

LORELIN DEPOT[®]
(acetato de leuprorrelina)
Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.
Pó Liofilizado para Suspensão Injetável
3,75 mg

LORELIN DEPOT®
acetato de leuprorrelina**APRESENTAÇÃO**

Pó liofilizado para suspensão injetável 3,75 mg em embalagem contendo 1 frasco-ampola, 1 ampola com 2 mL de diluente, 1 seringa descartável, 2 agulhas e material para assepsia.

VIA INTRAMUSCULAR**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

acetato de leuprorrelina	3,75 mg
Excipientes: copolímero de glicolida e lactida e manitol	q.s.

Cada ampola de diluente contém:

Carboximetilcelulose sódica, manitol, polissorbato 80 e água para injetáveis q.s.p.	2 mL
--	-------------

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Neoplasia da próstata**

LORELIN DEPOT é destinado ao tratamento paliativo da neoplasia avançada da próstata, oferecendo uma alternativa ao tratamento quando a orquiectomia ou estrogenoterapia não forem indicadas ou aceitáveis para o paciente. Nos estudos clínicos realizados, a segurança e eficácia de acetato de leuprorrelina não diferem daquelas obtidas com o uso diário da injeção subcutânea.

Fibroma uterino

LORELIN DEPOT 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.

Endometriose

LORELIN DEPOT é destinado ao tratamento da endometriose por um período de seis meses. Pode ser utilizado em monoterapia (terapêutica isolada) ou como adjuvante ao tratamento cirúrgico.

Puberdade precoce

LORELIN DEPOT é destinado ao tratamento de crianças com puberdade precoce central.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Câncer de próstata**

A eficácia do 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 (≤ 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 ± 11) meses.

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 ≤ 20 pg/mL em todos os pacientes em quatro semanas de tratamento e permaneceu suprimido (≤ 40 pg/mL) em 80% dos pacientes até o final do intervalo de dose de 12 semanas, quando duas pacientes apresentaram valores entre 40 e 50 pg/mL. Quatro outras 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.

Endometriose

Em estudos clínicos controlados, o acetato de leuprorrelina administrado 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, dismenorréia, 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.

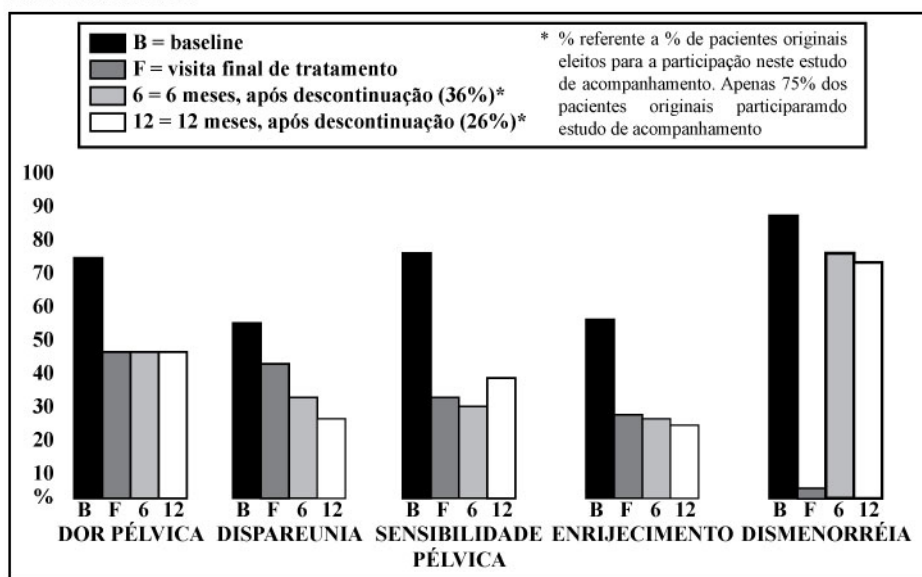
O acetato de leuprorrelina administrado mensalmente induziu a amenorréia em 74% e 98% dos pacientes após o primeiro e o segundo mês de tratamento, respectivamente.

A maior parte dos pacientes relatou episódios de sangramento leve ou de manchas. Nos 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 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.

