submucoso.

O uso seguro de acetato de leuprorrelina durante a gestação não foi estabelecido clinicamente. Antes de iniciar o tratamento, recomenda-se verificar se a paciente não está grávida. **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) não é um contraceptivo. Se a contracepção for necessária, deve ser utilizado um método contraceptivo não hormonal.

#### **Crianças:**

A não adesão ao tratamento ou doses inadequadas podem resultar em controle inadequado do processo puberal. As consequências deste controle inadequado incluem o retorno dos sinais de puberdade, tais como, menstruação, desenvolvimento das mamas e crescimento testicular. As consequências a longo prazo do controle inadequado da secreção esteroide gonadal são desconhecidas, mas podem incluir um comprometimento na estatura adulta.

**Exames laboratoriais:** A resposta ao acetato de leuprorrelina deve ser monitorada 1 a 2 meses após início da terapia, com um teste de estimulação do GnRH e dosagem dos níveis dos esteroides sexuais. A determinação do avanço da idade óssea deve ser realizada a cada 6-12 meses. Os hormônios sexuais podem aumentar ou ultrapassar os níveis pré-puberais, se a dose for inadequada. Uma vez definida a dose terapêutica, os níveis de gonadotrofina e esteroides sexuais cairão a níveis pré-puberais.

**Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade:** foi realizado um estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratos e camundongos. Em ratos, foi notada uma incidência dose-relacionada de hiperplasia hipofisária e adenomas hipofisários benignos, quando o medicamento foi administrado subcutaneamente por 24 meses, em altas doses diárias (0,6 a 4 mg/kg/dia). Também em ratos houve um significativo aumento de adenomas de ilhotas pancreáticas nas fêmeas e de adenomas de células intersticiais testiculares nos machos, mas sem relação com a dose (incidência maior em grupos com baixas doses). Em camundongos, não foi observada qualquer anormalidade hipofisária ou tumores em doses tão altas quanto 60 mg/kg/dia, por 2 anos. Pacientes foram tratados com o acetato de leuprorrelina por até 3 anos com doses tão altas quanto 10 mg/dia e por 2 anos com doses tão altas quanto 20 mg/dia. Sinais clínicos de anormalidade hipofisária não foram observados em quaisquer desses pacientes. Estudos de mutagenicidade foram realizados com acetato de leuprorrelina em sistemas bacterianos e de mamíferos. Tais estudos não mostraram evidências de um potencial mutagênico para esse fármaco.

Não foi possível realizar estudo de fertilidade em ratos com a formulação de injeção diária de acetato de leuprorrelina. Baseado nos efeitos farmacológicos no eixo hipofisário-gonadal e baseado nos achados em animais com formulação de suspensão de depósito, leuprorrelina pode apresentar efeitos adversos na fertilidade feminina e masculina. A administração de acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito em ratos machos e fêmeas com doses mensais de 0,024, 0,24 e 2,4 mg/kg por 3 meses (tão baixa quanto 1/300 da dose mensal estimada para humanos) causou atrofia dos órgãos reprodutores e supressão da função reprodutiva.

**Nota:** A margem de segurança foi calculada baseada em uma média diária estimada de acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito tanto para humanos quanto animais.

Estudos clínicos e farmacológicos em mulheres, com análogo similar ou com o acetato de leuprorrelina, mostraram completa reversão da supressão da fertilidade quando o medicamento foi interrompido após administração contínua por períodos de até 24 semanas. Não há dados em humanos relacionados à fertilidade masculina seguida do tratamento com acetato de leuprorrelina

### **Cuidados e advertências para populações especiais**

**Uso em idosos:** não há recomendações especiais para esta faixa etária.

**Uso durante a gravidez:** o uso seguro de acetato de leuprorrelina durante a gestação não foi estabelecido clinicamente. Antes de iniciar o tratamento, recomenda-se verificar se a paciente não está grávida. Existe a possibilidade da ocorrência de anormalidades fetais e aborto espontâneo se a medicação for administrada durante a gravidez (ver Contraindicações). Se a paciente engravidar durante o tratamento, a medicação deverá ser descontinuada. **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) não é um contraceptivo. Se a contracepção for necessária, deve ser utilizado um método contraceptivo não hormonal. O uso de **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) é contraindicado durante a gravidez.

**Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.**

**Uso na lactação:** desconhece-se se o acetato de leuprorrelina é excretado no leite humano. Logo, **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram realizados estudos específicos sobre interação do acetato de leuprorrelina com outras substâncias. Entretanto, considerando que a leuprorrelina é um peptídeo principalmente metabolizado pela peptidase e não pelas enzimas do citocromo P450, conforme observado em estudos específicos, e que a substância é apenas cerca de 46% ligada às proteínas plasmáticas, não são esperadas interações medicamentosas.

