



**Eligard[®]
acetato de leuprorrelina**

Pó liófilo para suspensão injetável

7,5 mg

ELIGARD®
acetato de leuprorrelina

APRESENTAÇÕES

Pó liófilo para suspensão injetável 7,5 mg: cartucho contendo duas seringas (Seringa “B” contém pó liófilo de acetato de leuprorrelina e Seringa “A” contém (diluente) sistema polimérico ATRIGEL®), agulha e sachês dessecantes para controle de umidade do produto.

Pó liófilo para suspensão injetável 22,5 mg: cartucho contendo duas seringas (Seringa “B” contém pó liófilo de acetato de leuprorrelina e Seringa “A” contém (diluente) sistema polimérico ATRIGEL®), agulha e sachês dessecantes para controle de umidade do produto.

Pó liófilo para suspensão injetável 45,0 mg: cartucho contendo duas seringas (Seringa “B” contém pó liófilo de acetato de leuprorrelina e Seringa “A” contém (diluente) sistema polimérico ATRIGEL®), agulha e sachês dessecantes para controle de umidade do produto.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Eligard 7,5 mg

Cada seringa “B” contém 7,5 mg* de acetato de leuprorrelina (equivalente a 7 mg de leuprorrelina base).

Cada seringa “A” contém diluente (sistema polimérico) ATRIGEL® com N-metil-2-pirrolidona e Poli (DL lactídeo-co-glicolídeo).

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

Eligard 22,5 mg

Cada seringa “B” contém 22,5 mg* de acetato de leuprorrelina (equivalente a 21 mg de leuprorrelina base).

Cada seringa “A” contém diluente (sistema polimérico) ATRIGEL® com N-metil-2-pirrolidona e Poli (DL lactídeo-co-glicolídeo).

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

Eligard 45,0 mg

Cada seringa “B” contém 45 mg* de acetato de leuprorrelina (equivalente a 41,7 mg de leuprorrelina base).

Cada seringa “A” contém diluente (sistema polimérico) ATRIGEL® com N-metil-2-pirrolidona e Poli (DL lactídeo-co-glicolídeo).

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ELIGARD® é indicado para o tratamento paliativo do câncer de próstata avançado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

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

Tabela 1. Resumo dos Estudos Clínicos de ELIGARD®

| | | 7,5 mg | 22,5 mg | 45 mg |
|---|-----------|--------------------------------|--|--|
| Número do estudo | | AGL9904 | AGL9909 | AGL0205 |
| Número Total de pacientes | | 120 (117 concluíram) | 117 ² (111 concluíram) | 111 (103 concluíram ⁴) |
| Estágios de Jewett | Estágio A | - | 2 | 5 |
| | Estágio B | - | 19 | 43 |
| | Estágio C | 89 | 60 | 19 |
| | Estágio D | 31 | 36 | 44 |
| Tratamento | | 6 injeções mensais | 1 injeção (4 pacientes) 2 injeções, uma a cada três meses (113 pacientes) | 1 injeção (5 pacientes) 2 injeções, uma a cada seis meses (106 pacientes) |
| Duração da terapia | | 6 meses | 6 meses | 12 meses |
| Concentração média de testosterona (ng/dL) | Basal | 361,3 | 367,1 | 367,7 |
| | Dia 2 | 574,6 (Dia 3) | 588,0 | 588,6 |
| | Dia 14 | Abaixo do Valor Basal (Dia 10) | Abaixo do Valor Basal | Abaixo do Valor Basal |
| | Dia 28 | 21,8 | 27,7 (Dia 21) | 16,7 |
| | Conclusão | 6,1 | 10,1 | 12,6 |
| Número de pacientes abaixo do limite de castração (≤ 50 ng/dL) | Dia 28 | 112 de 119 (94,1%) | 115 de 116 (99%) | 108 de 109 (99,1%) |
| | Dia 35 | - | 116 (100%) | - |
| | Dia 42 | 119 (100%) | - | - |
| | Conclusão | 117 ¹ (100%) | 111 (100%) | 102 (99%) |
| | | | | |
| <ol style="list-style-type: none"> Dois pacientes se retiraram por motivos não relacionados ao medicamento. Um paciente recebeu menos que uma dose completa no Basal, nunca apresentou supressão, foi retirado no Dia 73 e recebeu um tratamento alternativo. Todos os pacientes não avaliáveis que atingiram nível de castração no Dia 28 mantiveram o nível de castração em cada momento até e inclusive o momento de retirada. Dois pacientes foram retirados antes da coleta de sangue do Mês 1. Um paciente não atingiu nível de castração e foi retirado no Dia 85. Todos os 5 pacientes não avaliáveis que atingiram nível de castração no Dia 28 mantiveram o nível de castração em cada momento até e inclusive o momento de retirada. | | | | |

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

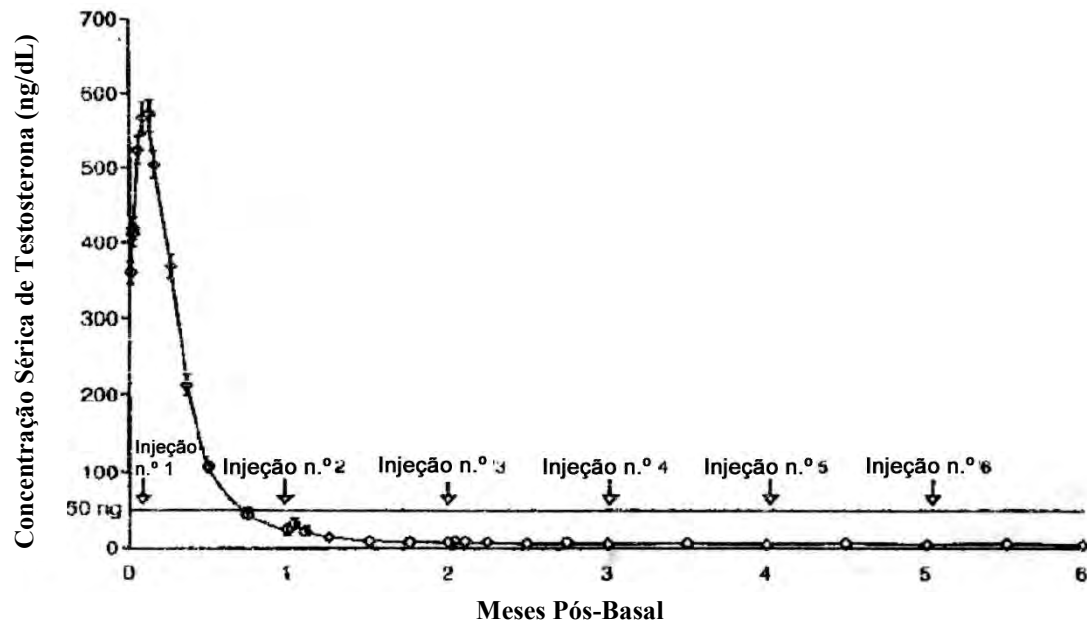


Figura 2. ELIGARD® 22,5 mg - Concentrações séricas médias de testosterona (n = 111).

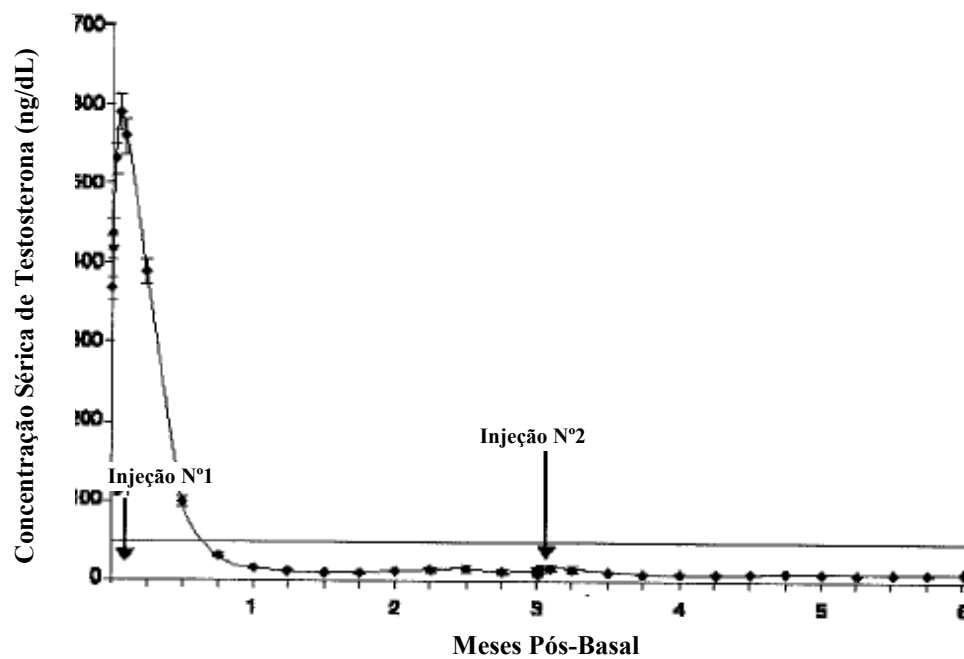
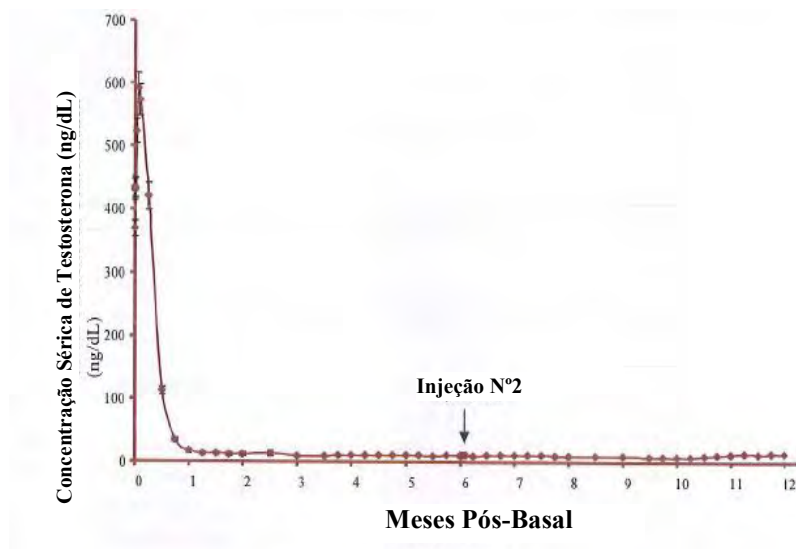


Figura 3. ELIGARD® 45 mg - Concentrações séricas médias de testosterona (n=103)



O PSA sérico diminuiu em todos os pacientes em todos os estudos cujos valores Basais estavam elevados acima do limite normal. Consulte a Tabela 1 para um resumo da eficácia de ELIGARD® na redução dos valores séricos de PSA.

Tabela 2. Efeito de ELIGARD® sobre os Valores Séricos de PSA dos Pacientes

| ELIGARD® | 7,5 mg | 22,5 mg | 45 mg |
|---|--------|---------|-------|
| Redução Média de PSA na Conclusão do Estudo | 94% | 98% | 97% * |
| Pacientes com PSA Normal na Conclusão do Estudo * | 94% | 91% | 95% |

*Entre os pacientes que apresentavam níveis elevados no Basal

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

Tabela 3. Desfechos Secundários de Eficácia

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

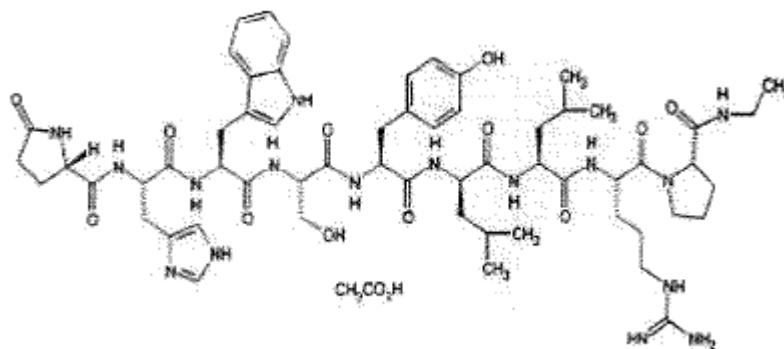
1. *Status* da OMS = 0 classificado como “totalmente ativo.”
2. *Status* da OMS = 1 classificado como “restrição de atividades extenuantes, mas de ambulatorio e capaz de realizar um trabalho de natureza leve ou sedentária.”
3. *Status* da OMS = 2 classificado como “deambulatorio, mas incapaz de realizar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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

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

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



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

Farmacologia Clínica

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

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

Propriedades Farmacodinâmicas

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

O tratamento mensal contínuo com ELIGARD® 7,5 mg manteve a supressão de testosterona similar à da castração durante todo o estudo. Não houve irrupções das concentrações de testosterona acima do limiar de castração (> 50 ng/dL) em nenhum momento durante o estudo após ter atingido a supressão semelhante à castração (Figura 4).

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

Um paciente no Dia 1 e outro no Dia 29 foram retirados do estudo com ELIGARD® 45 mg. Dos 109 pacientes remanescentes no estudo, 108 (99,1%) tinham níveis séricos de testosterona abaixo do limite de castração no Mês 1 (Dia 28). Um paciente não atingiu supressão semelhante à castração e foi retirado do estudo no Dia 85. Quando a supressão de testosterona foi atingida, um paciente (<1%) demonstrou irrupção (concentrações > 50 ng/dL depois de atingir níveis semelhantes ao de castração) (Figura 6).

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

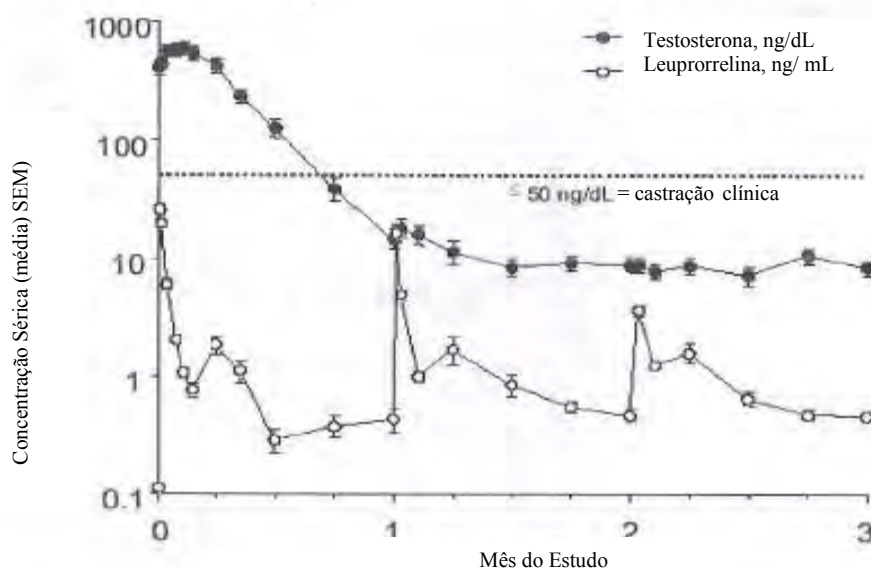
Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

ELIGARD® 7,5 mg

A farmacocinética/farmacodinâmica observada durante três injeções uma vez ao mês em 20 pacientes com câncer de próstata avançado é mostrada na Figura 4. A concentração sérica média de leuprorrelina após a injeção inicial se elevou até 25,3 ng/mL (C_{max}) em aproximadamente 5 horas após a injeção. Após o aumento inicial depois de cada injeção, as concentrações séricas permaneceram relativamente constantes (0,28 – 2,00 ng/mL).