FIGURA 1 - PORCENTAGEM DE PACIENTES COM SINAIS/SINTOMAS NO BASELINE, NA VISITA FINAL DE TRATAMENTO E AOS 6 E 12 MESES APÓS A DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO



Leiomioma Uterino (Fibroma uterino)

Em estudos clínicos controlados, a administração de acetato de leuprorrelina 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. Noventa e cinco por cento desses pacientes tornaram-se amenorréicos, com 61%, 25%, e 4% com amenorréia 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 (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, concomitante com o ferro, produziu um aumento de $\geq 6\%$ no hematócrito e de ≥ 2 g/dL em hemoglobina em 77% os 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 ≥ 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 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.

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).

Tabela 1: Número e porcentagem de pacientes com pico estimulado por LH, 1.75 mIU/mL e pico de LH médio (DP) em cada visita clínica			
Semanas de estudo	n com pico estimulado por LH < 1.75 mIU/mL/N com a medição de LH para aquela semana		Pico de LH médio (DP)
	n/N	%	
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	93,3%	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 15,1 pg/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) mulheres 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

O acetato de leuprorrelina, substância ativa do medicamento LORELIN DEPOT, 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-propil-L-histidil-L-triptofanil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-arginil-L-N-etil-L-prolinamida. O acetato de leuprorrelina em LORELIN DEPOT 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 de gonadotrofinas, a administração crônica de acetato de leuprorrelina resulta em suspensão ou ajuste decrescente desses hormônios e consequentemente a suspensão da esteroidogênese ovariana e testicular. Esse efeito é reversível com a descontinuação da terapêutica.

A administração de acetato de leuprorrelina resultou na inibição de crescimento de tumores hormônio-dependentes (tumores prostáticos em ratos machos das espécies Nobel e Dunning), assim como em atrofia de órgão reprodutivos. 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 esteróides gonadais (testosterona e diidrotestosterona 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 esteróides sexuais. Em homens, a testosterona é reduzida aos níveis de castração ou pré-puberdade. 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 à da administração intramuscular.

Absorção - Os níveis séricos médios obtidos ao final de 1 mês após 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.

Distribuição - O volume médio de distribuição médio 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 de acetato de leuprorrelina não foi determinada em pacientes com insuficiência hepática ou insuficiência renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

LORELIN DEPOT é contraindicado em 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.

LORELIN DEPOT 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 conseqüências 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.

Categoria X para gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

LORELIN DEPOT 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Durante o início do tratamento, os níveis de esteróides 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 hipostrogênico, podem ocorrer alterações da densidade mineral óssea em homens com câncer de próstata em tratamento prolongado e em mulheres. 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.

Câncer de próstata

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 de dor nos ossos, que pode ser controlado sintomaticamente. Assim como 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.

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 têm 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, disopirâmida) 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 pelo 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.

Endometriose/fibroma uterino

Durante a fase inicial da terapia, ocorre um aumento temporário dos esteroides sexuais, em relação ao basal, devido ao efeito fisiológico da droga. 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. LORELIN DEPOT não é um contraceptivo. Se a contracepção for necessária, deve ser utilizado um método contraceptivo não hormonal.

Puberdade precoce

A não adesão ao tratamento ou doses inadequadas pode 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 esteróide gonadal são desconhecidas, mas podem incluir um comprometimento na estatura adulta.

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 esteróides 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 esteróides sexuais cairão aos níveis pré-puberais.

Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade, teratogênese

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 por via subcutânea por 24 meses, em altas doses diárias (0,6 a 4 mg/kg). 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 em doses tão altas quanto 60 mg/kg por 2 anos. Pacientes foram tratados com leuprorrelina durante 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.

O acetato de leuprorrelina pode reduzir a fertilidade feminina e masculina. A administração de acetato de leuprorrelina 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 adultos, 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 do 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 um aborto espontâneo se a medicação for administrada durante a gravidez (vide “**CONTRAINDICAÇÕES**”). Se uma paciente engravidar durante o tratamento, a medicação deverá ser descontinuada.

LORELIN DEPOT não é um contraceptivo. Se a contracepção for necessária, deve ser utilizado um método contraceptivo não hormonal.

O uso de LORELIN DEPOT 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, LORELIN DEPOT 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 o acetato de 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 “PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS”, Efeito de 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

LORELIN DEPOT e a respectiva ampola diluente devem ser armazenados em temperatura ambiente inferior a 25°C e protegidos da luz. Não congelar. Manter o produto na embalagem até seu uso.