**Câncer de Próstata:** Vide item Precauções e Advertências, Efeito do Intervalo QT.

**Alterações em exames laboratoriais durante o tratamento:** A administração de acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito em mulheres resulta na supressão do sistema hipofisário-gonadal. A função normal geralmente é recuperada em até 3 meses após a descontinuação do tratamento. Portanto, os exames de diagnóstico da função hipofisária gonadotrófica e gonadal realizados durante o tratamento até 3 meses após a descontinuação do produto podem não ser conclusivos.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg deve ser armazenado em temperatura inferior a 25°C. Proteger da luz. Não congelar. Manter o produto na embalagem até seu uso. Após reconstituição, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Se armazenado nas condições indicadas, este medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

**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 a reconstituição, a suspensão deve ser descartada se não for usada imediatamente ou se houver sobras no frasco, visto que o produto não contém conservantes.

**Características físicas e organolépticas:**

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg é apresentado como pó branco, livre de zonas de tons distintos ou partículas superficiais estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

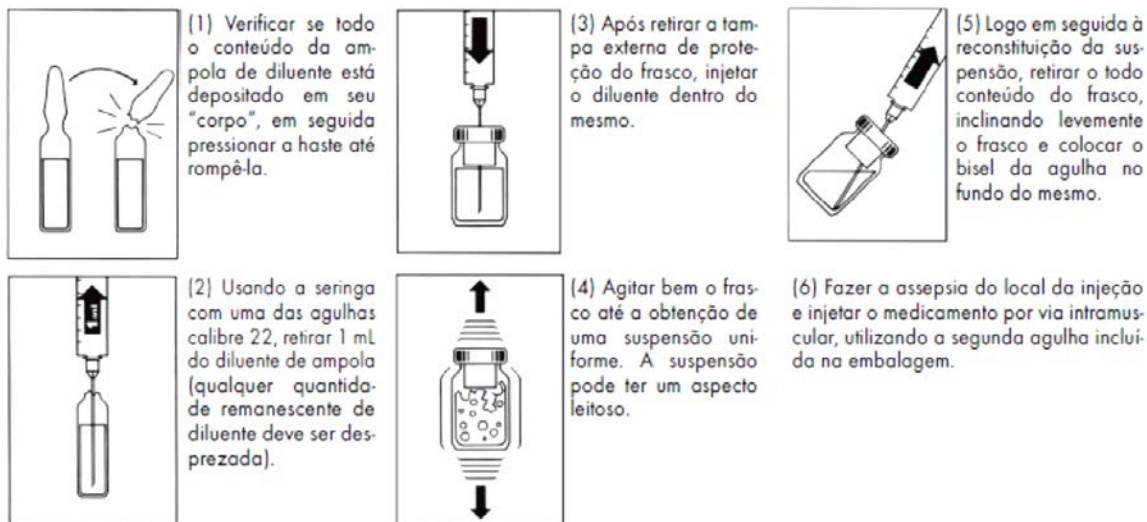
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) não terá ação se tomado por via oral. **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) deve ser administrado por via intramuscular. Seguindo a mesma orientação para outras drogas injetáveis, os locais de aplicação devem ser variados periodicamente.

### Preparação para administração:

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg é apresentado em microesferas liofilizadas, devendo ser previamente reconstituído por meio de adição de diluente para administração mensal através de dose única intramuscular. As recomendações para a reconstituição de **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg são as seguintes:



Nenhum outro diluente deve ser utilizado para a reconstituição deste medicamento. Usar cada seringa somente uma vez. Cuidado ao descartá-la. As agulhas jogadas sem proteção no lixo podem ferir acidentalmente as pessoas. Nunca deixar seringas, agulhas ou medicamentos ao alcance das crianças.

NOTA: sangue aspirado pode ser visto, logo no início da seringa se um vaso sanguíneo é penetrado acidentalmente. Se estiver presente, o sangue pode ser visto no eixo da agulha.

### Posologia

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) deve ser administrado sob supervisão do médico. A posologia recomendada de **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg é de uma injeção de dose única intramuscular mensalmente. A posologia recomendada de **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) é:

**Neoplasia de próstata:** **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) está indicado no tratamento do câncer de próstata em estágio avançado pelo tempo determinado pelo médico.

**Câncer de mama:** **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) está indicado no tratamento do câncer de mama em estágio avançado pelo tempo determinado pelo médico.

**Fibroma uterino:** **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) está indicado no tratamento do leiomioma uterino (fibroma uterino) por um período de seis meses.

**Endometriose: Lectrum** (acetato de leuprorrelina) está indicado no tratamento de endometriose por um período de seis meses.

**Puberdade precoce:** A dose de **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg deve ser individualizada pelo médico para cada criança. A dose está baseada na proporção de mg de leuprorrelina por kg de peso corporal (mg/kg). Crianças mais jovens requerem maiores doses, de acordo com a proporção mg/kg.