Figura 4. Resposta Farmacocinética/Farmacodinâmica (N=20) a ELIGARD® 7,5 mg – Pacientes que Receberam Doses Inicialmente e nos Meses 1 e 2

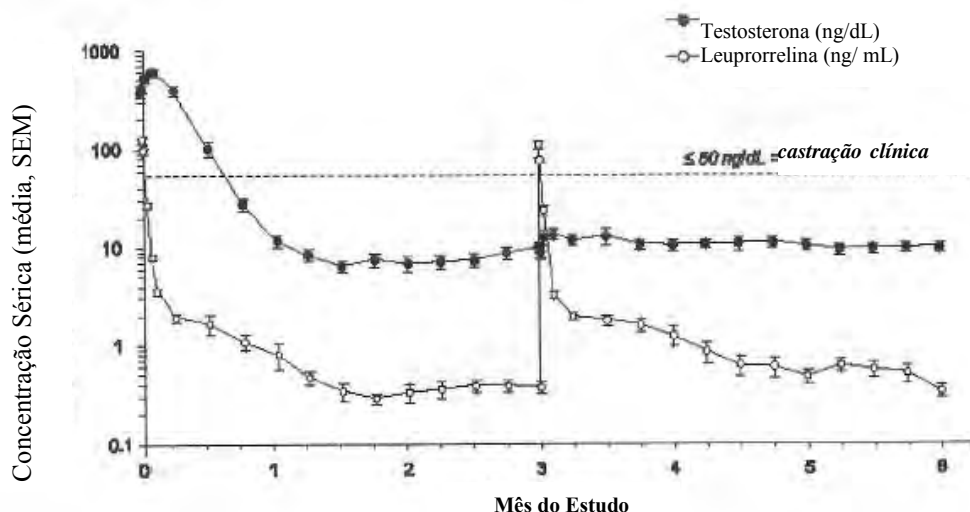


Um número reduzido de momentos de amostragem resultou na redução aparente dos valores de C_{max} com a segunda e terceira doses de ELIGARD® 7,5 mg (Figura 4).

ELIGARD® 22,5 mg

A farmacocinética/farmacodinâmica observada durante duas injeções a cada três meses (ELIGARD® 22,5 mg) em 22 pacientes com câncer de próstata avançado é mostrada na Figura 5. As concentrações séricas médias de leuprorrelina se elevaram até 127 ng/mL e 107 ng/mL em aproximadamente 5 horas após a injeção inicial e a segunda injeção, respectivamente. Após o aumento inicial depois de cada injeção, as concentrações séricas permaneceram relativamente constantes (0,2 – 2,00 ng/mL).

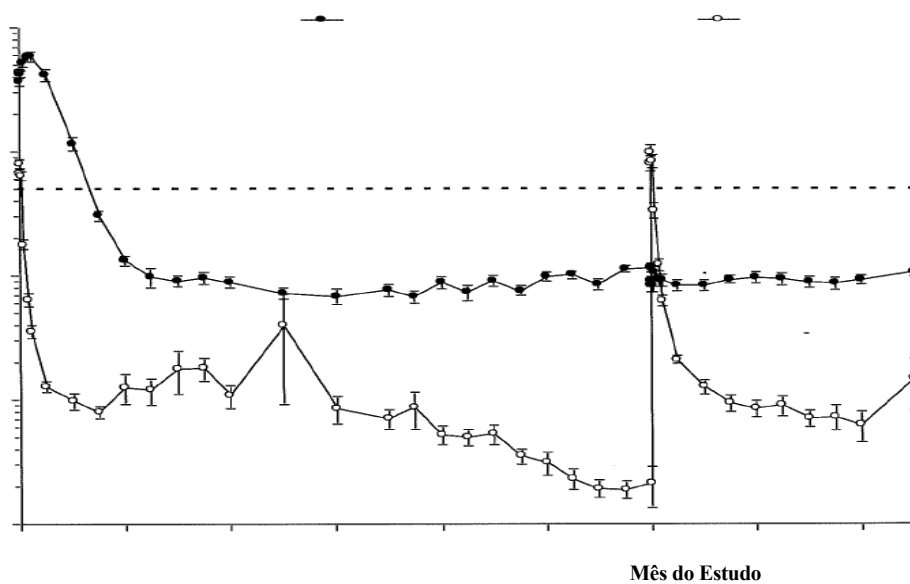
Figura 5. Resposta Farmacocinética/Farmacodinâmica (N=22) a ELIGARD® 22,5 mg – Pacientes que Receberam Doses Inicialmente e no Mês 3



ELIGARD® 45 mg

A farmacocinética/farmacodinâmica observada durante injeções administradas inicialmente e em seis meses (ELIGARD® 45 mg) em 27 pacientes com câncer de próstata avançado é mostrada na Figura 5.0. As concentrações séricas médias de leuprorrelina se elevaram até 82 ng/mL e 102 ng/mL (C_{\max}) em aproximadamente 4,5 horas após a injeção inicial e a segunda injeção, respectivamente. Após o aumento inicial depois de cada injeção, as concentrações séricas médias permaneceram relativamente constantes (0,20 – 2,0 ng/mL).

Figura 5.0. Resposta Farmacocinética/Farmacodinâmica (N=27) a ELIGARD® 45 mg – Pacientes que Receberam Doses Inicialmente e no Mês 6



Distribuição: o volume de distribuição médio em estado de equilíbrio da leuprorrelina após a administração intravenosa em bolus em voluntários saudáveis do sexo masculino foi de 27 L. A ligação *in vitro* às proteínas plasmáticas variou de 43% a 49%.

Metabolismo: em voluntários saudáveis do sexo masculino, 1 mg de leuprorrelina (em bolus) administrado por via intravenosa resultou na depuração sistêmica média de 8,34 L/h, com meia-vida de eliminação terminal de aproximadamente 3 horas, com base em um modelo de dois compartimentos. O estudo de metabolismo do fármaco não foi realizado com ELIGARD®. Após a administração com diferentes formulações à base de acetato de leuprorrelina, o principal metabólito do acetato de leuprorrelina é um metabólito pentapeptídeo (M-1).

Excreção: não foi realizado estudo de excreção do medicamento ELIGARD®.

Insuficiência hepática e renal: a farmacocinética de ELIGARD® em pacientes que apresentavam comprometimento hepático e renal não foi determinada.

Populações Especiais

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

Pediátrica: a segurança e a eficácia de ELIGARD® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Raça. Nos pacientes estudados, as concentrações séricas médias de leuprorrelina foram semelhantes, independentemente da raça. Consultar a Tabela 4 para obter a distribuição dos pacientes do estudo por raça.

Tabela 4. Caracterização de Raça dos Pacientes do Estudo

| Raça | ELIGARD® 7,5 mg | ELIGARD® 22,5 mg | ELIGARD® 45 mg |
|-----------|-----------------|------------------|----------------|
| Branca | 26 | 19 | 17 |
| Negra | - | 4 | 7 |
| Hispanico | 2 | 2 | 3 |

4. CONTRAINDICAÇÕES

ELIGARD® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a LH-RH, análogos agonistas de LH-RH ou a qualquer um dos componentes de ELIGARD®. Reações anafiláticas ao LH-RH ou análogos agonistas de LH-RH sintéticos foram relatadas na literatura.

ELIGARD® é contraindicado em mulheres e em pacientes pediátricos, não sendo estudado nessas populações.

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

Categoria de risco na gravidez: X

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

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes pediátricos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

Exames laboratoriais: a resposta ao ELIGARD® deverá ser monitorizada por meio da avaliação periódica das concentrações séricas de testosterona e antígeno prostático específico (PSA).

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

Os níveis de testosterona semelhantes ao de castração foram mantidos durante o tratamento com ELIGARD® 7,5 mg. Não ocorreram aumentos acima do nível de castração em nenhum paciente.

Os níveis de castração foram geralmente mantidos durante o tratamento com ELIGARD® 22,5 mg.

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

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

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

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

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

Gravidez e lactação**Categoria de risco na gravidez: X**

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

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

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

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

ELIGARD® não é indicado para uso em mulheres. Não se sabe se este medicamento é excretado no leite materno. Como muitos medicamentos são excretados no leite materno e devido ao potencial de reações adversas sérias em lactentes a partir de Eligard, deve-se tomar uma decisão em relação a descontinuar a amamentação ou descontinuar o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento à mãe.

Populações especiais

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia de ELIGARD® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso Geriátrico

A maioria dos pacientes (aproximadamente 70%) avaliados nos estudos clínicos tinham 70 anos de idade ou mais.

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade

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

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa farmacocinética com ELIGARD®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ELIGARD® deve ser conservado sob refrigeração (2° a 8°C), protegido da luz.

ELIGARD® 7,5 mg tem validade de 24 meses.

ELIGARD® 22,5 mg tem validade de 24 meses.

ELIGARD® 45 mg tem validade de 24 meses.

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

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

Após preparo, o produto deverá ser administrado no período de 30 minutos. Depois deste período, a suspensão não utilizada deverá ser descartada.

Características físicas e organolépticas

Após preparo a suspensão apresentará uma coloração amarela clara a amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

ELIGARD® deve ser administrado por via subcutânea na parede abdominal, onde forma um depósito sólido e proporciona liberação contínua de acetato de leuprorrelina ao longo de um período de tratamento de um, três ou seis meses (Tabela 5). O conteúdo da seringa é de dose única. A injeção administra a dose de acetato de leuprorrelina incorporado em uma formulação de polímero

Tabela 5. Posologia Recomendada de ELIGARD®

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

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

Uso em idosos:

Até o dado momento, não há necessidade de ajuste de dosagem em pacientes idosos.

Modo de usar

Assim como os demais medicamentos administrados por injeção subcutânea, o local de injeção deverá ser alterado periodicamente. A localização específica da injeção escolhida deve ser uma área com tecido mole ou subcutâneo flácido suficiente. Nos estudos clínicos, a injeção foi administrada na área abdominal superior ou média. Evitar áreas com tecido subcutâneo fibroso ou musculoso ou localizações que poderiam estar sujeitas a atrito ou compressão (ou seja, com um cinto ou cinta elástica).

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

ELIGARD® possui 2 blisters: um identificado como diluente contendo a seringa A estéril preenchida com o diluente (sistema polimérico) ATRIGEL®, um êmbolo branco longo reposicionável e sachê dessecante; o outro identificado como ELIGARD® contendo a seringa B estéril preenchida com pó liófilo de acetato de leuprorrelina, agulha estéril descartável para aplicação e sachê dessecante (figura 6).

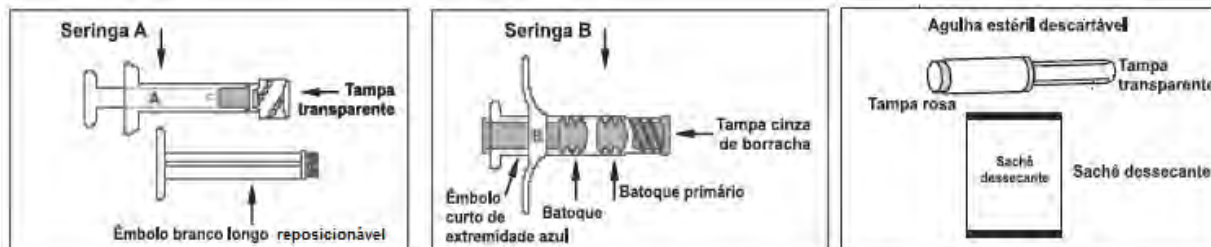


Figura 6: imagens das seringas de ELIGARD®

Seguir as instruções fornecidas para garantir a preparação adequada de ELIGARD® antes da administração:

1. Em um local limpo, abrir todas as embalagens e retirar seu conteúdo. Descartar o sachê dessecante.
2. Puxe o êmbolo curto de extremidade azul da Seringa B. Este êmbolo curto deverá sair junto com o batoque cinza e o conjunto será descartado (Figura 7). Introduzir suavemente o êmbolo branco longo reposicionável no batoque primário da Seringa B, girando-o no local (Figura 8).

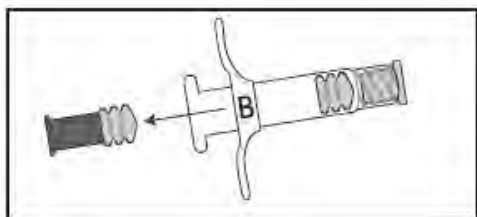


Figura 7

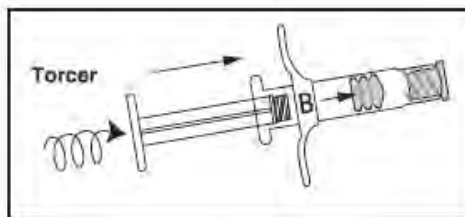


Figura 8

3. Desrosquear a tampa transparente da Seringa A (Figura 9). Remover a tampa cinza de borracha da Seringa B (Figura 10).

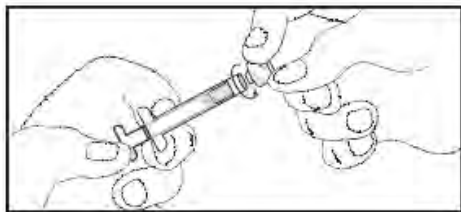


Figura 9

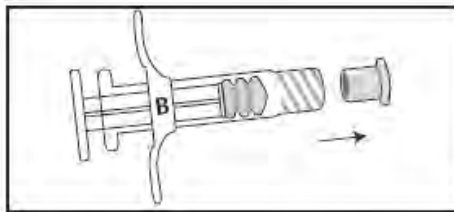


Figura 10

4. Conectar as duas seringas, girando-as até que estejam firmemente conectadas (Figura 11).

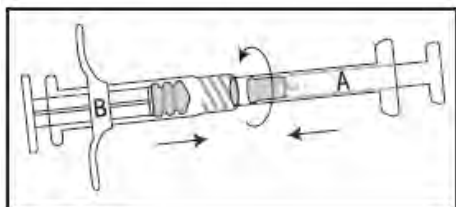


Figura 11

5. Misturar totalmente o produto, empurrando o conteúdo das seringas para frente e para trás entre as seringas (durante aproximadamente 45 segundos) para obter uma suspensão uniforme (Figura 12). Depois de misturada de modo uniforme, a suspensão apresentará uma coloração de amarela clara a amarela.

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

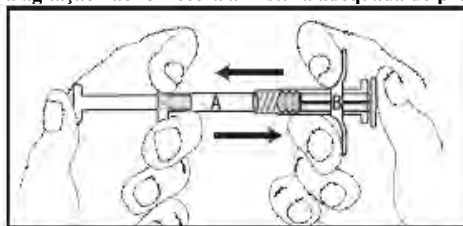
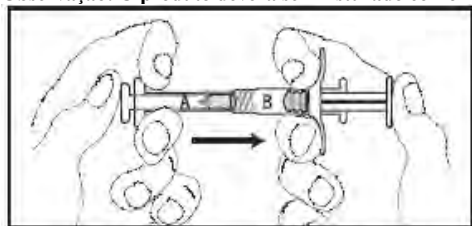
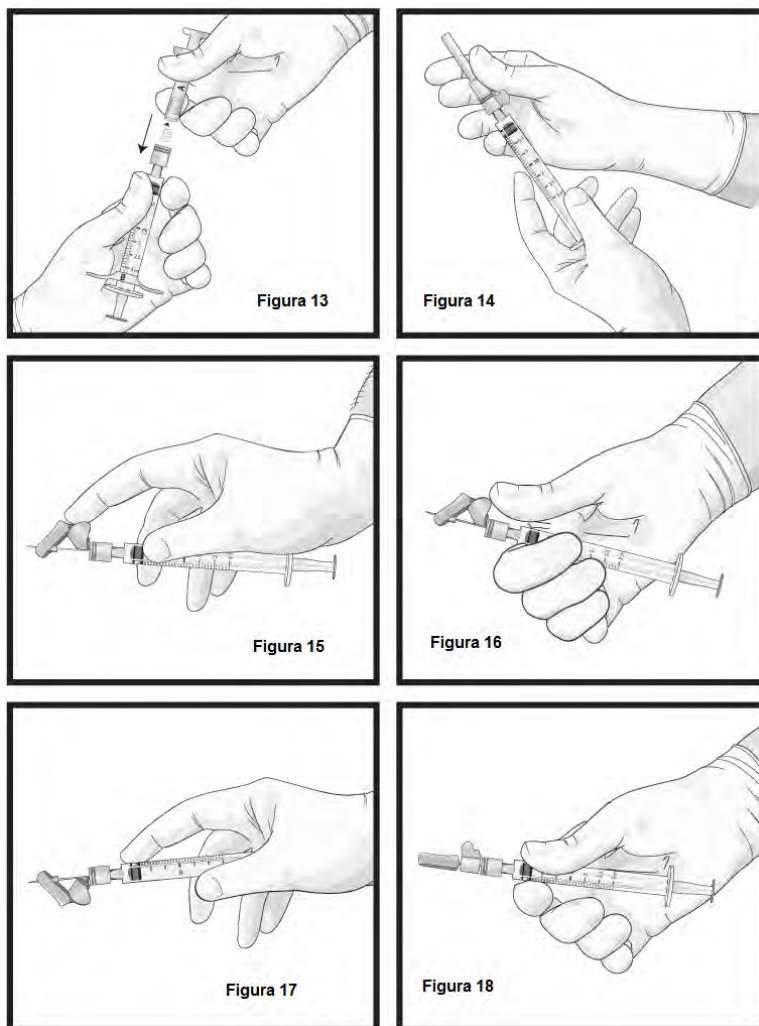


Figura 12

6. Segure as seringas em posição vertical, com a Seringa B para baixo. As seringas deverão permanecer acopladas firmemente. Retirar todo o conteúdo do produto misturado para a Seringa B (seringa curta e larga) pressionando o êmbolo da Seringa A e soltando levemente o êmbolo da Seringa B. Continuar pressionando para baixo o êmbolo da Seringa A no momento que a mesma for desconectada (Figura 13).

