



MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

LUPRON DEPOT[®] 3,75 MG e 7,5 MG

acetato de leuprorrelina

Formas Farmacêuticas, vias de administração e apresentações:

Pó líofilo injetável de 3,75 mg:

- embalagem com 1 frasco-ampola de dose única, 1 ampola de diluente, 1 seringa e 2 agulhas.

Pó líofilo injetável de 7,5 mg:

- embalagem com 1 frasco-ampola de dose única, 1 ampola de diluente, 1 seringa e 2 agulhas.

VIA INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:

Cada frasco-ampola de dose única LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg contém:

acetato de leuprorrelina..... 3,75 mg
Excipientes: gelatina, co-polímero de ácido D-lático e ácido glicólico, manitol.

Cada frasco-ampola de dose única LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg contém:

acetato de leuprorrelina..... 7,5 mg
Excipientes: gelatina, co-polímero de ácido D-lático e ácido glicólico, manitol.

Cada ampola de diluente contém:

carboximetilcelulose sódica..... 10,0 mg
manitol100,0 mg
polissorbato 802,0 mg
água para injeção q.s.p.....2,0 mL

Volume líquido do diluente por unidade: 2,0 mL

**Peso líquido do pó liofilizado:**LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg: 44,1 mgLUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg: 88,2 mg.**II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS*****Descrição:***

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

Neoplasia da próstata: O crescimento e a função da próstata são dependentes do hormônio masculino testosterona. A obtenção de um estado de privação androgênica é o objetivo primordial do tratamento da neoplasia avançada da próstata. Em homens, a administração contínua do acetato de leuprorrelina resulta na diminuição da testosterona para níveis pré-puberais ou similares àqueles obtidos com a castração cirúrgica. Esses níveis de testosterona alcançados pela utilização do acetato de leuprorrelina têm sido demonstrados, nos pacientes portadores da neoplasia da próstata, por período de até 5 anos.

Uso ginecológico: Uma vez que o estrógeno estimula o crescimento dos tecidos uterino e endometrial, a terapêutica médica para o fibroma uterino e endometriose com o acetato de leuprorrelina é baseada na supressão da produção de estrógenos.

Fibroma uterino: O leiomioma uterino (fibroma uterino) é uma desordem ginecológica caracterizada pela presença de tumores benignos de origem miometrial, cujo crescimento é promovido pelo estrógeno. O estado hipoestrogênico resultante da administração do LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg reduz os fibromas, diminui o tamanho e o volume do útero, eliminando ou aliviando os sintomas: dor pélvica, menorragia, pressão e desconforto. Melhora nos níveis da hemoglobina e do hematócrito foi observada após a redução e a eliminação da menorragia.



Endometriose: A etiologia da endometriose não é clara, embora existam diversas teorias. A causa mais provável é a menstruação retrógrada, mas outras possíveis origens incluem a transplantação cirúrgica e extensão direta do endométrio. A terapêutica médica na endometriose é baseada na supressão da produção de estrógeno. O estado hipoestrogênico resultante da administração de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg produz alterações atróficas nos tecidos uterino e endometrial, que permitem a resolução do processo, que inclui a redução dos implantes endometriais, o impedimento de novas lesões e uma possível redução de aderências: isto resultará na diminuição da dor e de outros sintomas. Nos estudos clínicos, a resolução parcial ou completa de todos os estágios da endometriose ocorreu na maioria das mulheres. A supressão das gonadotrofinas hipofisárias frequentemente resulta na eliminação do ciclo menstrual. Após a interrupção de um ciclo de tratamento com LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg por seis meses, a média de tempo para retomada da menstruação foi de 52 dias (amplitude de 7 a 183 dias). Como a esteroidogênese estrogênica e androgênica são suprimidas, os efeitos androgênicos vistos com outras terapêuticas são evitados.

Puberdade precoce: Em crianças com puberdade precoce central, os níveis de gonadotrofina basal e estimulada são reduzidos a níveis pré-puberais. Testosterona e estradiol também são reduzidos a níveis pré-puberais em ambos os sexos. A redução das gonadotrofinas permitirá um desenvolvimento e crescimento físico e psicológico normais. A maturação natural ocorre quando as gonadotrofinas retornam a níveis puberais, após descontinuação do acetato de leuprorrelina. Um estudo foi realizado com um grupo de 55 indivíduos com puberdade precoce central (49 do sexo feminino e 6 do sexo masculino, nunca tratados anteriormente com agonistas de GnRH), tratados mensalmente com LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) até atingir a idade apropriada para a puberdade. Após a interrupção do tratamento, foi feito o acompanhamento de 40 indivíduos deste grupo.

Os seguintes efeitos fisiológicos têm sido observados com a administração crônica do acetato de leuprorrelina nesta população de pacientes:

1. Crescimento do esqueleto - aumento mensurável do comprimento do corpo pode ser observado desde que as epífises ósseas não soldem prematuramente.
2. Crescimento dos órgãos - os órgãos reprodutivos voltarão ao estado pré-puberal.
3. Menstruação - menstruação, se presente, cessará.

Neste estudo em 22 das 55 crianças com puberdade precoce central, foram administradas doses de acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito a cada quatro semanas e os níveis plasmáticos foram



determinados de acordo com as categorias de peso constantes na Tabela a seguir:

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

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

Farmacodinâmica:

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

A administração de acetato de leuprorrelina resultou na inibição de crescimento de tumores hormônio-dependentes (tumores prostáticos em ratos machos das espécies Nobel e Dunning e tumores mamários DMBA-induzidos em ratas), assim como em atrofia de órgãos reprodutivos.