**Dose inicial:** Pode haver diferentes regimes de dosagem para a CPP mas, o tratamento só deve iniciar com a menor dose possível. A dose inicial recomendada é de 0,3 mg/kg a cada 4 semanas (mínimo de 7,5 mg) administrada em dose única por via intramuscular. A dose inicial pode ser determinada pelo peso corporal da criança como indicado na tabela abaixo:

| Peso corporal             | Dose inicial     | Número de injeções |
|---------------------------|------------------|--------------------|
| Peso menor que 25,0 kg    | 7,50 mg por mês  | 2 (de 3,75 mg)     |
| Peso entre 25,0 e 37,5 kg | 11,25 mg por mês | 3 de 3,75 mg       |
| Peso maior que 37,5 kg    | 15,00 mg por mês | 4 (de 3,75 mg)     |

Quando duas ou mais injeções são necessárias para atingir a dose total, estas devem ser administradas no mesmo momento.

**Dose de manutenção:** a primeira dose encontrada pode resultar em adequada supressão hormonal e provavelmente poderá ser mantida na maioria das crianças durante todo o tratamento. No entanto, não há dados suficientes para orientação do ajuste posológico de pacientes que aumentam de faixa de peso após o início da terapia em idade muito jovem e de baixa dosagem. Recomenda-se que a supressão hormonal adequada seja verificada em tais pacientes cujo peso aumentou significativamente durante a terapia. Se a supressão clínica e hormonal adequada não for alcançada, a dose deve ser aumentada para 11,25 mg ou 15 mg na próxima injeção mensal até que a supressão adequada seja alcançada. Esta dose efetiva será considerada a dose de manutenção

Em um estudo, uma única dose de acetato de leuprorrelina 3,75 mg foi administrada por via intramuscular em voluntárias saudáveis do sexo feminino. A absorção foi caracterizada por um aumento inicial da concentração plasmática, com pico de concentração após 04 horas variando entre 4,6 a 10,2 ng/mL. No entanto, acetato de leuprorrelina e seu metabólito inativo não puderam ser distinguidos através do método utilizado neste estudo. Após um aumento inicial, as concentrações de leuprorrelina alcançaram um platô após 02 dias da administração e esta concentração se manteve relativamente estável por cerca de 04 a 05 semanas, com concentrações plasmáticas de cerca de 0,30 ng/mL. Como a administração do medicamento é mensal, o limite máximo diário de administração não é aplicável.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a seguir estão comumente associadas com a ação farmacológica do acetato de leuprorrelina na esteroidogênese, a frequência dessas reações é desconhecida:

### Homens:

**Neoplasia benigna, maligna ou inespecífica (incluindo cistos e pólipos):** aumento do tumor da próstata, agravamento do câncer de próstata. Alterações do metabolismo e nutrição: ganho e perda de peso.

**Alterações psiquiátricas:** perda ou diminuição do libido, aumento do libido.

**Alterações do sistema nervoso:** cefaleia, fraqueza muscular.

**Alterações vasculares:** vasodilatação, fogachos, hipotensão, hipotensão postural. Alterações de pele e tecidos subcutâneos: pele seca, hiperidrose, rash, urticária, crescimento anormal de pelos, alterações do cabelo, suores noturnos, hipotricose, alterações na pigmentação da pele, suor frio, hirsutismo.

**Alterações do sistema reprodutor:** ginecomastia, mastalgia, disfunção erétil, dor testicular, aumento das mamas, dor nas mamas, dor prostática, inchaço do pênis, alterações no pênis, atrofia testicular.

**Alterações gerais e no local da aplicação:** ressecamento das mucosas.

**Alterações investigacionais:** aumento do PSA, diminuição da densidade óssea.

**Longa exposição (6 a 12 meses):** diabetes mellitus, tolerância à glicose prejudicada, aumento do colesterol total, aumento do LDL, aumento do triglicérides, osteoporose.

#### **Mulheres:**

**Alterações do metabolismo e nutrição:** ganho e perda de peso.

**Alterações psiquiátricas:** perda ou diminuição do libido, aumento do libido, efeitos na labilidade emocional.

**Alterações do sistema nervoso:** cefaleia.

**Alterações vasculares:** vasodilatação, fogachos, hipotensão.

**Alterações de pele e tecidos subcutâneos:** acne, seborreia, pele seca, urticária, odor anormal na pele, hiperidrose, crescimento anormal dos pelos, hirsutismo, alterações capilares, eczema, alterações nas unhas, suores noturnos.

**Alterações do sistema reprodutor:** hemorragia vaginal, dismenorrea, alterações na menstruação, aumento das mamas, ingurgitamento mamário, atrofia mamária, corrimento genital, corrimento vaginal, galactorreia, dor mamária, metrorragia, sintomas da menopausa, dispareunia, alterações uterinas, vulvovaginites, menorragia.