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

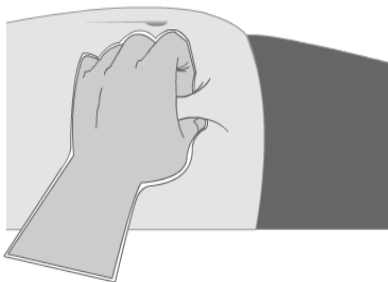


7. Mantenha a Seringa B em posição vertical. Conecte a agulha à extremidade da Seringa B (Figura 14) empurrando e girando o cartucho da agulha até que esteja firmemente acoplado. Não encaixe a agulha na seringa antes de remover a tampa rosa. Remova o capuz protetor da agulha antes da administração (Figura 14). Após a administração, não tente desconectar a agulha, trave o dispositivo de segurança: com o dedo indicador (figura 15), com o dedo polegar (figura 16), ou em uma superfície plana (figura 17). Observe a posição travada por um “click” audível e tátil. A posição travada irá cobrir completamente a agulha (Figura 18), descarte todos os componentes de modo seguro em local adequado para materiais biológicos.

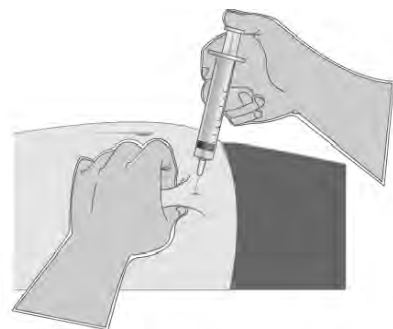
Procedimento de Administração

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

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



3. Utilizando o polegar e o dedo indicador da sua mão não dominante, aperte a área da pele ao redor do local da injeção



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

5. Injetar o medicamento usando uma pressão lenta e constante. Pressione o êmbolo até a seringa ser esvaziada.
6. Retirar rapidamente a agulha no mesmo ângulo utilizado para a inserção.
7. Descartar todos os componentes de modo seguro em um recipiente apropriado para materiais biológicos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de todas as formulações de ELIGARD® foi avaliada em estudos clínicos envolvendo pacientes com câncer de próstata avançado.

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

A segurança de ELIGARD® 7,5 mg foi avaliada em oito homens castrados cirurgicamente e em pacientes que apresentavam câncer de próstata avançado (Tabela 7).

Durante os estudos clínicos, os locais da injeção foram rigorosamente monitorados. Consulte a Tabela 6 para obter um resumo dos eventos relatados no local da injeção.

Tabela 6. Eventos Adversos Relatados no Local da Injeção

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

| | pacientes) | pacientes) | |
|-----------|--|--|--|
| Prurido | 1,4% das injeções (9,2% dos pacientes) | 0,4% das injeções (0,9% dos pacientes) | |
| Induração | 0,4% das injeções (2,5% dos pacientes) | | |
| Ulceração | 0,1% das injeções (> 0,8% dos pacientes) | | |

1. Eritema foi relatado depois de 2 injeções de ELIGARD® 22,5 mg. Um relato caracterizou o eritema como leve e ele se resolveu dentro de 7 dias. O outro relato caracterizou o eritema como moderado e ele se resolveu dentro de 15 dias. Nenhum paciente apresentou eritema em múltiplas injeções.
2. Dor transitória foi relatada como de intensidade leve em nove de dez (90%) eventos e de intensidade moderada em um de dez (10%) eventos depois da injeção de ELIGARD® 45 mg.
3. Equimose leve foi relatada depois de 5 (2,3%) injeções do estudo e equimose moderada foi relatada depois de 2 (<1%) injeções do estudo de ELIGARD® 45 mg.

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

Os seguintes eventos adversos sistêmicos possível ou provavelmente relacionados ocorreram durante os estudos clínicos com ELIGARD® e foram relatados em $\geq 2\%$ dos pacientes (Tabela 7).

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

Tabela 7. Resumo de Eventos Adversos Sistêmicos Possível ou Provavelmente Relacionados Relatados por $\geq 2\%$ dos Pacientes tratados com ELIGARD®

| | | 7,5 mg | 7,5 mg | 22,5 mg | 45 mg |
|---------------------|--------------------------------|-------------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Número do Estudo | | AGL9904 | AGL9802 | AGL9909 | AGL0205 |
| Número de pacientes | | 120 | 8 | 117 | 111 |
| Tratamento | | 1 injeção por mês até 6 meses | 1 injeção (pacientes castrados cirurgicamente) | 1 injeção a cada 3 meses até 6 meses | 1 injeção a cada 6 meses até 12 meses |
| Sistema Corporal | Evento Adverso | Número (Porcentagem) | | | |
| Corpo como um Todo | Mal-estar | 21 | | 7 | 13 |
| | Fadiga | (17,5%) | | (6,0%) | (11,7%) |
| | Fraqueza | | | | 4 (3,6%) |
| Sistema Nervoso | Tontura | 4 (3,3%) | | | |
| Vascular | Fogachos/ sudorese | 68 (56,7%)* | 2 (25,0%)* | 66 (56,4%)* | 64 (57,7%)* |
| Renal/ Urinário | Aumento da frequência urinária | | | 3 (2,6%) | |
| | Noctúria | | | | |
| Gastrointestinal | Náusea | | | 4 (3,4%) | |
| | Gastroenterite/ Colite | 3 (2,5%) | | | |
| Pele e anexos | Prurido | | | 3 (2,6%) | |
| | Pele viscosa | | | | |
| | Sudorese noturna | | | | 3 (2,7%)* |
| | Alopecia | | | | |
| Musculoesquelético | Artralgia | | | 4 (3,4%) | |
| | Mialgia | | | | 5 (4,5%) |
| | Dor nos membros | | | | 3 (2,7%) |
| Reprodutivo | Atrofia testicular | 6 (5,0%) | | | 8 (7,2%)* |

| | | | | | |
|--------------|-------------------|--|--|--|-----------|
| | Ginecomastia | | | | 4 (3,6%)* |
| | Dor testicular | | | | |
| Psiquiátrico | Redução da libido | | | | |

*Consequências farmacológicas esperadas da supressão de testosterona.

Além disso, os seguintes eventos adversos sistêmicos possível ou provavelmente relacionados foram relatados por <2% dos pacientes tratados com ELIGARD® nestes estudos clínicos.

| Sistema Corporal | Evento Adverso |
|-------------------------|--|
| Geral | Sudorese, insônia, síncope, calafrios, fraqueza, letargia |
| Sistema Nervoso | Distúrbio de odor e paladar, depressão, vertigem |
| Vascular | Hipertensão, hipotensão |
| Renal/ Urinário | Dificuldades de micção, dor ao urinar, micção escassa, espasmo vesical, sangue na urina, retenção urinária, urgência urinária, incontinência, noctúria, noctúria agravada |
| Gastrointestinal | Flatulência, constipação, dispepsia |
| Pele e anexos | Alopecia, pele viscosa, sudorese noturna*, sudorese elevada* |
| Musculoesquelético | Tremores, dor nas costas, dor nas articulações, atrofia muscular, dor nos membros |
| Reprodutivo/Urogenital: | Sensibilidade/dor testicular, impotência*, redução da libido*, ginecomastia*, sensibilidade/incômodo no tórax*, atrofia testicular*, disfunção erétil, distúrbio peniano*, tamanho reduzido do pênis |
| Hematológico | Contagem reduzida de glóbulos vermelhos, hematócritos e hemoglobina |
| Metabólico | Ganho de peso |

* Consequências farmacológicas esperadas da supressão da testosterona.

Nas populações estudadas de pacientes com ELIGARD® 7,5 mg, no total foram relatados 86 eventos adversos de fogachos/sudorese em 70 pacientes. Destes, 71 eventos (83%) foram leves; 14 (16%) foram moderados; 1 (1%) foi grave.

Na população de pacientes estudada com ELIGARD® 22,5 mg, no total foram relatados 84 eventos adversos de fogachos/sudorese em 66 pacientes. Destes, 73 eventos (87%) foram leves; 11 (13%) foram moderados; nenhum foi grave.

Na população de pacientes estudada com ELIGARD® 45 mg, no total foram relatados 89 eventos adversos de fogachos em 64 pacientes. Destes, 62 eventos (70%) foram leves, 27 (30%) foram moderados; nenhum foi grave.

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

Eligard 7,5 mg e 22,5 mg

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Eligard 45 mg

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos que utilizaram acetato de leuprorrelina subcutâneo diário em pacientes que apresentavam câncer de próstata, doses de até 20 mg/dia durante até dois anos não causaram efeitos adversos diferentes dos observados com a dose de 1 mg/dia.

Caso ocorra superdose recomendam-se medidas gerais de monitorização frequente dos sinais vitais e observação estrita do paciente.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.2214.0074

Resp. Téc.: Marcia da Costa Pereira

CRF-SP : nº 32.700

Importado por:

ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.

Rodovia Vereador Abel Fabricio Dias,, 3400

Pindamonhangaba - SP

C.N.P.J. 55.980.684/0001-27

Indústria Brasileira

*embalagem secundária

Fabricado por:

Tolmar, Inc.

701 Centre Avenue

Fort Collins, CO 80526

Estados Unidos

SAC: 0800-166575

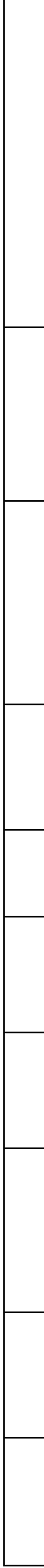
Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (20/10/2014)

BU_01_PS – xxxxxxxx-x



Histórico de Alteração da Bula²⁰

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|--|--|------------------|---------|-------------------|--|--------------------------------|---|
| Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Ítems de bula ²¹ | Versões (VP/VPS) ²² | Apresentações relacionadas ²³ |
| 08/08/2013 | 0653375/13-2 | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | 08/08/2013 | SUBMISSAO INICIAL | VP/VPS: 349057.00 | 7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC 22,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC 45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC |
| 20/10/2014 | | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | 20/10/2014 | <u>BULA PACIENTE</u> 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? <u>BULA PROFISSIONAL</u> 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações adversas | VP/VPS: 349075.00 | 7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC 22,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC 45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC |



²¹ Informar quais itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09:

- ²² Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

23 Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.



**Eligard[®]
acetato de leuprorrelina**

Pó liófilo para suspensão injetável

22,5 mg

ELIGARD®
acetato de leuprorrelina

APRESENTAÇÕES

Pó liófilo para suspensão injetável 7,5 mg: cartucho contendo duas seringas (Seringa “B” contém pó liófilo de acetato de leuprorrelina e Seringa “A” contém (diluyente) sistema polimérico ATRIGEL®), agulha e sachês dessecantes para controle de umidade do produto.

Pó liófilo para suspensão injetável 22,5 mg: cartucho contendo duas seringas (Seringa “B” contém pó liófilo de acetato de leuprorrelina e Seringa “A” contém (diluyente) sistema polimérico ATRIGEL®), agulha e sachês dessecantes para controle de umidade do produto.

Pó liófilo para suspensão injetável 45,0 mg: cartucho contendo duas seringas (Seringa “B” contém pó liófilo de acetato de leuprorrelina e Seringa “A” contém (diluyente) sistema polimérico ATRIGEL®), agulha e sachês dessecantes para controle de umidade do produto.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Eligard 7,5 mg

Cada seringa “B” contém 7,5 mg* de acetato de leuprorrelina (equivalente a 7 mg de leuprorrelina base).

Cada seringa “A” contém diluyente (sistema polimérico) ATRIGEL® com N-metil-2-pirrolidona e Poli (DL lactídeo-co-glicolídeo).

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

Eligard 22,5 mg

Cada seringa “B” contém 22,5 mg* de acetato de leuprorrelina (equivalente a 21 mg de leuprorrelina base).

Cada seringa “A” contém diluyente (sistema polimérico) ATRIGEL® com N-metil-2-pirrolidona e Poli (DL lactídeo-co-glicolídeo).

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

Eligard 45,0 mg

Cada seringa “B” contém 45 mg* de acetato de leuprorrelina (equivalente a 41,7 mg de leuprorrelina base).

Cada seringa “A” contém diluyente (sistema polimérico) ATRIGEL® com N-metil-2-pirrolidona e Poli (DL lactídeo-co-glicolídeo).

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ELIGARD® é indicado para o tratamento paliativo do câncer de próstata avançado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

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

Tabela 1. Resumo dos Estudos Clínicos de ELIGARD®

| | | 7,5 mg | 22,5 mg | 45 mg |
|---|-----------|--------------------------------|--|--|
| Número do estudo | | AGL9904 | AGL9909 | AGL0205 |
| Número Total de pacientes | | 120 (117 concluíram) | 117 ² (111 concluíram) | 111 (103 concluíram ⁴) |
| Estágios de Jewett | Estágio A | - | 2 | 5 |
| | Estágio B | - | 19 | 43 |
| | Estágio C | 89 | 60 | 19 |
| | Estágio D | 31 | 36 | 44 |
| Tratamento | | 6 injeções mensais | 1 injeção (4 pacientes) 2 injeções, uma a cada três meses (113 pacientes) | 1 injeção (5 pacientes) 2 injeções, uma a cada seis meses (106 pacientes) |
| Duração da terapia | | 6 meses | 6 meses | 12 meses |
| Concentração média de testosterona (ng/dL) | Basal | 361,3 | 367,1 | 367,7 |
| | Dia 2 | 574,6 (Dia 3) | 588,0 | 588,6 |
| | Dia 14 | Abaixo do Valor Basal (Dia 10) | Abaixo do Valor Basal | Abaixo do Valor Basal |
| | Dia 28 | 21,8 | 27,7 (Dia 21) | 16,7 |
| | Conclusão | 6,1 | 10,1 | 12,6 |
| Número de pacientes abaixo do limite de castração (≤ 50 ng/dL) | Dia 28 | 112 de 119 (94,1%) | 115 de 116 (99%) | 108 de 109 (99,1%) |
| | Dia 35 | - | 116 (100%) | - |
| | Dia 42 | 119 (100%) | - | - |
| | Conclusão | 117 ¹ (100%) | 111 (100%) | 102 (99%) |
| | | | | |
| <ol style="list-style-type: none"> Dois pacientes se retiraram por motivos não relacionados ao medicamento. Um paciente recebeu menos que uma dose completa no Basal, nunca apresentou supressão, foi retirado no Dia 73 e recebeu um tratamento alternativo. Todos os pacientes não avaliáveis que atingiram nível de castração no Dia 28 mantiveram o nível de castração em cada momento até e inclusive o momento de retirada. Dois pacientes foram retirados antes da coleta de sangue do Mês 1. Um paciente não atingiu nível de castração e foi retirado no Dia 85. Todos os 5 pacientes não avaliáveis que atingiram nível de castração no Dia 28 mantiveram o nível de castração em cada momento até e inclusive o momento de retirada. | | | | |

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

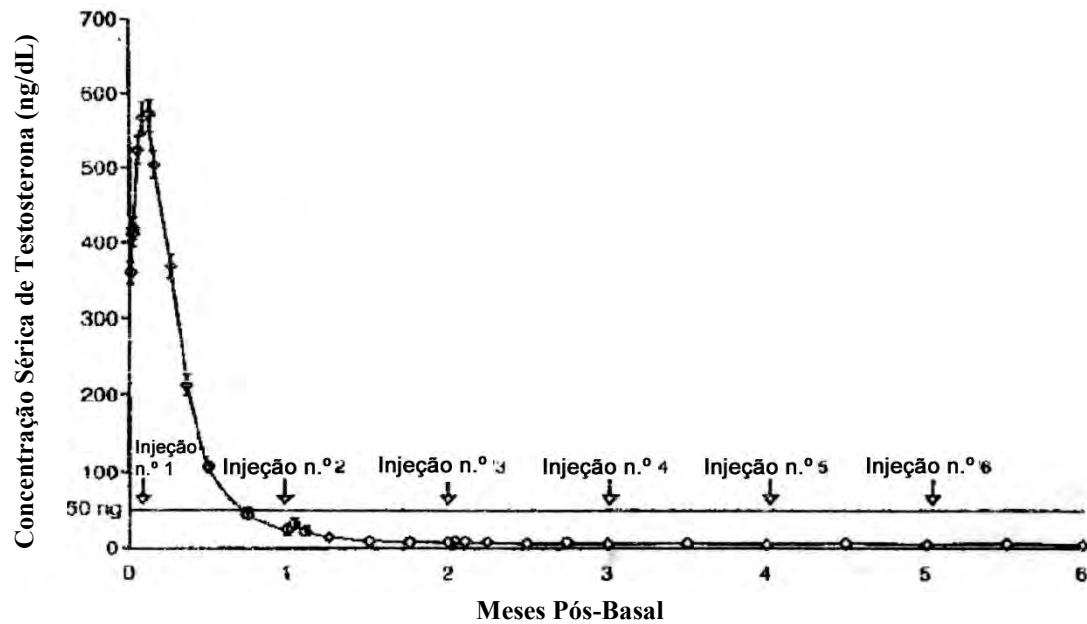


Figura 2. ELIGARD® 22,5 mg - Concentrações séricas médias de testosterona (n = 111).