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.

Após preparo (reconstituição) o produto deve ser utilizado imediatamente.

Características físicas e organolépticas

LORELIN DEPOT é apresentado em microesferas liofilizadas (pó) de coloração branca.

Após a diluição, LORELIN DEPOT apresenta-se como uma suspensão que em repouso há formação de sedimento branco que é imediatamente re-suspenso com agitação.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USO

LORELIN DEPOT não terá ação se tomado por via oral.

LORELIN DEPOT 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

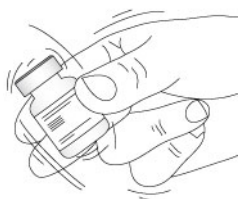
LORELIN DEPOT é apresentado em microesferas liofilizadas, devendo ser previamente reconstituído por meio de adição do diluente para administração mensal através de dose única intramuscular. As recomendações para a reconstituição de LORELIN DEPOT são as seguintes:



1. Usando uma seringa com uma das agulhas disponíveis na embalagem, retirar 2 mL de diluente da ampola (qualquer quantidade que sobrar do diluente deve ser descartada) que acompanha o produto.



2. Após retirar a tampa externa de proteção do frasco, injetar o diluente dentro do mesmo, usando técnica asséptica.

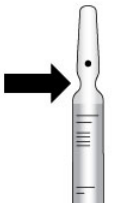


3. Agitar bem o frasco até que o pó e o diluente formem um líquido uniforme que pode ter uma aparência leitosa.




4. Imediatamente após a reconstituição da suspensão, retirar o conteúdo total do frasco através da mesma seringa e agulha. Limpar o local da pele onde vai ser feita a injeção com algodão umedecido com álcool. Trocar a agulha (usar a segunda agulha incluída na embalagem), introduzir a agulha através da pele e injetar o medicamento por via intramuscular. Após injetar o medicamento, retirar a agulha e usar outro algodão com álcool e passar suavemente sobre o local onde foi feita a injeção.


****IMPORTANTE: AMPOLA DILUENTE COM PONTO DE CORTE (VEJA AS INSTRUÇÕES ABAIXO).****



**A ampola traz na parte superior um ponto de corte.
Este ponto deve estar voltado para o manipulador.**



Forçar a junção no sentido contrário.



Ela se romperá abrindo a ampola.

NENHUM OUTRO DILUENTE DEVE SER UTILIZADO PARA A RECONSTITUIÇÃO DESTES MEDICAMENTOS.

Usar cada seringa somente uma vez. Cuidado ao descartá-la. As agulhas jogadas sem proteção no lixo podem ferir acidentalmente as

peçoas. 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

LORELIN DEPOT deve ser administrado sob supervisão do médico.

A posologia recomendada de LORELIN DEPOT 3,75 mg é de uma injeção de dose única intramuscular mensalmente:

Neoplasia prostática – LORELIN DEPOT está indicado no tratamento de câncer de próstata e estágio avançado pelo tempo determinado pelo médico.

Fibroma uterino e endometriose - LORELIN DEPOT está indicado no tratamento do leiomioma uterino (fibroma uterino) e endometriose por um período de 6 meses.

Puberdade precoce - A dose de LORELIN DEPOT deve ser individualizada 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.

Pode haver diferentes regimes de dosagem para 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	2 (de 3,75 mg)
Peso entre 25,0 e 37,5 kg	11,25 mg	3 (de 3,75 mg)
Peso maior que 37,5 kg	15,00 mg	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 4 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 2 dias da administração e esta concentração se manteve relativamente estável por cerca de 4 a 5 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 da libido, aumento da 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 de triglicérides, osteoporose.

Mulheres

Alterações do metabolismo e nutrição - ganho e perda de peso.

Alterações psiquiátricas - perda ou diminuição da 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, dismenorreia, alterações na menstruação, aumento das mamas, ingurgitamento mamário, atrofia mamária, corrimento genital, corrimento vaginal, galactorreia, dor mamária, metrorragia, sintomas da menopausa, dispareunia, alterações uterinas, vaginites, 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 dos 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.

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 da 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 da libido.

Alterações no sistema nervoso - cefaleia, parestesia.