**Alterações gerais e no local da aplicação:** sensação de calor e irritabilidade.

**Alterações investigacionais:** diminuição da densidade óssea.

**Longa exposição (6 a 12 meses):** diabetes mellitus, tolerância à glicose prejudicada, aumento do colesterol total, aumento do LDL, aumento do triglicérides, osteoporose.

#### **Crianças:**

**Alterações psiquiátricas:** efeitos na labilidade emocional.

**Alterações do sistema nervoso:** cefaleia

**Alterações vasculares:** vasodilatação.

**Alterações de pele e tecidos subcutâneos:** acne, seborreia, rash incluindo eritema multiforme.

**Alterações do sistema reprodutor:** hemorragia vaginal, corrimento vaginal, vulvovaginites.

**Alterações gerais e no local da aplicação:** dor, reações no local da injeção incluindo abscessos.

As reações adversas a seguir foram relatadas em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização:

#### **Homens:**

**Câncer de próstata:** Na maioria dos pacientes, os níveis de testosterona aumentaram acima dos valores basais durante a primeira semana, diminuindo depois disso a níveis basais ou inferiores no final da segunda semana de tratamento. Esse aumento transitório nos níveis hormonais foi ocasionalmente associado com uma piora temporária dos sinais e sintomas.

Atenção especial deve ser dedicada aos pacientes com metástases vertebrais e/ou obstrução urinária ou hematúria, pois um potencial agravamento dos sinais e sintomas no início do tratamento pode acarretar problemas neurológicos, tais como fraqueza e/ou parestesia dos membros inferiores ou piora dos sintomas urinários (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).



As reações adversas estão distribuídas por sistema e por frequência muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ) em estudos clínicos. Como o acetato de leuprorrelina apresenta múltiplas indicações, e logo, populações de pacientes, algumas das reações adversas de pós-comercialização podem não ser aplicadas para todos os pacientes. Para a maioria das reações adversas, a relação causa e efeito não foi estabelecida.

#### **Reações muito comuns ( $\geq 1/10$ ):**

**Alterações no metabolismo e nutrição:** aumento de peso anormal.

**Alterações psiquiátricas:** diminuição do libido. Alterações vasculares: fogachos, vasodilatação. **Alterações de pele e tecido subcutâneo:** hiperidrose.

**Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo:** dor nos ossos.

**Alterações renais e urinárias:** noctúria.

**Alterações do sistema reprodutor:** disfunção erétil, distúrbios testiculares.

**Alterações gerais e no local da administração:** fadiga, reação no local da injeção.

**Alterações investigacionais:** aumento da desidrogenase láctea no sangue

#### **Reações adversas comuns ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ):**

**Infecções e infestações:** bronquite, infecção no trato urinário.

**Alterações no sangue e sistema linfático:** anemia.

**Alterações no metabolismo e nutrição:** anorexia, perda de peso anormal.

**Alterações psiquiátricas:** insônia, depressão, diminuição do libido. Alterações no sistema nervoso: cefaleia, parestesia.

**Alterações vasculares:** linfedema, hipertensão, tromboflebite.

**Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino:** dispneia, asma

**Alterações gastrointestinais:** constipação, náusea, vômito, diarreia.

**Alterações de pele e tecidos subcutâneos:** prurido, hiperidrose.

**Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo:** artralgia, dor nas costas, fraqueza muscular, dor nas extremidades.

**Alterações renais e urinárias:** disúria, hematúria.

**Alterações do sistema reprodutor:** ginecomastia, disfunção erétil, atrofia testicular.

**Alterações gerais e no local da aplicação:** dor, edema periférico, astenia, edema, massa e dor no local da injeção, sintomas de gripe, fadiga.

**Investigações:** aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da desidrogenase láctica, aumento do PSA, aumento do ALT, aumento do AST, aumento do GGT, alterações no eletrocardiograma.

#### **Reações adversas incomuns ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ ):**

**Infecções e infestações:** infecção cística, infecção viral, candidíase, sepsis, rinite, infecção fúngica de pele.

**Neoplasia benigna, maligna ou inespecífica (incluindo cistos e pólipos):** pseudolinfoma, neoplasmas.

**Alterações no sangue e sistema linfático:** eosinofilia.

**Alterações no sistema imunológico:** hipersensibilidade.

**Alterações no metabolismo e nutrição:** hiperglicemia, hipoglicemia, desidratação, aumento de peso anormal.

**Alterações psiquiátricas:** insônia, distúrbios do sono e depressão.

**Alterações no sistema nervoso:** tontura, sonolência, tremor, crises convulsivas parciais simples, parestesia.

**Alterações visuais:** ambliopia.

**Alterações auditivas:** dor no ouvido, zumbido.

**Alterações cardíacas:** angina pectoris, insuficiência cardíaca, bradicardia, bloqueio atrioventricular, arritmia, extrasístoles ventriculares.