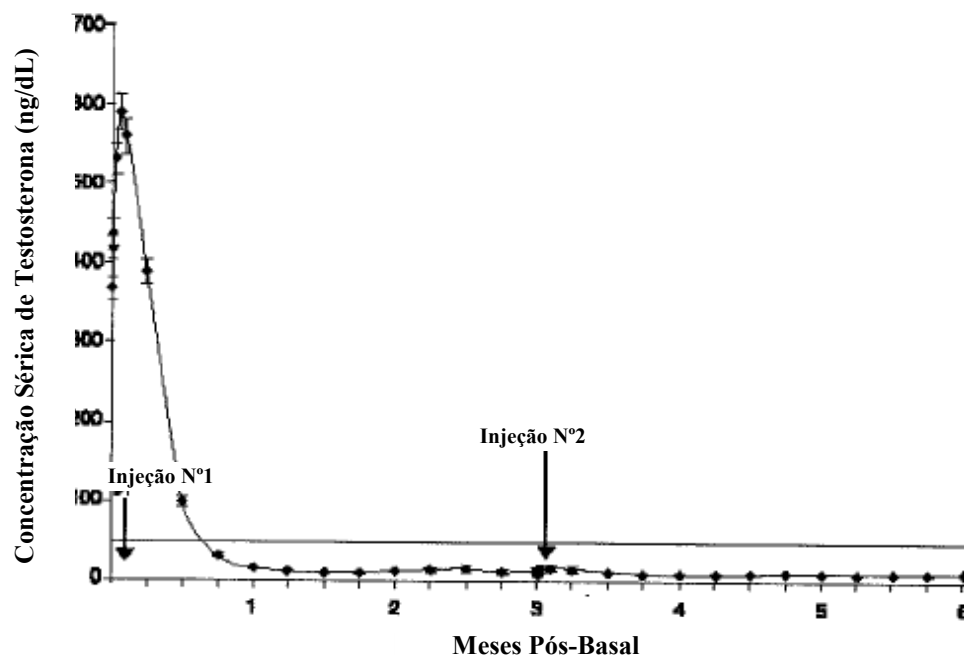
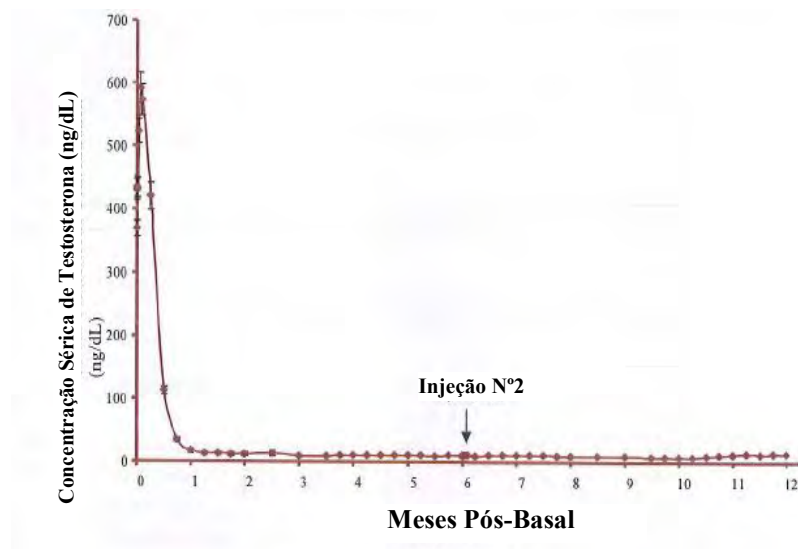


Figura 3. ELIGARD® 45 mg - Concentrações séricas médias de testosterona (n=103)



O PSA sérico diminuiu em todos os pacientes em todos os estudos cujos valores Basais estavam elevados acima do limite normal. Consulte a Tabela 1 para um resumo da eficácia de ELIGARD® na redução dos valores séricos de PSA.

Tabela 2. Efeito de ELIGARD® sobre os Valores Séricos de PSA dos Pacientes

| ELIGARD® | 7,5 mg | 22,5 mg | 45 mg |
|---|--------|---------|-------|
| Redução Média de PSA na Conclusão do Estudo | 94% | 98% | 97% * |
| Pacientes com PSA Normal na Conclusão do Estudo * | 94% | 91% | 95% |

*Entre os pacientes que apresentavam níveis elevados no Basal

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

Tabela 3. Desfechos Secundários de Eficácia

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

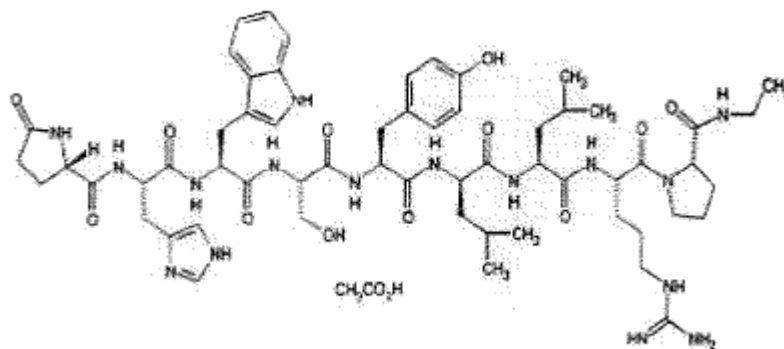
1. *Status* da OMS = 0 classificado como “totalmente ativo.”
2. *Status* da OMS = 1 classificado como “restrição de atividades extenuantes, mas de ambulatorio e capaz de realizar um trabalho de natureza leve ou sedentária.”
3. *Status* da OMS = 2 classificado como “deambulatorio, mas incapaz de realizar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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

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

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



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

Farmacologia Clínica

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

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

Propriedades Farmacodinâmicas

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

O tratamento mensal contínuo com ELIGARD® 7,5 mg manteve a supressão de testosterona similar à da castração durante todo o estudo. Não houve irrupções das concentrações de testosterona acima do limiar de castração (> 50 ng/dL) em nenhum momento durante o estudo após ter atingido a supressão semelhante à castração (Figura 4).

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

Um paciente no Dia 1 e outro no Dia 29 foram retirados do estudo com ELIGARD® 45 mg. Dos 109 pacientes remanescentes no estudo, 108 (99,1%) tinham níveis séricos de testosterona abaixo do limite de castração no Mês 1 (Dia 28). Um paciente não atingiu supressão semelhante à castração e foi retirado do estudo no Dia 85. Quando a supressão de testosterona foi atingida, um paciente (<1%) demonstrou irrupção (concentrações > 50 ng/dL depois de atingir níveis semelhantes ao de castração) (Figura 6).

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

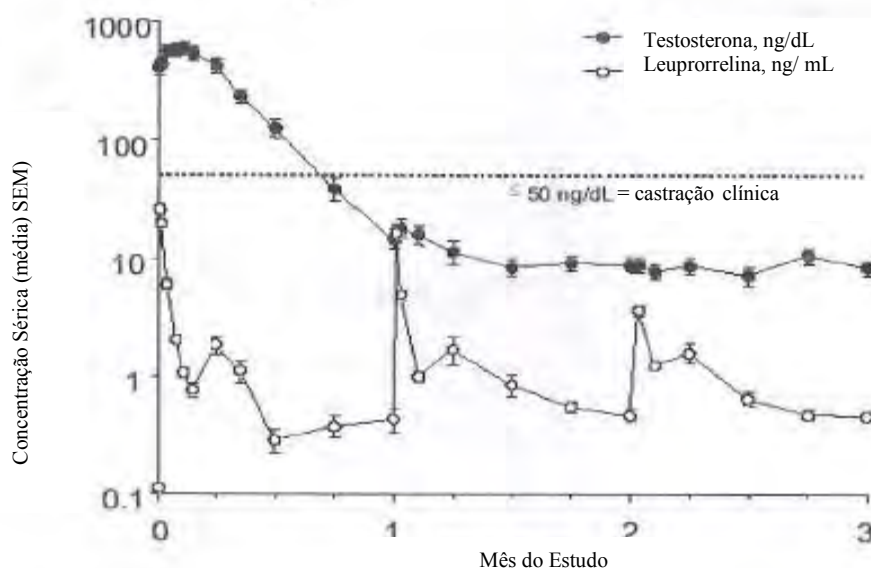
Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

ELIGARD® 7,5 mg

A farmacocinética/farmacodinâmica observada durante três injeções uma vez ao mês em 20 pacientes com câncer de próstata avançado é mostrada na Figura 4. A concentração sérica média de leuprorrelina após a injeção inicial se elevou até 25,3 ng/mL (C_{max}) em aproximadamente 5 horas após a injeção. Após o aumento inicial depois de cada injeção, as concentrações séricas permaneceram relativamente constantes (0,28 – 2,00 ng/mL).

Figura 4. Resposta Farmacocinética/Farmacodinâmica (N=20) a ELIGARD® 7,5 mg – Pacientes que Receberam Doses Inicialmente e nos Meses 1 e 2

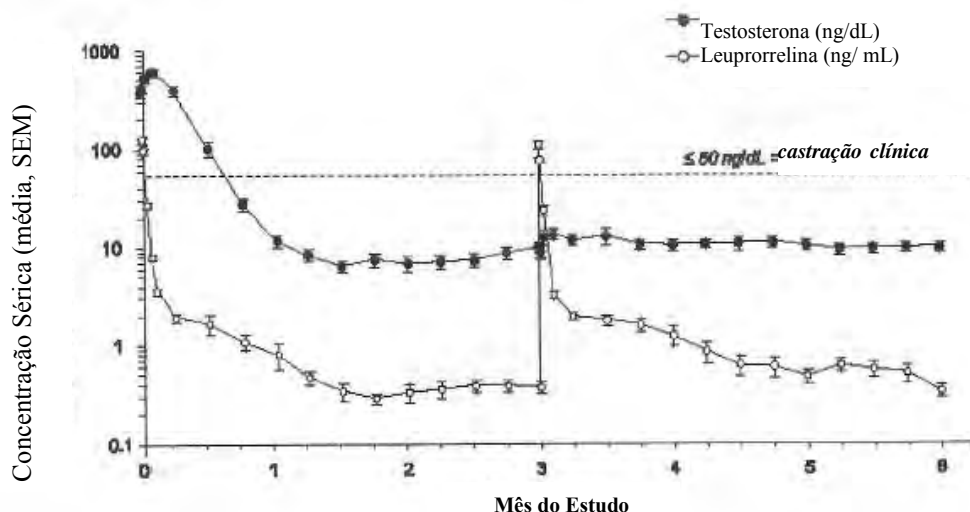


Um número reduzido de momentos de amostragem resultou na redução aparente dos valores de C_{max} com a segunda e terceira doses de ELIGARD® 7,5 mg (Figura 4).

ELIGARD® 22,5 mg

A farmacocinética/farmacodinâmica observada durante duas injeções a cada três meses (ELIGARD® 22,5 mg) em 22 pacientes com câncer de próstata avançado é mostrada na Figura 5. As concentrações séricas médias de leuprorrelina se elevaram até 127 ng/mL e 107 ng/mL em aproximadamente 5 horas após a injeção inicial e a segunda injeção, respectivamente. Após o aumento inicial depois de cada injeção, as concentrações séricas permaneceram relativamente constantes (0,2 – 2,00 ng/mL).

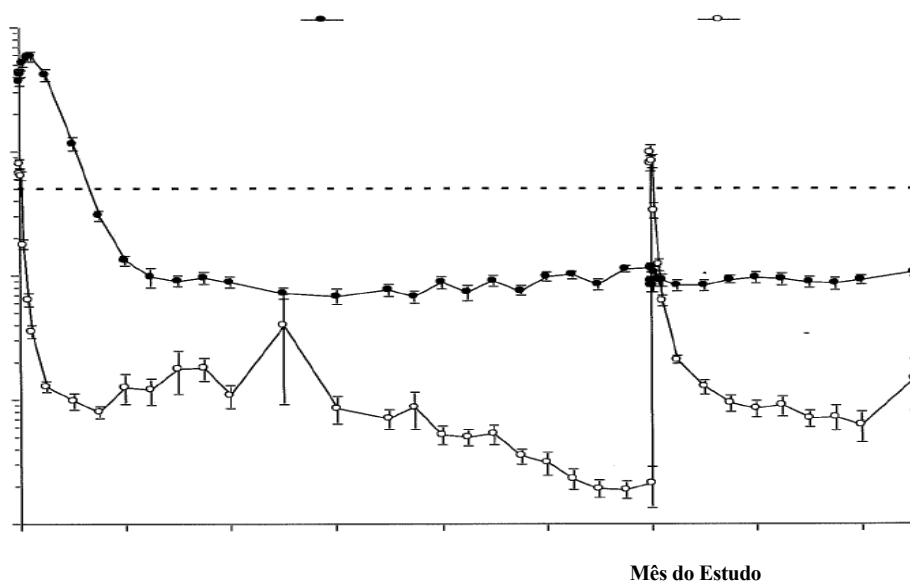
Figura 5. Resposta Farmacocinética/Farmacodinâmica (N=22) a ELIGARD® 22,5 mg – Pacientes que Receberam Doses Inicialmente e no Mês 3



ELIGARD® 45 mg

A farmacocinética/farmacodinâmica observada durante injeções administradas inicialmente e em seis meses (ELIGARD® 45 mg) em 27 pacientes com câncer de próstata avançado é mostrada na Figura 5.0. As concentrações séricas médias de leuprorrelina se elevaram até 82 ng/mL e 102 ng/mL (C_{max}) em aproximadamente 4,5 horas após a injeção inicial e a segunda injeção, respectivamente. Após o aumento inicial depois de cada injeção, as concentrações séricas médias permaneceram relativamente constantes (0,20 – 2,0 ng/mL).

Figura 5.0. Resposta Farmacocinética/Farmacodinâmica (N=27) a ELIGARD® 45 mg – Pacientes que Receberam Doses Inicialmente e no Mês 6



Distribuição: o volume de distribuição médio em estado de equilíbrio da leuprorrelina após a administração intravenosa em bolus em voluntários saudáveis do sexo masculino foi de 27 L. A ligação *in vitro* às proteínas plasmáticas variou de 43% a 49%.

Metabolismo: em voluntários saudáveis do sexo masculino, 1 mg de leuprorrelina (em bolus) administrado por via intravenosa resultou na depuração sistêmica média de 8,34 L/h, com meia-vida de eliminação terminal de aproximadamente 3 horas, com base em um modelo de dois compartimentos. O estudo de metabolismo do fármaco não foi realizado com ELIGARD®. Após a administração com diferentes formulações à base de acetato de leuprorrelina, o principal metabólito do acetato de leuprorrelina é um metabólito pentapeptídeo (M-1).

Excreção: não foi realizado estudo de excreção do medicamento ELIGARD®.

Insuficiência hepática e renal: a farmacocinética de ELIGARD® em pacientes que apresentavam comprometimento hepático e renal não foi determinada.