Alterações vasculares - linfodema, 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 - hiperfosfatemia, 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, epistaxe, hemoptise, enfisema,

Alterações gastrointestinais - 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 e fibroma uterino.

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. Em pacientes com endometriose, a densidade óssea vertebral medida pela absorciometria de feixe duplo de raios-X (DEXA) diminuiu em média 3,9% 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 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, nervosismo, diminuição do libido, insônia, depressão, nervosismo/ansiedade.

Alterações no sistema nervoso - tontura, cefaleia.

Alterações vasculares - vasodilatação.

Alterações gastrointestinais - 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, desilusão, 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, nervosismo, diminuição do libido, insônia, depressão.

Alterações no sistema nervoso - tontura, parestesia, hipertonia.

Alterações gastrointestinais - náusea, diarreia, flatulência, 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 alterado.

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

Infecções e infestações - rinite, candidíase vulvovaginal, 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, náusea e vômito, boca seca.

Alterações de pele e tecidos subcutâneos - odor anormal da pele, hirsutismo, alteração nas unhas, descoloração da pele e dermatite bolhosa.

Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo - mialgia.

Alterações do sistema reprodutor - distúrbios menstruais, dor pélvica, metrorragia, menorragia.

Alterações gerais e no local da aplicação - dor no peito, edema, massa no local da injeção, agravamento da condição.

Investigações - testes laboratoriais anormais.

Crianças

Puberdade precoce

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 no 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, aumento da tireóide.

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 gastrointestinais - 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, dismenorreia, 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 durante o período de comercialização. 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 - aumento da tireoide 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 da libido, insônia, alterações do sono, depressão, ansiedade, alucinação, 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 - linfodema, 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 gastrointestinais - constipação, náusea, vômito, hemorragia gastrointestinal, distensão abdominal, dor abdominal, diarreia, disfagia, boca seca, úlcera duodenal, distúrbios gastrointestinais, úlcera péptica, pólio retal.

Alterações hepato-biliares - 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, artropatia, artralgia, espondilite anquilosante, sintomas de tenossinovite, edema ósseo.

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, metrorragia, distúrbios menstruais e hemorragia vaginal.

Alterações gerais e no local da administração - dor, dor no peito, edema, 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 do 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 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, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

Não há experiência clínica quanto aos sintomas que caracterizam a superdosagem de acetato de leuprorrelina.

Em estudos com animais, doses de aproximadamente 133 vezes da posologia recomendada para humanos, resultou 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.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.0646.0166

Farm. Resp.: Geisa Acetto Cavallari - CRF-SP N.º 33.509

Importado e Embalado por:

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.

Rua Rafael de Marco, 43 – Pq. Industrial – Jd. das Oliveiras

Taboão da Serra – SP

CNPJ: 61.282.661/0001-41

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Dongkook Pharmaceutical Co., Ltd.

Gwanghyewon-myeon, Jincheon-gun, Choongcheongbuk-do

Coreia do Sul



® Marca Registrada

SAC Bergamo
0800-0113653
www.laboratoriobergamo.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/04/2015.



LOR_PO_VPS_05-1



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
11/05/2015	Versão Atual	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	15/03/2012	0219029/12-0	4162-SIMILAR - Alteração nos cuidados de conservação	13/04/2015	Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	3,75 MG PO LIOF CT FA VD + AMP DIL X 2 ML + 1 SER + 2 AGU + MAT ASS
07/01/2015	0010381/15-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto	N/A	N/A	N/A	N/A	Advertências e Precauções Posologia e Modo de Uso	VPS	3,75 MG PO LIOF CT FA VD + AMP DIL X 2 ML + 1 SER + 2 AGU + MAT ASS
17/12/2014	1130038/14-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto	N/A	N/A	N/A	N/A	Apresentação Composição	VPS	3,75 MG PO LIOF CT FA VD + AMP DIL X 2 ML + 1 SER + 2 AGU + MAT ASS
24/07/2014	0599032/14-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Retificação das ilustrações do item “Preparação para Administração”	VPS	3,75 MG PO LIOF CT FA VD + AMP DIL X 2 ML + 1 SER + 2 AGU + MAT ASS
27/06/2014	0505425/14-7	10457 – SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão Inicial	VPS	3,75 MG PO LIOF CT FA VD + AMP DIL X 2 ML + 1 SER + 2 AGU + MAT ASS