**Alterações vasculares:** aneurisma, colapso circulatório, hematoma, rubor, angiopatia, hipertensão, circulação periférica pobre.

**Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino:** tosse, doença pulmonar obstrutiva crônica, epistaxis, hemoptise, enfisema,

**Alterações gastrintestinais:** gastrite.

**Alterações hepato-biliares:** hepatite colestática, lesão hepatocelular.

**Alterações de pele e tecidos subcutâneos:** alopecia, rash, pele seca, rash maculo-papular, alterações nos pelos, suores noturnos..

**Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo:** mialgia, espasmos musculares, dor nos ossos, fraqueza muscular, dor nas extremidades.

**Alterações renais e urinárias:** incontinência urinária, polaciúria, retenção urinária, distúrbios da micção, disúria, hematúria, poliúria.

**Alterações do sistema reprodutor:** ginecomastia, aumento das mamas.

**Alterações gerais e no local da aplicação:** dor no peito, edema gravitacional, ressecamento da mucosa, mal estar, perturbação da marcha, astenia, inflamação no local da injeção, eritema no local da injeção, irritação no local da injeção e calafrios..

**Investigações:** aumento da faixa de sedimentação das hemácias, aumento da testosterona no sangue, diminuição da hemoglobina, aumento da ureia no sangue, aumento do ácido úrico, aumento do cálcio no sangue, aumento da ALT, aumento da gama-glutamilttransferase, diminuição da contagem de plaquetas, presença de proteína na urina, aumento da contagem de glóbulos brancos, aumento da contagem de reticulócitos.

**Lesões, envenenamentos e complicações processuais:** fratura, lesões na cabeça, queda, oclusão de dispositivo.

**Procedimentos médicos e cirúrgicos:** excisão do tumor, ressecção transuretral da bexiga, litotripsia.

#### **Mulheres:**

As reações adversas estão distribuídas por sistema e por frequência muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ) em estudos clínicos para o tratamento de endometriose, fibroma uterino e câncer de mama.

Como o acetato de leuprorrelina apresenta múltiplas indicações, e logo, populações de pacientes, algumas das reações adversas de pós-comercialização podem não ser aplicadas para todos os pacientes. Para a maioria das reações adversas, a relação causa e efeito não foi estabelecida.

Casos de tromboembolismo arterial e venoso graves foram reportados, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório. Apesar da relação temporal reportada em alguns casos, a maioria foi confundida por fatores de risco ou uso de medicamentos concomitantes. Desconhece-se a existência de uma associação causal entre o uso de agonista de LH-RH e estes eventos.

**Alterações na Densidade Óssea:** Em estudos clínicos controlados, pacientes com endometriose (6 meses de terapia) ou fibromas uterinos (3 meses de terapia) foram tratados com acetato de leuprorrelina 3,75 mg. Em pacientes com endometriose, a densidade óssea vertebral medida pela absorciometria de feixe duplo de raios-X (DEXA) diminuiu em média 3,2% em seis meses em comparação com os valores no pré- tratamento. Para estes pacientes que foram testados com 6 ou 12 meses após a descontinuação do tratamento, a média de densidade óssea retornou para 2% com os valores de pré-tratamento. Quando acetato de leuprorrelina 3,75 mg foi administrado por 3 meses em pacientes com fibroma uterino, a densidade óssea vertebral trabecular avaliada por radiografia digital quantitativa (QDR) revelou uma diminuição média de 2,7% em comparação com os valores basais. Seis meses após a descontinuação do tratamento, uma tendência para a recuperação foi observada.

#### **- Endometriose**

##### **Reações muito comuns ( $\geq 1/10$ ):**

**Alterações no metabolismo e nutrição:** aumento de peso anormal.

**Alterações psiquiátricas:** labilidade emocional afetada, nervosismo, diminuição do libido, insônia, depressão, nervosismo /ansiedade.

**Alterações no sistema nervoso:** tontura, cefaleia.

**Alterações vasculares:** vasodilatação. Alterações gastrintestinais: náusea.

**Alterações de pele e tecido subcutâneo:** acne. Alterações no sistema reprodutor: vaginites.

##### **Reações adversas comuns ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ):**

**Alterações no metabolismo e nutrição:** hipercolesterolemia, perda de peso anormal.

**Alterações psiquiátricas:** depressão maior, ansiedade, estado confusional, hostilidade.

**Alterações no sistema nervoso:** parestesia, enxaqueca, hipertonia.

**Alterações visuais:** falha na visão, ambliopia.

**Alterações auditivas e do labirinto:** vertigem.

**Alterações cardíacas:** palpitações.

**Alterações gastrointestinais:** constipação, náusea e vômito, diarreia, boca seca, dor abdominal.

**Alterações de pele e tecidos subcutâneos:** alopecia, equimose, seborreia, rash, pele seca, hiperidrose, hirsutismo.

**Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo:** artropatia, artralgia, dor nas costas, rigidez da nuca, dor no pescoço.