Populações Especiais

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

Pediátrica: a segurança e a eficácia de ELIGARD® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Raça. Nos pacientes estudados, as concentrações séricas médias de leuprorrelina foram semelhantes, independentemente da raça. Consultar a Tabela 4 para obter a distribuição dos pacientes do estudo por raça.

Tabela 4. Caracterização de Raça dos Pacientes do Estudo

| Raça | ELIGARD® 7,5 mg | ELIGARD® 22,5 mg | ELIGARD® 45 mg |
|-----------|-----------------|------------------|----------------|
| Branca | 26 | 19 | 17 |
| Negra | - | 4 | 7 |
| Hispanico | 2 | 2 | 3 |

4. CONTRAINDICAÇÕES

ELIGARD® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a LH-RH, análogos agonistas de LH-RH ou a qualquer um dos componentes de ELIGARD®. Reações anafiláticas ao LH-RH ou análogos agonistas de LH-RH sintéticos foram relatadas na literatura.

ELIGARD® é contraindicado em mulheres e em pacientes pediátricos, não sendo estudado nessas populações.

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

Categoria de risco na gravidez: X

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

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes pediátricos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

Exames laboratoriais: a resposta ao ELIGARD® deverá ser monitorizada por meio da avaliação periódica das concentrações séricas de testosterona e antígeno prostático específico (PSA).

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

Os níveis de testosterona semelhantes ao de castração foram mantidos durante o tratamento com ELIGARD® 7,5 mg. Não ocorreram aumentos acima do nível de castração em nenhum paciente.

Os níveis de castração foram geralmente mantidos durante o tratamento com ELIGARD® 22,5 mg.

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

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

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

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

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

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: X

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

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

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

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

ELIGARD® não é indicado para uso em mulheres. Não se sabe se este medicamento é excretado no leite materno. Como muitos medicamentos são excretados no leite materno e devido ao potencial de reações adversas sérias em lactentes a partir de Eligard, deve-se tomar uma decisão em relação a descontinuar a amamentação ou descontinuar o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento à mãe.

Populações especiais

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia de ELIGARD® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso Geriátrico

A maioria dos pacientes (aproximadamente 70%) avaliados nos estudos clínicos tinham 70 anos de idade ou mais.

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade

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

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa farmacocinética com ELIGARD®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ELIGARD® deve ser conservado sob refrigeração (2° a 8°C), protegido da luz.

ELIGARD® 7,5 mg tem validade de 24 meses.

ELIGARD® 22,5 mg tem validade de 24 meses.

ELIGARD® 45 mg tem validade de 24 meses.

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

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

Após preparo, o produto deverá ser administrado no período de 30 minutos. Depois deste período, a suspensão não utilizada deverá ser descartada.

Características físicas e organolépticas

Após preparo a suspensão apresentará uma coloração amarela clara a amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

ELIGARD® deve ser administrado por via subcutânea na parede abdominal, onde forma um depósito sólido e proporciona liberação contínua de acetato de leuprorrelina ao longo de um período de tratamento de um, três ou seis meses (Tabela 5). O conteúdo da seringa é de dose única. A injeção administra a dose de acetato de leuprorrelina incorporado em uma formulação de polímero

Tabela 5. Posologia Recomendada de ELIGARD®

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

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

Uso em idosos:

Até o dado momento, não há necessidade de ajuste de dosagem em pacientes idosos.

Modo de usar

Assim como os demais medicamentos administrados por injeção subcutânea, o local de injeção deverá ser alterado periodicamente. A localização específica da injeção escolhida deve ser uma área com tecido mole ou subcutâneo flácido suficiente. Nos estudos clínicos, a injeção foi administrada na área abdominal superior ou média. Evitar áreas com tecido subcutâneo fibroso ou musculoso ou localizações que poderiam estar sujeitas a atrito ou compressão (ou seja, com um cinto ou cinta elástica).

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

ELIGARD® possui 2 blisters: um identificado como diluente contendo a seringa A estéril preenchida com o diluente (sistema polimérico) ATRIGEL®, um êmbolo branco longo reposicionável e sachê dessecante; o outro identificado como ELIGARD® contendo a seringa B estéril preenchida com pó liófilo de acetato de leuprorrelina, agulha estéril descartável para aplicação e sachê dessecante (figura 6).

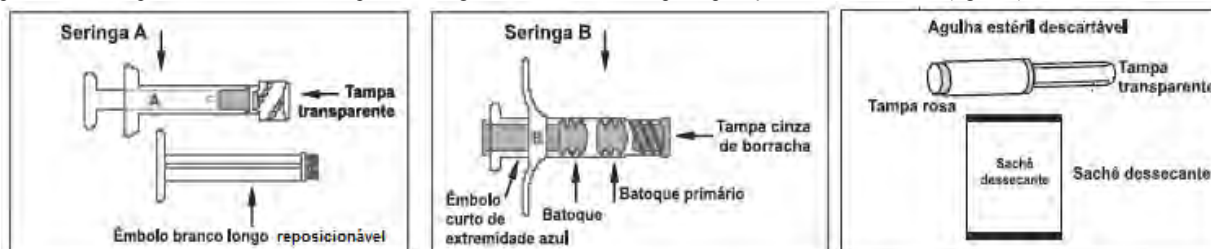


Figura 6: imagens das seringas de ELIGARD®

Seguir as instruções fornecidas para garantir a preparação adequada de ELIGARD® antes da administração:

1. Em um local limpo, abrir todas as embalagens e retirar seu conteúdo. Descartar o sachê dessecante.
2. Puxe o êmbolo curto de extremidade azul da Seringa B. Este êmbolo curto deverá sair junto com o batoque cinza e o conjunto será descartado (Figura 7). Introduzir suavemente o êmbolo branco longo reposicionável no batoque primário da Seringa B, girando-o no local (Figura 8).

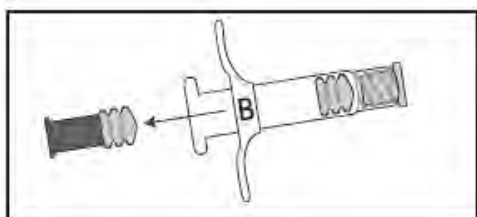


Figura 7

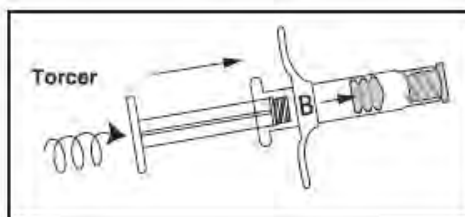


Figura 8

3. Desrosquear a tampa transparente da Seringa A (Figura 9). Remover a tampa cinza de borracha da Seringa B (Figura 10).

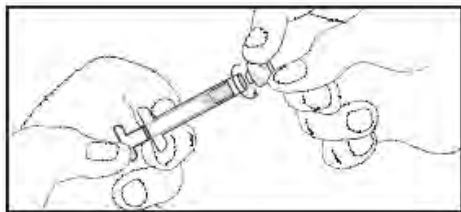


Figura 9

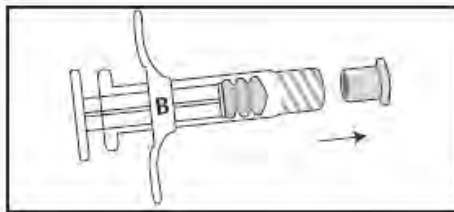


Figura 10

4. Conectar as duas seringas, girando-as até que estejam firmemente conectadas (Figura 11).

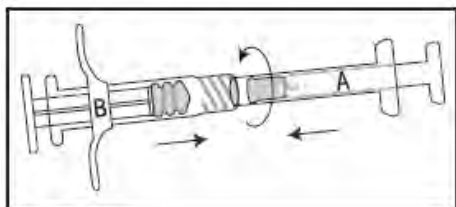


Figura 11

5. Misturar totalmente o produto, empurrando o conteúdo das seringas para frente e para trás entre as seringas (durante aproximadamente 45 segundos) para obter uma suspensão uniforme (Figura 12). Depois de misturada de modo uniforme, a suspensão apresentará uma coloração de amarela clara a amarela.

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

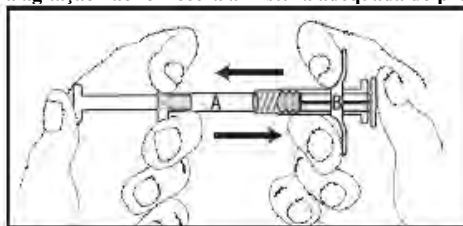
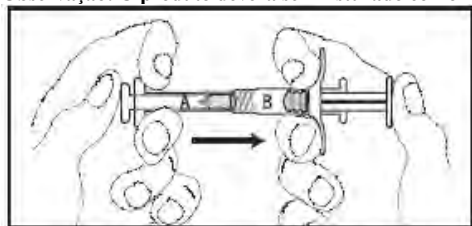
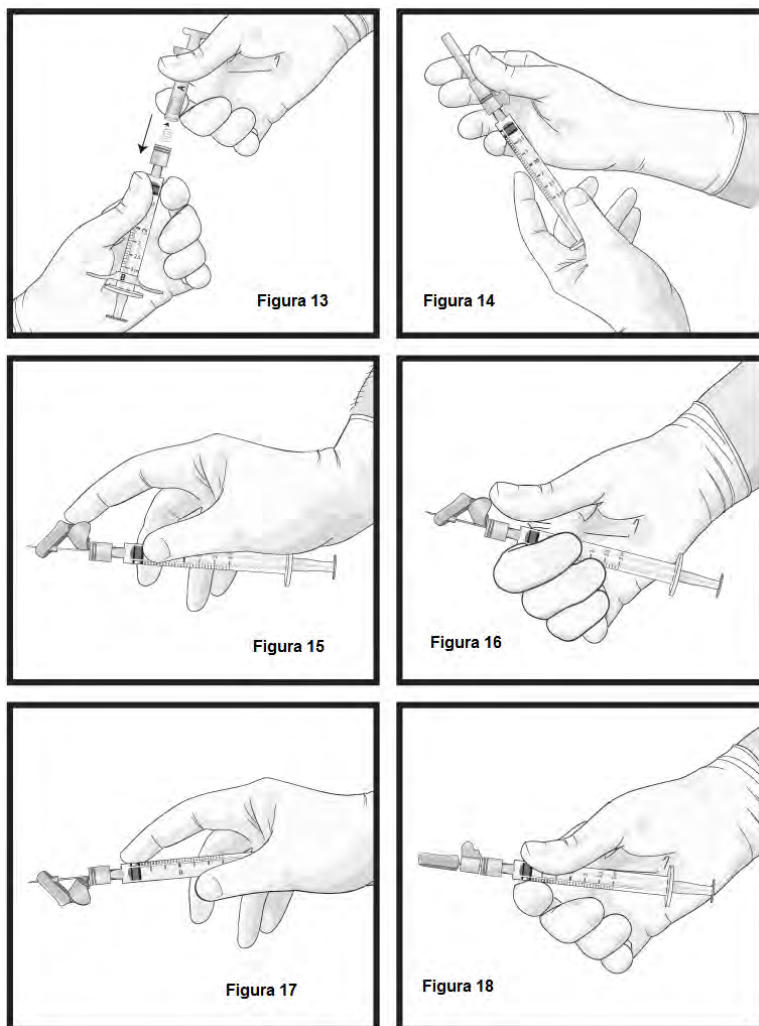


Figura 12

6. Segure as seringas em posição vertical, com a Seringa B para baixo. As seringas deverão permanecer acopladas firmemente. Retirar todo o conteúdo do produto misturado para a Seringa B (seringa curta e larga) pressionando o êmbolo da Seringa A e soltando levemente o êmbolo da Seringa B. Continuar pressionando para baixo o êmbolo da Seringa A no momento que a mesma for desconectada (Figura 13).

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

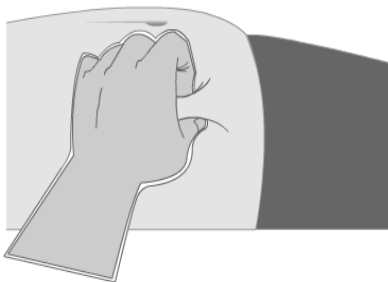


7. Mantenha a Seringa B em posição vertical. Conecte a agulha à extremidade da Seringa B (Figura 14) empurrando e girando o cartucho da agulha até que esteja firmemente acoplado. Não encaixe a agulha na seringa antes de remover a tampa rosa. Remova o capuz protetor da agulha antes da administração (Figura 14). Após a administração, não tente desconectar a agulha, trave o dispositivo de segurança: com o dedo indicador (figura 15), com o dedo polegar (figura 16), ou em uma superfície plana (figura 17). Observe a posição travada por um “click” audível e tátil. A posição travada irá cobrir completamente a agulha (Figura 18), descarte todos os componentes de modo seguro em local adequado para materiais biológicos.

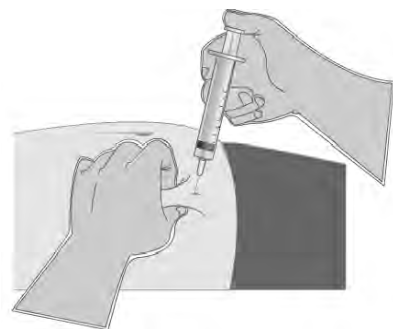
Procedimento de Administração

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

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



3. Utilizando o polegar e o dedo indicador da sua mão não dominante, aperte a área da pele ao redor do local da injeção



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

5. Injetar o medicamento usando uma pressão lenta e constante. Pressione o êmbolo até a seringa ser esvaziada.
6. Retirar rapidamente a agulha no mesmo ângulo utilizado para a inserção.
7. Descartar todos os componentes de modo seguro em um recipiente apropriado para materiais biológicos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de todas as formulações de ELIGARD® foi avaliada em estudos clínicos envolvendo pacientes com câncer de próstata avançado.

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

A segurança de ELIGARD® 7,5 mg foi avaliada em oito homens castrados cirurgicamente e em pacientes que apresentavam câncer de próstata avançado (Tabela 7).

Durante os estudos clínicos, os locais da injeção foram rigorosamente monitorados. Consulte a Tabela 6 para obter um resumo dos eventos relatados no local da injeção.

Tabela 6. Eventos Adversos Relatados no Local da Injeção

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

| | pacientes) | pacientes) | |
|-----------|--|--|--|
| Prurido | 1,4% das injeções (9,2% dos pacientes) | 0,4% das injeções (0,9% dos pacientes) | |
| Induração | 0,4% das injeções (2,5% dos pacientes) | | |
| Ulceração | 0,1% das injeções (> 0,8% dos pacientes) | | |

1. Eritema foi relatado depois de 2 injeções de ELIGARD® 22,5 mg. Um relato caracterizou o eritema como leve e ele se resolveu dentro de 7 dias. O outro relato caracterizou o eritema como moderado e ele se resolveu dentro de 15 dias. Nenhum paciente apresentou eritema em múltiplas injeções.
2. Dor transitória foi relatada como de intensidade leve em nove de dez (90%) eventos e de intensidade moderada em um de dez (10%) eventos depois da injeção de ELIGARD® 45 mg.
3. Equimose leve foi relatada depois de 5 (2,3%) injeções do estudo e equimose moderada foi relatada depois de 2 (<1%) injeções do estudo de ELIGARD® 45 mg.

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

Os seguintes eventos adversos sistêmicos possível ou provavelmente relacionados ocorreram durante os estudos clínicos com ELIGARD® e foram relatados em $\geq 2\%$ dos pacientes (Tabela 7).

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

Tabela 7. Resumo de Eventos Adversos Sistêmicos Possível ou Provavelmente Relacionados Relatados por $\geq 2\%$ dos Pacientes tratados com ELIGARD®

| | | 7,5 mg | 7,5 mg | 22,5 mg | 45 mg |
|---------------------|--------------------------------|-------------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Número do Estudo | | AGL9904 | AGL9802 | AGL9909 | AGL0205 |
| Número de pacientes | | 120 | 8 | 117 | 111 |
| Tratamento | | 1 injeção por mês até 6 meses | 1 injeção (pacientes castrados cirurgicamente) | 1 injeção a cada 3 meses até 6 meses | 1 injeção a cada 6 meses até 12 meses |
| Sistema Corporal | Evento Adverso | Número (Porcentagem) | | | |
| Corpo como um Todo | Mal-estar | 21 | | 7 | 13 |
| | Fadiga | (17,5%) | | (6,0%) | (11,7%) |
| | Fraqueza | | | | 4 (3,6%) |
| Sistema Nervoso | Tontura | 4 (3,3%) | | | |
| Vascular | Fogachos/ sudorese | 68 (56,7%)* | 2 (25,0%)* | 66 (56,4%)* | 64 (57,7%)* |
| Renal/ Urinário | Aumento da frequência urinária | | | 3 (2,6%) | |
| | Noctúria | | | | |
| Gastrointestinal | Náusea | | | 4 (3,4%) | |
| | Gastroenterite/ Colite | 3 (2,5%) | | | |
| Pele e anexos | Prurido | | | 3 (2,6%) | |
| | Pele viscosa | | | | |
| | Sudorese noturna | | | | 3 (2,7%)* |
| | Alopecia | | | | |
| Musculoesquelético | Artralgia | | | 4 (3,4%) | |
| | Mialgia | | | | 5 (4,5%) |
| | Dor nos membros | | | | 3 (2,7%) |
| Reprodutivo | Atrofia testicular | 6 (5,0%) | | | 8 (7,2%)* |

| | | | | | |
|--------------|-------------------|--|--|--|-----------|
| | Ginecomastia | | | | 4 (3,6%)* |
| | Dor testicular | | | | |
| Psiquiátrico | Redução da libido | | | | |

*Consequências farmacológicas esperadas da supressão de testosterona.

Além disso, os seguintes eventos adversos sistêmicos possível ou provavelmente relacionados foram relatados por <2% dos pacientes tratados com ELIGARD® nestes estudos clínicos.

| Sistema Corporal | Evento Adverso |
|-------------------------|--|
| Geral | Sudorese, insônia, síncope, calafrios, fraqueza, letargia |
| Sistema Nervoso | Distúrbio de odor e paladar, depressão, vertigem |
| Vascular | Hipertensão, hipotensão |
| Renal/ Urinário | Dificuldades de micção, dor ao urinar, micção escassa, espasmo vesical, sangue na urina, retenção urinária, urgência urinária, incontinência, noctúria, noctúria agravada |
| Gastrointestinal | Flatulência, constipação, dispepsia |
| Pele e anexos | Alopecia, pele viscosa, sudorese noturna*, sudorese elevada* |
| Musculoesquelético | Tremores, dor nas costas, dor nas articulações, atrofia muscular, dor nos membros |
| Reprodutivo/Urogenital: | Sensibilidade/dor testicular, impotência*, redução da libido*, ginecomastia*, sensibilidade/incômodo no tórax*, atrofia testicular*, disfunção erétil, distúrbio peniano*, tamanho reduzido do pênis |
| Hematológico | Contagem reduzida de glóbulos vermelhos, hematócritos e hemoglobina |
| Metabólico | Ganho de peso |

* Consequências farmacológicas esperadas da supressão da testosterona.

Nas populações estudadas de pacientes com ELIGARD® 7,5 mg, no total foram relatados 86 eventos adversos de fogachos/sudorese em 70 pacientes. Destes, 71 eventos (83%) foram leves; 14 (16%) foram moderados; 1 (1%) foi grave.

Na população de pacientes estudada com ELIGARD® 22,5 mg, no total foram relatados 84 eventos adversos de fogachos/sudorese em 66 pacientes. Destes, 73 eventos (87%) foram leves; 11 (13%) foram moderados; nenhum foi grave.

Na população de pacientes estudada com ELIGARD® 45 mg, no total foram relatados 89 eventos adversos de fogachos em 64 pacientes. Destes, 62 eventos (70%) foram leves, 27 (30%) foram moderados; nenhum foi grave.

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

Eligard 7,5 mg e 22,5 mg

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Eligard 45 mg

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos que utilizaram acetato de leuprorrelina subcutâneo diário em pacientes que apresentavam câncer de próstata, doses de até 20 mg/dia durante até dois anos não causaram efeitos adversos diferentes dos observados com a dose de 1 mg/dia.

Caso ocorra superdose recomendam-se medidas gerais de monitorização frequente dos sinais vitais e observação estrita do paciente.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.2214.0074

Resp. Téc.: Marcia da Costa Pereira

CRF-SP : nº 32.700

Importado por:

ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.

Rodovia Vereador Abel Fabricio Dias,, 3400

Pindamonhangaba - SP

C.N.P.J. 55.980.684/0001-27

Indústria Brasileira

*embalagem secundária

Fabricado por:

Tolmar, Inc.

701 Centre Avenue

Fort Collins, CO 80526

Estados Unidos

SAC: 0800-166575

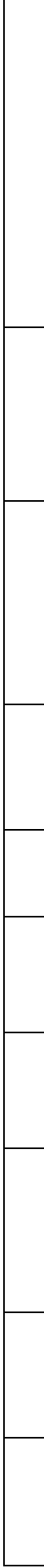
Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (20/10/2014)

BU_01_PS – xxxxxxxx-x



Histórico de Alteração da Bula²⁰

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|--|--|------------------|---------|-------------------|--|--------------------------------|---|
| Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula ²¹ | Versões (VP/VPS) ²² | Apresentações relacionadas ²³ |
| 08/08/2013 | 0653375/13-2 | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | 08/08/2013 | SUBMISSAO INICIAL | VP/VPS: 349057.00 | 7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC 22,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC 45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC |
| 20/10/2014 | | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | 20/10/2014 | <u>BULA PACIENTE</u> 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? <u>BULA PROFISSIONAL</u> 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações adversas | VP/VPS: 349075.00 | 7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC 22,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC 45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC |



²¹ Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09:

- ²² Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

23 Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.



**Eligard[®]
acetato de leuprorrelina**

Pó liófilo para suspensão injetável

45 mg

ELIGARD®
acetato de leuprorrelina

APRESENTAÇÕES

Pó liófilo para suspensão injetável 7,5 mg: cartucho contendo duas seringas (Seringa “B” contém pó liófilo de acetato de leuprorrelina e Seringa “A” contém (diluyente) sistema polimérico ATRIGEL®), agulha e sachês dessecantes para controle de umidade do produto.

Pó liófilo para suspensão injetável 22,5 mg: cartucho contendo duas seringas (Seringa “B” contém pó liófilo de acetato de leuprorrelina e Seringa “A” contém (diluyente) sistema polimérico ATRIGEL®), agulha e sachês dessecantes para controle de umidade do produto.

Pó liófilo para suspensão injetável 45,0 mg: cartucho contendo duas seringas (Seringa “B” contém pó liófilo de acetato de leuprorrelina e Seringa “A” contém (diluyente) sistema polimérico ATRIGEL®), agulha e sachês dessecantes para controle de umidade do produto.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Eligard 7,5 mg

Cada seringa “B” contém 7,5 mg* de acetato de leuprorrelina (equivalente a 7 mg de leuprorrelina base).

Cada seringa “A” contém diluyente (sistema polimérico) ATRIGEL® com N-metil-2-pirrolidona e Poli (DL lactídeo-co-glicolídeo).

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

Eligard 22,5 mg

Cada seringa “B” contém 22,5 mg* de acetato de leuprorrelina (equivalente a 21 mg de leuprorrelina base).

Cada seringa “A” contém diluyente (sistema polimérico) ATRIGEL® com N-metil-2-pirrolidona e Poli (DL lactídeo-co-glicolídeo).

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

Eligard 45,0 mg

Cada seringa “B” contém 45 mg* de acetato de leuprorrelina (equivalente a 41,7 mg de leuprorrelina base).

Cada seringa “A” contém diluyente (sistema polimérico) ATRIGEL® com N-metil-2-pirrolidona e Poli (DL lactídeo-co-glicolídeo).

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ELIGARD® é indicado para o tratamento paliativo do câncer de próstata avançado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

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

Tabela 1. Resumo dos Estudos Clínicos de ELIGARD®

| | | 7,5 mg | 22,5 mg | 45 mg |
|---|-----------|--------------------------------|---|---|
| Número do estudo | | AGL9904 | AGL9909 | AGL0205 |
| Número Total de pacientes | | 120 (117 concluíram) | 117 ² (111 concluíram) | 111 (103 concluíram ⁴) |
| Estágios de Jewett | Estágio A | - | 2 | 5 |
| | Estágio B | - | 19 | 43 |
| | Estágio C | 89 | 60 | 19 |
| | Estágio D | 31 | 36 | 44 |
| Tratamento | | 6 injeções mensais | 1 injeção (4 pacientes) | 1 injeção (5 pacientes) |
| | | | 2 injeções, uma a cada três meses (113 pacientes) | 2 injeções, uma a cada seis meses (106 pacientes) |
| Duração da terapia | | 6 meses | 6 meses | 12 meses |
| Concentração média de testosterona (ng/dL) | Basal | 361,3 | 367,1 | 367,7 |
| | Dia 2 | 574,6 (Dia 3) | 588,0 | 588,6 |
| | Dia 14 | Abaixo do Valor Basal (Dia 10) | Abaixo do Valor Basal | Abaixo do Valor Basal |
| | Dia 28 | 21,8 | 27,7 (Dia 21) | 16,7 |
| | Conclusão | 6,1 | 10,1 | 12,6 |
| Número de pacientes abaixo do limite de castração (≤ 50 ng/dL) | Dia 28 | 112 de 119 (94,1%) | 115 de 116 (99%) | 108 de 109 (99,1%) |
| | Dia 35 | - | 116 (100%) | - |
| | Dia 42 | 119 (100%) | - | - |
| | Conclusão | 117 ¹ (100%) | 111 (100%) | 102 (99%) |
| | | | | |
| <ol style="list-style-type: none"> Dois pacientes se retiraram por motivos não relacionados ao medicamento. Um paciente recebeu menos que uma dose completa no Basal, nunca apresentou supressão, foi retirado no Dia 73 e recebeu um tratamento alternativo. Todos os pacientes não avaliáveis que atingiram nível de castração no Dia 28 mantiveram o nível de castração em cada momento até e inclusive o momento de retirada. Dois pacientes foram retirados antes da coleta de sangue do Mês 1. Um paciente não atingiu nível de castração e foi retirado no Dia 85. Todos os 5 pacientes não avaliáveis que atingiram nível de castração no Dia 28 mantiveram o nível de castração em cada momento até e inclusive o momento de retirada. | | | | |

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

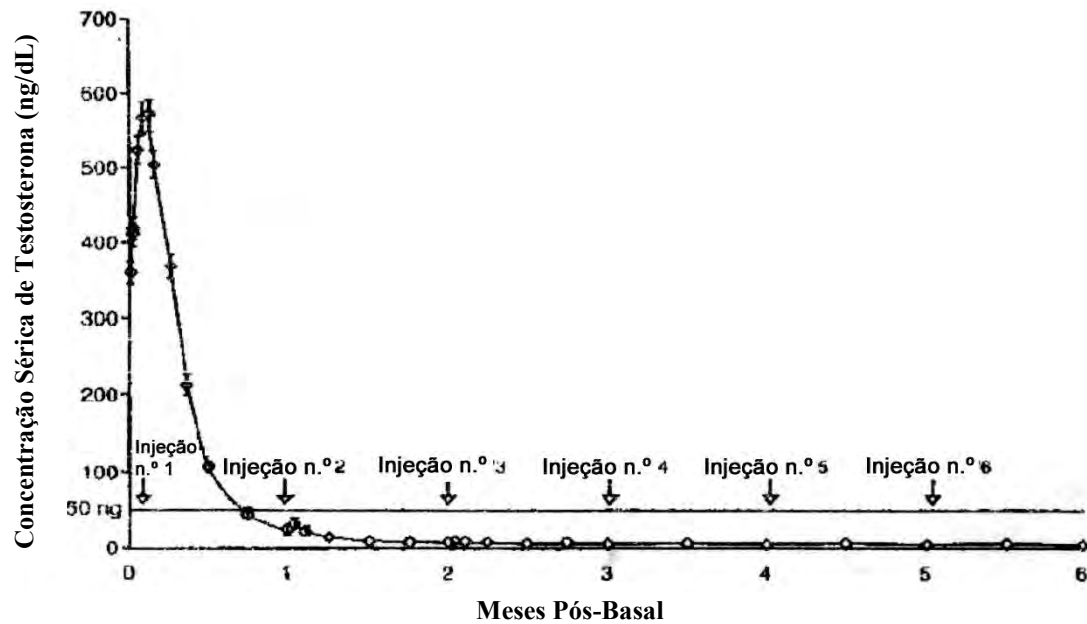


Figura 2. ELIGARD® 22,5 mg - Concentrações séricas médias de testosterona (n = 111).

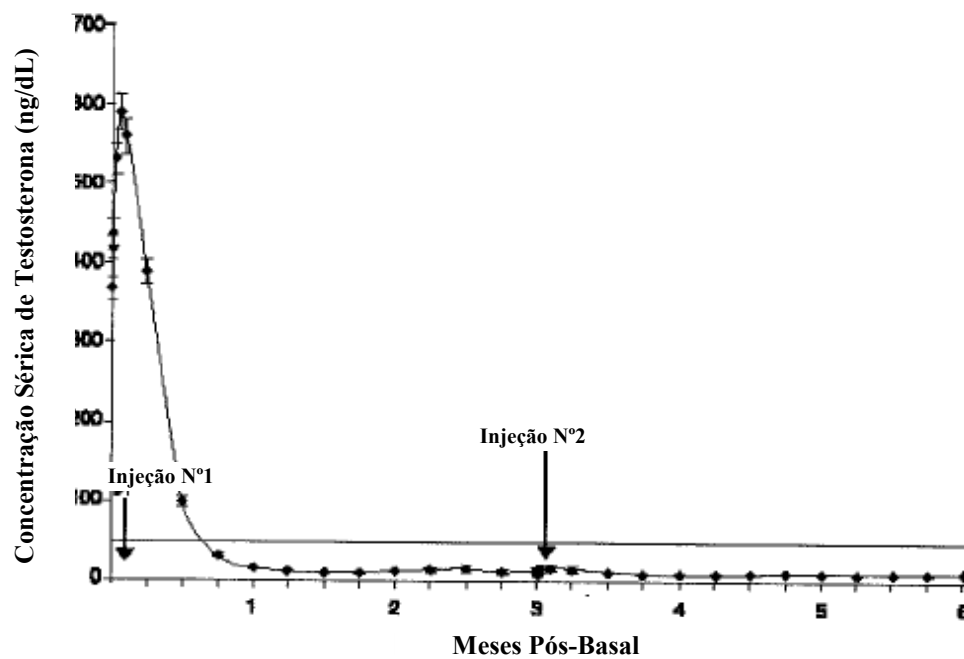
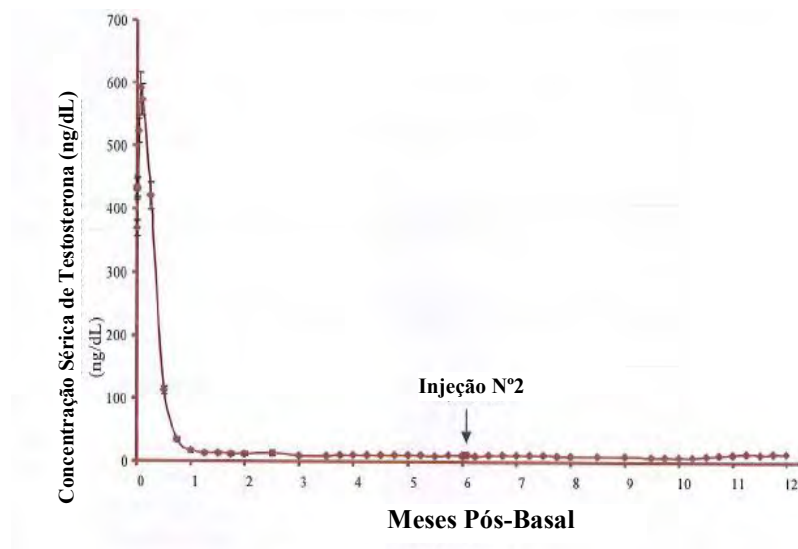


Figura 3. ELIGARD® 45 mg - Concentrações séricas médias de testosterona (n=103)



O PSA sérico diminuiu em todos os pacientes em todos os estudos cujos valores Basais estavam elevados acima do limite normal. Consulte a Tabela 1 para um resumo da eficácia de ELIGARD® na redução dos valores séricos de PSA.