**Alterações renais e urinárias:** disúria.

**Alterações do sistema reprodutor:** atrofia mamária, corrimento genital, dor nas mamas, dor pélvica.

**Alterações gerais e no local da aplicação:** astenia, dor, dor peitoral, edema, edema periférico, dor no local da injeção, calafrios, sede.

**Reações adversas incomuns ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):**

**Infecções e infestações:** infecção, pielonefrite, furunculose.

**Alterações no metabolismo e nutrição:** anorexia, aumento do apetite.

**Alterações psiquiátricas:** distúrbios da personalidade, delírio pensamentos anormais, temperamento eufórico, apatia.

**Alterações no sistema nervoso:** sonolência, amnésia, síncope, ataxia.

**Alterações visuais:** distúrbios visuais, dor ocular.

**Alterações cardíacas:** taquicardia.

**Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino:** epistaxe, disfonia.

**Alterações gastrointestinais:** distensão abdominal, dispepsia, flatulência, gastrite, sangramento da gengiva.

**Alterações hepatobiliares:** amolecimento do fígado.

**Alterações de pele e tecido subcutâneo:** rash maculo-papular, reação de fotossensibilidade, alterações do cabelo.

**Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo:** mialgia, artrite.

**Alterações renais e urinárias:** incontinência urinária, polaciúria.

**Alterações no sistema reprodutor:** aumento das mamas, ingurgitamento mamário, galactorreia.

**Alterações gerais e no local da aplicação:** edema facial, edema generalizado, reação, massa e hipersensibilidade no local da injeção.

**- Fibroma Uterino**

**Reações muito comuns ( $\geq 1/10$ ):**

**Alterações no sistema nervoso:** cefaleia.

**Alterações vasculares:** vasodilatação.

**Alterações no sistema reprodutor:** vulvovaginites.

**Reações adversas comuns ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):**

**Alterações no metabolismo e nutrição:** ganho ou perda de peso anormal.

**Alterações psiquiátricas:** labilidade emocional afetada, nervosismo, diminuição do libido, insônia, depressão.

**Alterações no sistema nervoso:** tontura, parestesia, hipertonia.

**Alterações gastrointestinais:** náusea, flatulência, diarreia, dor abdominal.

**Alterações de pele e tecidos subcutâneos:** rash, pele seca, hiperidrose.

**Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo:** artropatia, artralgia, dor nas costas.

**Alterações do sistema reprodutor:** dor nas mamas.

**Alterações gerais e no local da aplicação:** dor, edema periférico, astenia, dor no local da injeção, calafrios.

**Investigações:** teste de função do fígado anormal.

**Reações adversas incomuns ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):**

**Infecções e infestações:** rinite, candidíase vulvogavinal, gripe.

**Alterações no metabolismo e nutrição:** aumento do apetite.

**Alterações psiquiátricas:** ansiedade.

**Alterações no sistema nervoso:** disgeusia, enxaqueca.

**Alterações visuais:** conjuntivite.

**Alterações cardíacas:** taquicardia.

**Alterações gastrointestinais:** constipação, vômito, náusea e vômito, boca seca.

**Alterações de pele e tecido subcutâneo:** odor de pele anormal, hirsutismo, alterações nas unhas, descoloração da pele, dermatite bolhosa.

**Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo:** mialgia.

**Alterações no sistema reprodutor:** alterações menstruais, dor pélvica, metrorragia, menorragia.

**Alterações gerais e do local da administração:** dor no peito, edema, massa no local da injeção, agravamento das condições do paciente.

**Investigações:** testes laboratoriais anormais.

## - Câncer de mama

### Reações muito comuns ( $\geq 1/10$ )

**Alterações no metabolismo e nutrição:** aumento do apetite, aumento ou perda de peso anormal.

**Alterações psiquiátricas:** variações de humor, nervosismo, insônia, depressão.

**Alterações no sistema nervoso:** tontura, cefaleia.

**Alterações vasculares:** fogachos.

**Alterações gastrointestinais:** náuseas.

**Alterações de pele e do tecido subcutâneo:** hiperidrose.

**Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo:** artralgia, dor nas costas.

**Alterações gerais e no local da aplicação:** astenia, dor e endurecimento no local da injeção, sensação de calor, deterioração da saúde física.

### Reações adversas comuns ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ )

**Infecções e infestações:** infecção do trato urinário, nasofaringite.

**Alterações no sistema hematológico e linfático:** anemia por deficiência de ferro.

**Alterações no metabolismo e nutrição:** diminuição do apetite.

**Alterações psiquiátricas:** distúrbios do sono, labilidade emocional, ansiedade.

**Alterações no sistema nervoso:** tontura postural, parestesia, sonolência, distúrbios de memória, hipoestesia, tremor, convulsão local.