Tabela 2. Efeito de ELIGARD® sobre os Valores Séricos de PSA dos Pacientes

| ELIGARD® | 7,5 mg | 22,5 mg | 45 mg |
|---|--------|---------|-------|
| Redução Média de PSA na Conclusão do Estudo | 94% | 98% | 97% * |
| Pacientes com PSA Normal na Conclusão do Estudo * | 94% | 91% | 95% |

*Entre os pacientes que apresentavam níveis elevados no Basal

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

Tabela 3. Desfechos Secundários de Eficácia

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

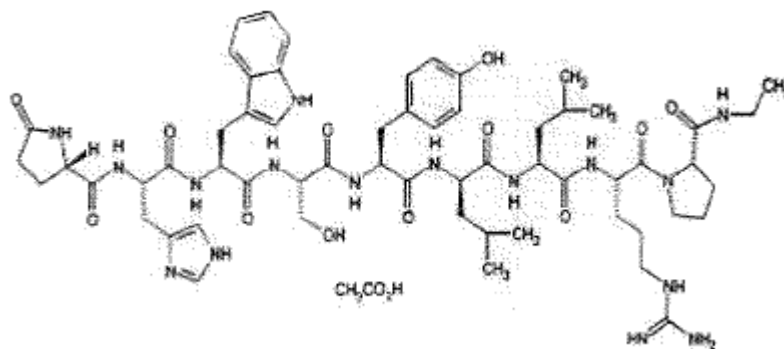
1. *Status* da OMS = 0 classificado como “totalmente ativo.”
2. *Status* da OMS = 1 classificado como “restrição de atividades extenuantes, mas de ambulatorio e capaz de realizar um trabalho de natureza leve ou sedentária.”
3. *Status* da OMS = 2 classificado como “deambulatorio, mas incapaz de realizar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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

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

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



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

Farmacologia Clínica

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

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

Propriedades Farmacodinâmicas

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

O tratamento mensal contínuo com ELIGARD® 7,5 mg manteve a supressão de testosterona similar à da castração durante todo o estudo. Não houve irrupções das concentrações de testosterona acima do limiar de castração (> 50 ng/dL) em nenhum momento durante o estudo após ter atingido a supressão semelhante à castração (Figura 4).

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

Um paciente no Dia 1 e outro no Dia 29 foram retirados do estudo com ELIGARD® 45 mg. Dos 109 pacientes remanescentes no estudo, 108 (99,1%) tinham níveis séricos de testosterona abaixo do limite de castração no Mês 1 (Dia 28). Um paciente não atingiu supressão semelhante à castração e foi retirado do estudo no Dia 85. Quando a supressão de testosterona foi atingida, um paciente (<1%) demonstrou irrupção (concentrações > 50 ng/dL depois de atingir níveis semelhantes ao de castração) (Figura 6).

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

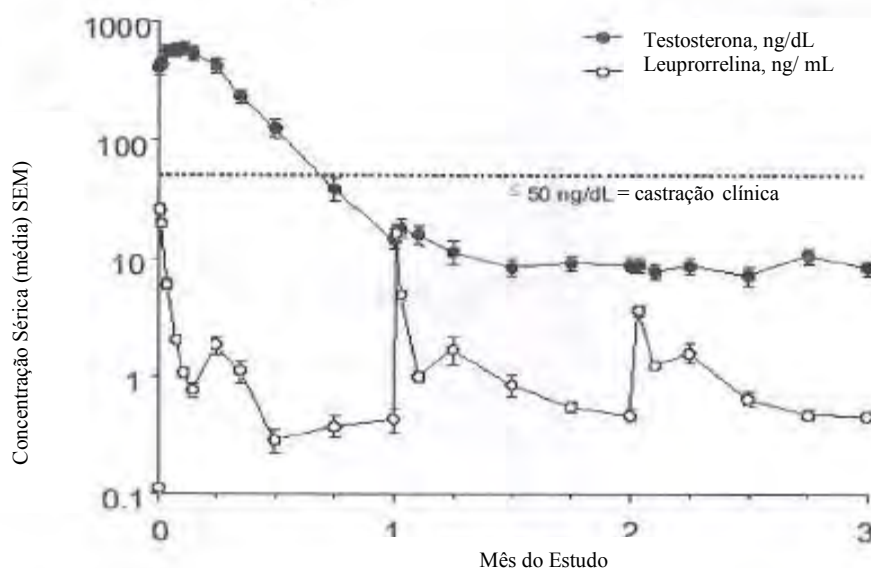
Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

ELIGARD® 7,5 mg

A farmacocinética/farmacodinâmica observada durante três injeções uma vez ao mês em 20 pacientes com câncer de próstata avançado é mostrada na Figura 4. A concentração sérica média de leuprorrelina após a injeção inicial se elevou até 25,3 ng/mL (C_{max}) em aproximadamente 5 horas após a injeção. Após o aumento inicial depois de cada injeção, as concentrações séricas permaneceram relativamente constantes (0,28 – 2,00 ng/mL).

Figura 4. Resposta Farmacocinética/Farmacodinâmica (N=20) a ELIGARD® 7,5 mg – Pacientes que Receberam Doses Inicialmente e nos Meses 1 e 2

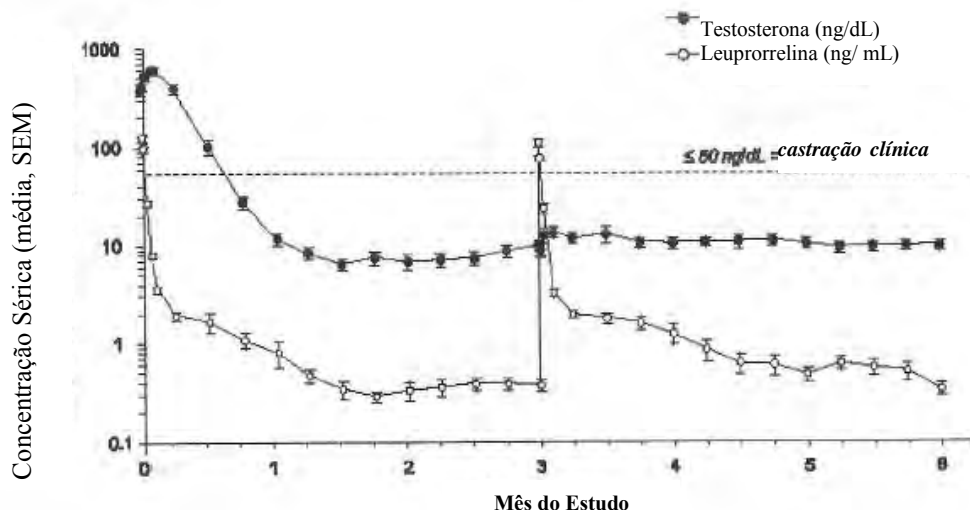


Um número reduzido de momentos de amostragem resultou na redução aparente dos valores de C_{max} com a segunda e terceira doses de ELIGARD® 7,5 mg (Figura 4).

ELIGARD® 22,5 mg

A farmacocinética/farmacodinâmica observada durante duas injeções a cada três meses (ELIGARD® 22,5 mg) em 22 pacientes com câncer de próstata avançado é mostrada na Figura 5. As concentrações séricas médias de leuprorrelina se elevaram até 127 ng/mL e 107 ng/mL em aproximadamente 5 horas após a injeção inicial e a segunda injeção, respectivamente. Após o aumento inicial depois de cada injeção, as concentrações séricas permaneceram relativamente constantes (0,2 – 2,00 ng/mL).

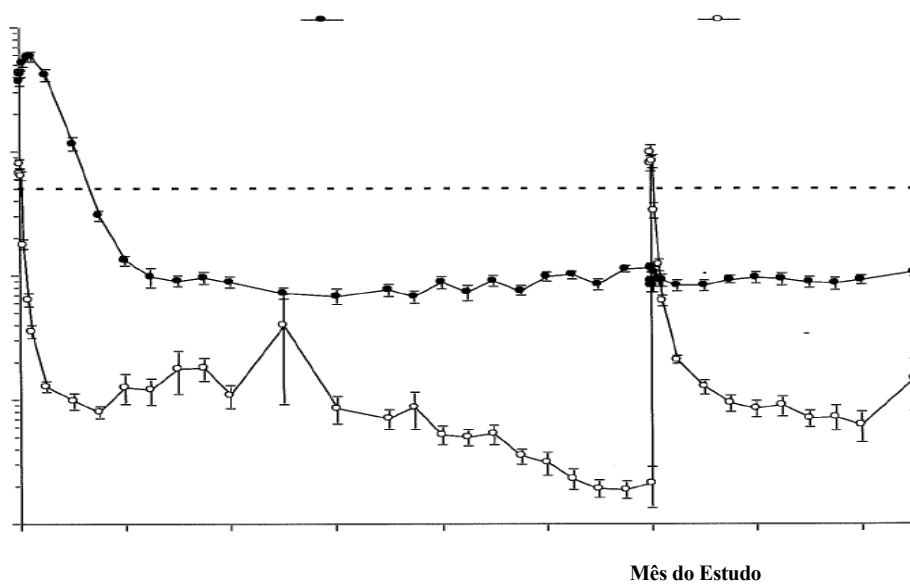
Figura 5. Resposta Farmacocinética/Farmacodinâmica (N=22) a ELIGARD® 22,5 mg – Pacientes que Receberam Doses Inicialmente e no Mês 3



ELIGARD® 45 mg

A farmacocinética/farmacodinâmica observada durante injeções administradas inicialmente e em seis meses (ELIGARD® 45 mg) em 27 pacientes com câncer de próstata avançado é mostrada na Figura 5.0. As concentrações séricas médias de leuprorrelina se elevaram até 82 ng/mL e 102 ng/mL (C_{max}) em aproximadamente 4,5 horas após a injeção inicial e a segunda injeção, respectivamente. Após o aumento inicial depois de cada injeção, as concentrações séricas médias permaneceram relativamente constantes (0,20 – 2,0 ng/mL).

Figura 5.0. Resposta Farmacocinética/Farmacodinâmica (N=27) a ELIGARD® 45 mg – Pacientes que Receberam Doses Inicialmente e no Mês 6



Distribuição: o volume de distribuição médio em estado de equilíbrio da leuprorrelina após a administração intravenosa em bolus em voluntários saudáveis do sexo masculino foi de 27 L. A ligação *in vitro* às proteínas plasmáticas variou de 43% a 49%.

Metabolismo: em voluntários saudáveis do sexo masculino, 1 mg de leuprorrelina (em bolus) administrado por via intravenosa resultou na depuração sistêmica média de 8,34 L/h, com meia-vida de eliminação terminal de aproximadamente 3 horas, com base em um modelo de dois compartimentos. O estudo de metabolismo do fármaco não foi realizado com ELIGARD®. Após a administração com diferentes formulações à base de acetato de leuprorrelina, o principal metabólito do acetato de leuprorrelina é um metabólito pentapeptídeo (M-1).

Excreção: não foi realizado estudo de excreção do medicamento ELIGARD®.

Insuficiência hepática e renal: a farmacocinética de ELIGARD® em pacientes que apresentavam comprometimento hepático e renal não foi determinada.

Populações Especiais

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

Pediátrica: a segurança e a eficácia de ELIGARD® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Raça. Nos pacientes estudados, as concentrações séricas médias de leuprorrelina foram semelhantes, independentemente da raça. Consultar a Tabela 4 para obter a distribuição dos pacientes do estudo por raça.

Tabela 4. Caracterização de Raça dos Pacientes do Estudo

| Raça | ELIGARD® 7,5 mg | ELIGARD® 22,5 mg | ELIGARD® 45 mg |
|-----------|-----------------|------------------|----------------|
| Branca | 26 | 19 | 17 |
| Negra | - | 4 | 7 |
| Hispanico | 2 | 2 | 3 |

4. CONTRAINDICAÇÕES

ELIGARD® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a LH-RH, análogos agonistas de LH-RH ou a qualquer um dos componentes de ELIGARD®. Reações anafiláticas ao LH-RH ou análogos agonistas de LH-RH sintéticos foram relatadas na literatura.

ELIGARD® é contraindicado em mulheres e em pacientes pediátricos, não sendo estudado nessas populações.

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

Categoria de risco na gravidez: X

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

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes pediátricos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

Exames laboratoriais: a resposta ao ELIGARD® deverá ser monitorizada por meio da avaliação periódica das concentrações séricas de testosterona e antígeno prostático específico (PSA).

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

Os níveis de testosterona semelhantes ao de castração foram mantidos durante o tratamento com ELIGARD® 7,5 mg. Não ocorreram aumentos acima do nível de castração em nenhum paciente.

Os níveis de castração foram geralmente mantidos durante o tratamento com ELIGARD® 22,5 mg.

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

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

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

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

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

Gravidez e lactação**Categoria de risco na gravidez: X**

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

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

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

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

ELIGARD® não é indicado para uso em mulheres. Não se sabe se este medicamento é excretado no leite materno. Como muitos medicamentos são excretados no leite materno e devido ao potencial de reações adversas sérias em lactentes a partir de Eligard, deve-se tomar uma decisão em relação a descontinuar a amamentação ou descontinuar o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento à mãe.

Populações especiais

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia de ELIGARD® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso Geriátrico

A maioria dos pacientes (aproximadamente 70%) avaliados nos estudos clínicos tinham 70 anos de idade ou mais.

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade

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

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa farmacocinética com ELIGARD®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ELIGARD® deve ser conservado sob refrigeração (2° a 8°C), protegido da luz.

ELIGARD® 7,5 mg tem validade de 24 meses.

ELIGARD® 22,5 mg tem validade de 24 meses.

ELIGARD® 45 mg tem validade de 24 meses.

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

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

Após preparo, o produto deverá ser administrado no período de 30 minutos. Depois deste período, a suspensão não utilizada deverá ser descartada.

Características físicas e organolépticas

Após preparo a suspensão apresentará uma coloração amarela clara a amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

ELIGARD® deve ser administrado por via subcutânea na parede abdominal, onde forma um depósito sólido e proporciona liberação contínua de acetato de leuprorrelina ao longo de um período de tratamento de um, três ou seis meses (Tabela 5). O conteúdo da seringa é de dose única. A injeção administra a dose de acetato de leuprorrelina incorporado em uma formulação de polímero

Tabela 5. Posologia Recomendada de ELIGARD®

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

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

Uso em idosos:

Até o dado momento, não há necessidade de ajuste de dosagem em pacientes idosos.

Modo de usar

Assim como os demais medicamentos administrados por injeção subcutânea, o local de injeção deverá ser alterado periodicamente. A localização específica da injeção escolhida deve ser uma área com tecido mole ou subcutâneo flácido suficiente. Nos estudos clínicos, a injeção foi administrada na área abdominal superior ou média. Evitar áreas com tecido subcutâneo fibroso ou musculoso ou localizações que poderiam estar sujeitas a atrito ou compressão (ou seja, com um cinto ou cinta elástica).

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

ELIGARD® possui 2 blisters: um identificado como diluente contendo a seringa A estéril preenchida com o diluente (sistema polimérico) ATRIGEL®, um êmbolo branco longo reposicionável e sachê dessecante; o outro identificado como ELIGARD® contendo a seringa B estéril preenchida com pó liófilo de acetato de leuprorrelina, agulha estéril descartável para aplicação e sachê dessecante (figura 6).

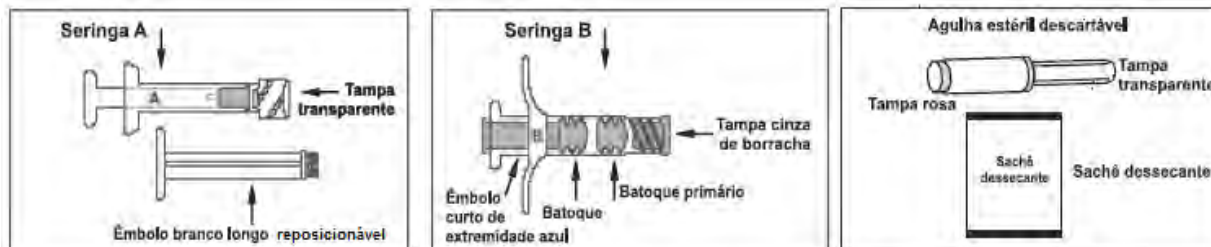


Figura 6: imagens das seringas de ELIGARD®

Seguir as instruções fornecidas para garantir a preparação adequada de ELIGARD® antes da administração:

1. Em um local limpo, abrir todas as embalagens e retirar seu conteúdo. Descartar o sachê dessecante.
2. Puxe o êmbolo curto de extremidade azul da Seringa B. Este êmbolo curto deverá sair junto com o batoque cinza e o conjunto será descartado (Figura 7). Introduzir suavemente o êmbolo branco longo reposicionável no batoque primário da Seringa B, girando-o no local (Figura 8).

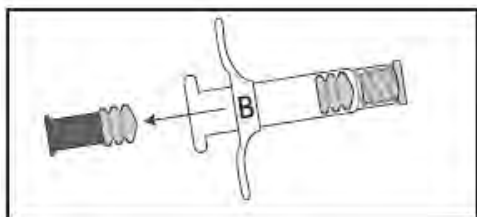


Figura 7

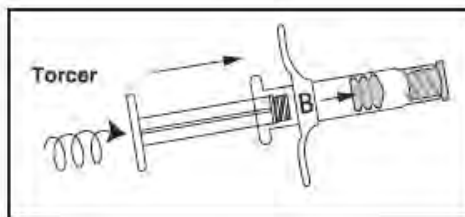


Figura 8

3. Desrosquear a tampa transparente da Seringa A (Figura 9). Remover a tampa cinza de borracha da Seringa B (Figura 10).

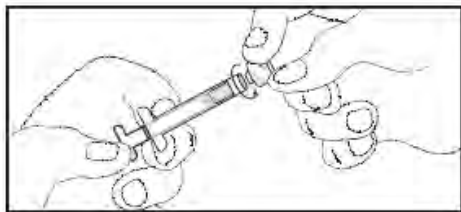


Figura 9

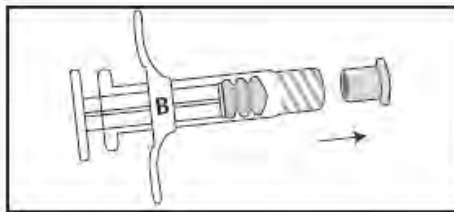


Figura 10

4. Conectar as duas seringas, girando-as até que estejam firmemente conectadas (Figura 11).

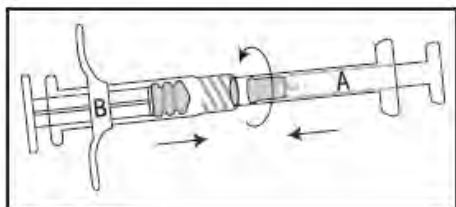


Figura 11

5. Misturar totalmente o produto, empurrando o conteúdo das seringas para frente e para trás entre as seringas (durante aproximadamente 45 segundos) para obter uma suspensão uniforme (Figura 12). Depois de misturada de modo uniforme, a suspensão apresentará uma coloração de amarela clara a amarela.

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

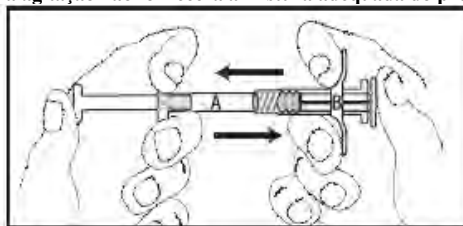
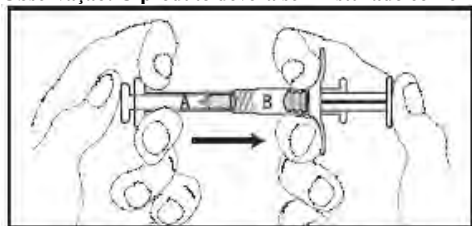
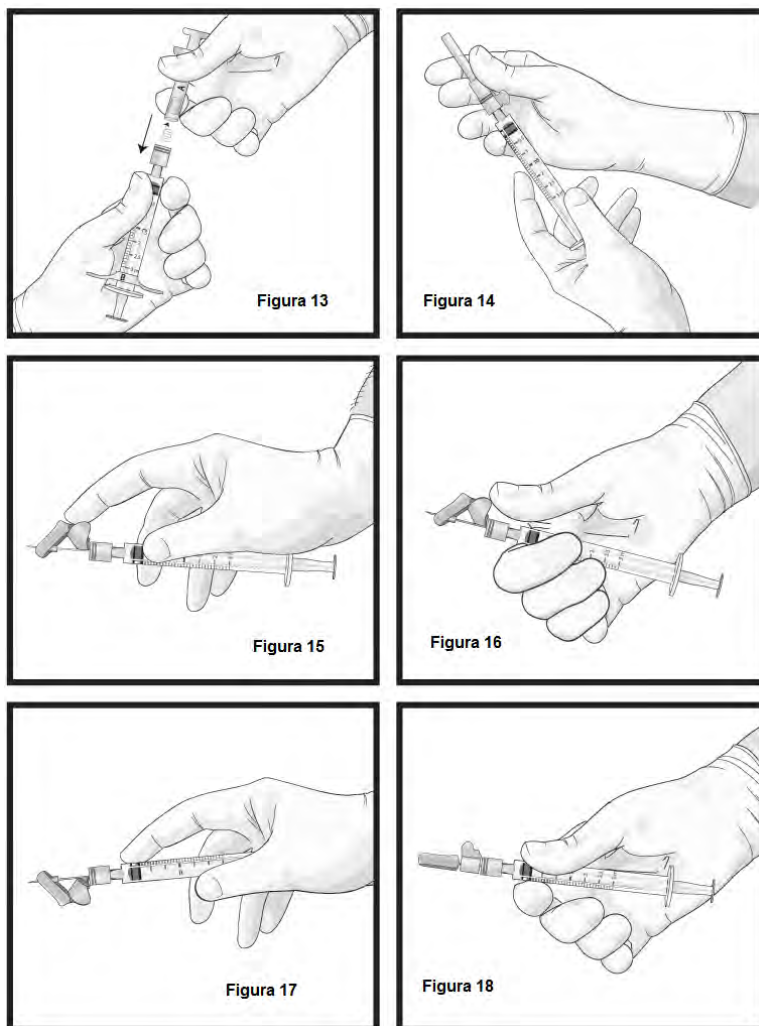


Figura 12

6. Segure as seringas em posição vertical, com a Seringa B para baixo. As seringas deverão permanecer acopladas firmemente. Retirar todo o conteúdo do produto misturado para a Seringa B (seringa curta e larga) pressionando o êmbolo da Seringa A e soltando levemente o êmbolo da Seringa B. Continuar pressionando para baixo o êmbolo da Seringa A no momento que a mesma for desconectada (Figura 13).

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

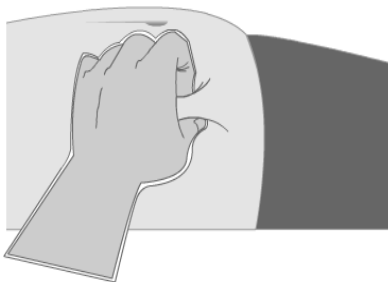


7. Mantenha a Seringa B em posição vertical. Conecte a agulha à extremidade da Seringa B (Figura 14) empurrando e girando o cartucho da agulha até que esteja firmemente acoplado. Não encaixe a agulha na seringa antes de remover a tampa rosa. Remova o capuz protetor da agulha antes da administração (Figura 14). Após a administração, não tente desconectar a agulha, trave o dispositivo de segurança: com o dedo indicador (figura 15), com o dedo polegar (figura 16), ou em uma superfície plana (figura 17). Observe a posição travada por um “click” audível e tátil. A posição travada irá cobrir completamente a agulha (Figura 18), descarte todos os componentes de modo seguro em local adequado para materiais biológicos.

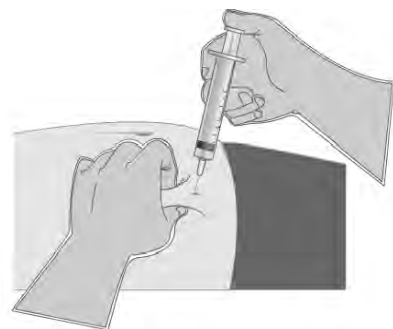
Procedimento de Administração

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

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



3. Utilizando o polegar e o dedo indicador da sua mão não dominante, aperte a área da pele ao redor do local da injeção



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

5. Injetar o medicamento usando uma pressão lenta e constante. Pressione o êmbolo até a seringa ser esvaziada.
6. Retirar rapidamente a agulha no mesmo ângulo utilizado para a inserção.
7. Descartar todos os componentes de modo seguro em um recipiente apropriado para materiais biológicos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de todas as formulações de ELIGARD® foi avaliada em estudos clínicos envolvendo pacientes com câncer de próstata avançado.

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

A segurança de ELIGARD® 7,5 mg foi avaliada em oito homens castrados cirurgicamente e em pacientes que apresentavam câncer de próstata avançado (Tabela 7).

Durante os estudos clínicos, os locais da injeção foram rigorosamente monitorados. Consulte a Tabela 6 para obter um resumo dos eventos relatados no local da injeção.

Tabela 6. Eventos Adversos Relatados no Local da Injeção

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

| | pacientes) | pacientes) | |
|-----------|--|--|--|
| Prurido | 1,4% das injeções (9,2% dos pacientes) | 0,4% das injeções (0,9% dos pacientes) | |
| Induração | 0,4% das injeções (2,5% dos pacientes) | | |
| Ulceração | 0,1% das injeções (> 0,8% dos pacientes) | | |

1. Eritema foi relatado depois de 2 injeções de ELIGARD® 22,5 mg. Um relato caracterizou o eritema como leve e ele se resolveu dentro de 7 dias. O outro relato caracterizou o eritema como moderado e ele se resolveu dentro de 15 dias. Nenhum paciente apresentou eritema em múltiplas injeções.
2. Dor transitória foi relatada como de intensidade leve em nove de dez (90%) eventos e de intensidade moderada em um de dez (10%) eventos depois da injeção de ELIGARD® 45 mg.
3. Equimose leve foi relatada depois de 5 (2,3%) injeções do estudo e equimose moderada foi relatada depois de 2 (<1%) injeções do estudo de ELIGARD® 45 mg.

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

Os seguintes eventos adversos sistêmicos possível ou provavelmente relacionados ocorreram durante os estudos clínicos com ELIGARD® e foram relatados em $\geq 2\%$ dos pacientes (Tabela 7).

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

Tabela 7. Resumo de Eventos Adversos Sistêmicos Possível ou Provavelmente Relacionados Relatados por $\geq 2\%$ dos Pacientes tratados com ELIGARD®

| | | 7,5 mg | 7,5 mg | 22,5 mg | 45 mg |
|---------------------|--------------------------------|-------------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Número do Estudo | | AGL9904 | AGL9802 | AGL9909 | AGL0205 |
| Número de pacientes | | 120 | 8 | 117 | 111 |
| Tratamento | | 1 injeção por mês até 6 meses | 1 injeção (pacientes castrados cirurgicamente) | 1 injeção a cada 3 meses até 6 meses | 1 injeção a cada 6 meses até 12 meses |
| Sistema Corporal | Evento Adverso | Número (Porcentagem) | | | |
| Corpo como um Todo | Mal-estar | 21 | | 7 | 13 |
| | Fadiga | (17,5%) | | (6,0%) | (11,7%) |
| | Fraqueza | | | | 4 (3,6%) |
| Sistema Nervoso | Tontura | 4 (3,3%) | | | |
| Vascular | Fogachos/ sudorese | 68 (56,7%)* | 2 (25,0%)* | 66 (56,4%)* | 64 (57,7%)* |
| Renal/ Urinário | Aumento da frequência urinária | | | 3 (2,6%) | |
| | Noctúria | | | | |
| Gastrointestinal | Náusea | | | 4 (3,4%) | |
| | Gastroenterite/ Colite | 3 (2,5%) | | | |
| Pele e anexos | Prurido | | | 3 (2,6%) | |
| | Pele viscosa | | | | |
| | Sudorese noturna | | | | 3 (2,7%)* |
| | Alopecia | | | | |
| Musculoesquelético | Artralgia | | | 4 (3,4%) | |
| | Mialgia | | | | 5 (4,5%) |
| | Dor nos membros | | | | 3 (2,7%) |
| Reprodutivo | Atrofia testicular | 6 (5,0%) | | | 8 (7,2%)* |

| | | | | | |
|--------------|-------------------|--|--|--|-----------|
| | Ginecomastia | | | | 4 (3,6%)* |
| | Dor testicular | | | | |
| Psiquiátrico | Redução da libido | | | | |

*Consequências farmacológicas esperadas da supressão de testosterona.

Além disso, os seguintes eventos adversos sistêmicos possível ou provavelmente relacionados foram relatados por <2% dos pacientes tratados com ELIGARD® nestes estudos clínicos.

| Sistema Corporal | Evento Adverso |
|-------------------------|--|
| Geral | Sudorese, insônia, síncope, calafrios, fraqueza, letargia |
| Sistema Nervoso | Distúrbio de odor e paladar, depressão, vertigem |
| Vascular | Hipertensão, hipotensão |
| Renal/ Urinário | Dificuldades de micção, dor ao urinar, micção escassa, espasmo vesical, sangue na urina, retenção urinária, urgência urinária, incontinência, noctúria, noctúria agravada |
| Gastrointestinal | Flatulência, constipação, dispepsia |
| Pele e anexos | Alopecia, pele viscosa, sudorese noturna*, sudorese elevada* |
| Musculoesquelético | Tremores, dor nas costas, dor nas articulações, atrofia muscular, dor nos membros |
| Reprodutivo/Urogenital: | Sensibilidade/dor testicular, impotência*, redução da libido*, ginecomastia*, sensibilidade/incômodo no tórax*, atrofia testicular*, disfunção erétil, distúrbio peniano*, tamanho reduzido do pênis |
| Hematológico | Contagem reduzida de glóbulos vermelhos, hematócritos e hemoglobina |
| Metabólico | Ganho de peso |

* Consequências farmacológicas esperadas da supressão da testosterona.

Nas populações estudadas de pacientes com ELIGARD® 7,5 mg, no total foram relatados 86 eventos adversos de fogachos/sudorese em 70 pacientes. Destes, 71 eventos (83%) foram leves; 14 (16%) foram moderados; 1 (1%) foi grave.

Na população de pacientes estudada com ELIGARD® 22,5 mg, no total foram relatados 84 eventos adversos de fogachos/sudorese em 66 pacientes. Destes, 73 eventos (87%) foram leves; 11 (13%) foram moderados; nenhum foi grave.

Na população de pacientes estudada com ELIGARD® 45 mg, no total foram relatados 89 eventos adversos de fogachos em 64 pacientes. Destes, 62 eventos (70%) foram leves, 27 (30%) foram moderados; nenhum foi grave.

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

Eligard 7,5 mg e 22,5 mg

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Eligard 45 mg

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos que utilizaram acetato de leuprorrelina subcutâneo diário em pacientes que apresentavam câncer de próstata, doses de até 20 mg/dia durante até dois anos não causaram efeitos adversos diferentes dos observados com a dose de 1 mg/dia.

Caso ocorra superdose recomendam-se medidas gerais de monitorização frequente dos sinais vitais e observação estrita do paciente.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.2214.0074

Resp. Téc.: Marcia da Costa Pereira

CRF-SP : nº 32.700

Importado por:

ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.

Rodovia Vereador Abel Fabricio Dias,, 3400

Pindamonhangaba - SP

C.N.P.J. 55.980.684/0001-27

Indústria Brasileira

*embalagem secundária

Fabricado por:

Tolmar, Inc.

701 Centre Avenue

Fort Collins, CO 80526

Estados Unidos

SAC: 0800-166575

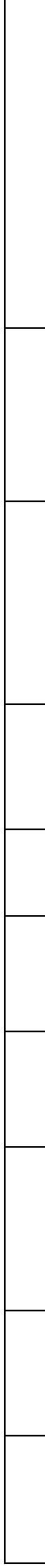
Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (20/10/2014)

BU_01_PS – xxxxxxxx-x



Histórico de Alteração da Bula²⁰

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|--|--|------------------|---------|-------------------|--|--------------------------------|---|
| Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula ²¹ | Versões (VP/VPS) ²² | Apresentações relacionadas ²³ |
| 08/08/2013 | 0653375/13-2 | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | 08/08/2013 | SUBMISSAO INICIAL | VP/VPS: 349057.00 | 7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC 22,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC 45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC |
| 20/10/2014 | | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | 20/10/2014 | <u>BULA PACIENTE</u> 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? <u>BULA PROFISSIONAL</u> 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações adversas | VP/VPS: 349075.00 | 7,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC 22,5 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + DESSEC + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + DESSEC 45 MG PO LIOF SUS INJ SC LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS SER B + AGU DISP SEGUR + BL AL PLAS TRANS DIL SER A + EMB + 2 DESSEC |



²¹ Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09:

- ²² Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

23 Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.