**Alterações visuais:** conjuntivite, visão embaçada.

**Alterações no ouvido e labirinto:** surdez, enjoo, inchaço auricular, zumbido.

**Alterações cardíacas:** palpitações.

**Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino:** epistaxe, aumento de catarro, dispneia, tosse, dor na orofaringe.

**Alterações gastrointestinais:** constipação, vômito, distensão abdominal, diarreia, gengivite, gastrite, dor abdominal superior, dor abdominal inferior, estomatite, enjoo, dor abdominal, desconforto abdominal, alterações na língua.

**Alterações hepatobiliares:** função hepática anormal, esteatose hepática.

**Alterações de pele e tecidos subcutâneos:** eritema, alopecia, acne, rash, eczema, urticária, suores noturnos, alteração da pigmentação da pele.

**Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo:** dor óssea, osteoartrite, contrações musculares, dor no pescoço, fraqueza muscular, rigidez musculoesquelética, periartrite.

**Alterações renais e urinárias:** polaciúria, noctúria.

**Alterações no sistema reprodutor:** corrimento vaginal, dor nas mamas, metrorragia, sintomas da menopausa, vulvovaginite, dismenorreia, menorragia.

**Alterações gerais e no local da aplicação:** dor no peito, edema, edema periférico, fadiga, pirexia, reação, prurido e eritema no local da injeção, irritabilidade, mal estar.

**Investigações:** sangue oculto nas fezes.

**Lesões, envenenamentos e complicações processuais:** dor durante o procedimento

### Reações adversas incomuns ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ )

**Infecções e infestações:** infecção no trato respiratório superior.

**Alterações hematológicas e do sistema linfático:** leucopenia.

**Alterações no metabolismo e nutrição:** anorexia.

**Investigações:** aumento da temperatura corpórea.

### Crianças:

As reações adversas estão distribuídas por sistema e por frequência muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ) em estudos clínicos para o tratamento de puberdade precoce.

### Reações adversas muito comuns ( $\geq 1/10$ )

**Alterações gerais e no local da aplicação:** dor no local da injeção.

### Reações adversas comuns ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ )

**Alterações no metabolismo e nutrição:** retardo no crescimento, ganho de peso anormal.

**Alterações psiquiátricas:** labilidade emocional afetada, alterações de humor.

**Alterações no sistema nervoso:** cefaleia.

**Alterações vasculares:** vasodilatação.

**Alterações de pele e tecido subcutâneo:** acne, rash, odor anormal da pele.

**Alterações no sistema reprodutor:** ginecomastia, vulvovaginite.

**Alterações gerais e no local da aplicação:** dor, reação no local da injeção, aumento de peso.

**Reações adversas incomuns ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ )**

**Infecções e infestações:** infecção, rinite, gripe, faringite, sinusite.

**Neoplasia benigna, maligna ou inespecífica (incluindo cistos e pólipos):** câncer cervical.

**Alterações no sistema imunológico:** hipersensibilidade.

**Alterações endócrinas:** puberdade precoce, bócio.

**Alterações no metabolismo e nutrição:** aumento do apetite.

**Alterações psiquiátricas:** nervosismo, depressão.

**Alterações no sistema nervoso:** sonolência, síncope, hipercinesia.

**Alterações cardíacas:** bradicardia.

**Alterações vasculares:** hipertensão, distúrbios vasculares periféricos.

**Alterações no sistema respiratório, torácico e no mediastino:** epistaxe, asma.

**Alterações gastrintestinais:** constipação, náuseas e vômitos, disfagia, gengivite, dispepsia.

**Alterações na pele e tecido subcutâneo:** alopecia, hirsutismo, alterações nos pelos, alterações nas unhas, leucoderma, hipertrofia da pele, púrpura.

**Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo:** mialgia, artropatia, miopatia, artralgia.

**Alterações renais e urinárias:** incontinência urinária.

**Alterações no sistema reprodutor:** hemorragia vaginal, distúrbios cervicais, dismenorrea, alterações menstruais, aumento das mamas, corrimento vaginal, dor nas mamas, feminilização adquirida.

**Alterações gerais e no local da aplicação:** edema periférico, pirexia, hipertrofia, agravamento das condições do paciente.

**Investigações:** anticorpo antinuclear positivo, aumento da faixa de sedimentação das hemácias.

### Farmacovigilância pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram observadas com esta ou outras formulações de acetato de leuprorrelina injetável. Para sua maioria, a relação causa-efeito não foi estabelecida. Algumas dessas reações adversas podem não ser aplicáveis a todos os pacientes. As reações foram reportadas voluntariamente de uma população de taxa de exposição desconhecida. Por isso não é possível estimar a verdadeira incidência de reações adversas e sua frequência é desconhecida. As reações foram relatadas por homens, mulheres e crianças.

**Infecções e infestações:** infecção, infecção no trato urinário, faringite, pneumonia.

**Neoplasmas benignos, malignos ou inespecíficos:** carcinoma de pele.

**Alterações hemolinfáticas:** anemia.

**Alterações no sistema imunológico:** reação anafilática.

**Alterações endócrinas:** bócio e apoplexia hipofisária.

**Alterações no metabolismo e nutrição:** diabetes mellitus, aumento do apetite, hipoglicemia, hipoproteinemia, desidratação, hiperlipidemia, hiperfosfatemia.

**Alterações psiquiátricas:** alteração do humor, nervosismo, aumento do libido, insônia, alterações do sono, depressão, ansiedade, delírio, ideia suicida, tentativa de suicídio.

**Alterações neurológicas:** tontura, cefaleia, parestesia, letargia, transtorno de memória, disgeusia, hipoestesia, síncope, neuropatia periférica, acidente vascular cerebral, perda da consciência, crise isquêmica transitória, paralisia, neuromiopia, convulsão.

**Alterações visuais:** visão embaçada, distúrbios visuais, visão anormal, ambliopia, olhos secos.

**Alterações no ouvido e labirinto:** zumbido, distúrbios de audição.

**Alterações cardíacas:** insuficiência cardíaca congestiva, arritmia, infarto do miocárdio, angina pectoris, taquicardia, bradicardia, morte súbita cardíaca, sopros cardíacos.

**Alterações vasculares:** linfedema, hipertensão, flebite, trombose, hipotensão, veias varicosas, fogachos, rubor.

**Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino:** atrito pleural, fibrose pulmonar, epistaxe, dispneia, tosse, efusão pleural, infiltração pulmonar, distúrbios respiratórios, congestão sinusal, embolia pulmonar, hemoptise, doença intersticial pulmonar.

**Alterações gastrintestinais:** constipação, náusea, vômito, hemorragia gastrintestinal, distensão abdominal, dor abdominal, diarreia, disfagia, boca seca, úlcera duodenal, distúrbios gastrintestinais, úlcera péptica, pólipos retais.

**Alterações hepatobiliares:** função hepática anormal, lesão hepática grave, icterícia.

**Alterações na pele e tecido subcutâneo:** alopecia, equimose, rash, pele seca, reação de fotossensibilidade, urticária, dermatite, crescimento anormal dos pelos, prurido, distúrbios de pigmentação, lesão de pele, hiperidrose.

**Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo:** mialgia, edema ósseo, artropatia, artralgia, espondilite anquilosante, sintomas de tenossinovite.

**Alterações renais e urinárias:** incontinência urinária, polaciúria, urgência urinária, hematúria, espasmos da bexiga, distúrbios do trato urinário, obstrução do trato urinário.

**Alterações no sistema reprodutivo:** ginecomastia, mastalgia, atrofia testicular, dor testicular, dor nas mamas, alterações testiculares, edema peniano, distúrbios penianos, dor prostática, distúrbios menstruais, metrorragia e hemorragia vaginal.

**Alterações gerais e no local da administração:** dor, edema, dor no peito, astenia, pirexia, reação, inflamação, dor e endurecimento no local da injeção, abscessos estéreis no local da injeção, hematomas no local da injeção, calafrio, nódulo, sede, aumento de peso, inflamação e fibrose pélvica.

**Investigações:** aumento de ureia, ácido úrico, creatinina ou cálcio no sangue, eletrocardiograma anormal, alterações no ECG/isquemia, anormalidade das provas de função hepática, redução da contagem de plaquetas, hipopotassemia, leucopenia, leucocitose, aumento de TP, aumento de TTP, hiperlipemia (LDL- colesterol e de triglicérides), aumento de bilirrubina.

**Lesões, envenenamentos e complicações processuais:** fratura de coluna.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

Não há experiência clínica para se avaliar os efeitos agudos de superdosagem de acetato de leuprorrelina. Em estudos com animais, doses de aproximadamente 133 vezes a posologia recomendada para humanos, resultaram em dispneia, atividade diminuída e irritação no local da injeção. Em casos de superdosagem, os pacientes deverão ser monitorados cuidadosamente, devendo ser adotadas medidas de suporte e tratamento sintomático.

Nota: Como uma abordagem conservadora, a margem de segurança tem sido calculada com base na quantidade total de acetato de leuprorrelina com a maior concentração disponível, com o pressuposto que o medicamento foi administrado em um dia.

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

## III) DIZERES LEGAIS

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S.: 1.0047.0410

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 22/07/2016.**

Fabricado por:

**Eriochem S.A.**

Entre Rios – Argentina

Registrado e Importado por:

**Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.**

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira

16/09/2016

**X** Maysa Moita

---

Maysa Franklin Moita  
Analista de Assuntos Regulatórios  
Signed by: MOITA MAYSA