Em humanos, a administração de acetato de leuprorrelina resulta num aumento inicial dos níveis circulantes do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH), conduzindo a um transitório aumento dos níveis dos esteróides gonadais (testosterona e diidrotestosterona em homens; e estrona e estradiol em mulheres na pré-menopausa).

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

Farmacocinética:

O acetato de leuprorrelina não é ativo quando administrado por via oral. A biodisponibilidade quando administrado por via subcutânea é comparável à da administração intramuscular. A biodisponibilidade absoluta de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg é estimada em 90%.



Absorção: os níveis séricos médios obtidos ao final de 1 mês após administração única de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina), em pacientes com neoplasia prostática, nas doses de 3,75 mg ou 7,5 mg, por via subcutânea ou intramuscular, foram respectivamente de 0,7 ng/mL e 1,0 ng/mL. Não houve indícios de acúmulo do fármaco no organismo. Observou-se, em um estudo com pacientes masculinos orquiequitomizados, concentrações plasmáticas de acetato de leuprorrelina por período superior a 1 mês após a administração intramuscular de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg. Similarmente, em outro estudo envolvendo pacientes com carcinoma prostático em estágio D2, detectou-se níveis sistêmicos de acetato de leuprorrelina 4 semanas após a administração de uma única dose de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg.

Níveis séricos de acetato de leuprorrelina 3,75 mg foram mensurados em 11 pacientes com câncer de mama na pré-menopausa superior a 12 semanas. Os níveis medidos de acetato de leuprorrelina foram acima de 0,1 ng/mL após 4 semanas e permanecendo estável após a re-injeção (em 8 e 12 semanas). Não houve tendência de acúmulo da droga.

Após a administração de uma dose de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg em pacientes adultos, a média de pico de concentração plasmática de leuprorrelina foi de 20 ng/mL em quatro horas e, em seguida, declinando-se para 0,36 ng/mL em quatro semanas. No entanto, a leuprorrelina e seu metabolito inativo principal não podem ser distinguidos pelo ensaio que foi utilizado neste estudo.

Concentrações plasmáticas não detectáveis de leuprorrelina foram observadas durante a administração crônica de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg, mas os níveis de testosterona parecem ser mantidos nos níveis de castração.

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

Metabolismo: em voluntários sadios do sexo masculino, uma injeção de 1 mg de leuprorrelina por via intravenosa em *bolus*, revelou que a depuração sistêmica média foi de 7,6 L/h, com meia vida de eliminação final de aproximadamente três horas, com base em um modelo de dois compartimentos.

Estudos em animais mostraram que a leuprorrelina marcada com C¹⁴ foi metabolizada em peptídeos menores inativos, um pentapeptídeo (Metabólito I), tripeptídeos (Metabólitos II e III) e um dipeptídeo (Metabólito IV). Esses fragmentos podem ser metabolizados posteriormente.

As concentrações plasmáticas do principal metabólito (M-I), avaliadas em cinco pacientes com câncer de próstata que receberam acetato de



leuprorrelina em suspensão de depósito (LUPRON DEPOT[®]), atingiram a concentração máxima em duas a seis horas depois da administração e foram aproximadamente 6% da concentração de pico da substância-mãe. Uma semana depois da administração, as concentrações plasmáticas médias de M-I foram aproximadamente 20% das concentrações médias da leuprorrelina.

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

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

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados de eficácia estão disponíveis em referências bibliográficas.

Referências Bibliográficas:

Caso haja interesse em conhecer as referências bibliográficas e/ou estudos clínicos disponíveis para este medicamento, por favor, entre em contato com nosso Serviço de Atendimento ao Consumidor – Abbott Center através do telefone 0800 7031050.

INDICAÇÕES

Neoplasia da próstata: LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg e LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg são indicados no tratamento paliativo da neoplasia avançada da próstata, oferecendo uma alternativa ao tratamento quando igualmente a orquiectomia ou estrogenoterapia não forem indicadas ou aceitáveis para o paciente. Nos estudos clínicos realizados, a segurança e eficácia do LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) não diferem daquelas obtidas com o uso diário da injeção subcutânea.

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

Endometriose: LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg é indicado no tratamento da endometriose por um período de seis meses.



Pode ser utilizado em monoterapia (terapêutica isolada) ou como adjuvante ao tratamento cirúrgico.

Câncer de mama: LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg está indicado, em associação ao tamoxifeno, para o tratamento do câncer de mama avançado em mulheres na pré e na peri-menopausa, no qual a hormônio-terapia é indicada.

Puberdade precoce: LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg e 7,5 mg é destinado ao tratamento de crianças com puberdade precoce central.

LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg e LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg podem ser combinados para obter a posologia necessária para o tratamento de crianças com puberdade precoce central.

CONTRAINDICAÇÕES

LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade ao acetato de leuprorrelina, ou a nonapeptídeos similares ou a qualquer um dos excipientes.

Casos isolados de anafilaxia foram reportados com a formulação de uso mensal de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina).

LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) é contraindicado a mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento. Quando administrado em coelhas no sexto dia de gestação nas doses testadas de 0,00024; 0,0024 e 0,024 mg/kg (1/300 a 1/3 da dose recomendada em humanos adultos e 1/1200 a 1/12 da dose pediátrica recomendada) produziu um aumento dependente da dose nas principais anomalias fetais. Estudos semelhantes em ratos não demonstraram um aumento de malformações fetais. Houve um aumento da mortalidade fetal e diminuição do peso fetal com as duas doses maiores de acetato de leuprorrelina em coelhos e com a dose mais elevada em ratos. Os efeitos sobre a mortalidade fetal são consequências lógicas das alterações nos níveis hormonais causadas pela substância. Portanto existe possibilidade de aborto espontâneo se este medicamento for administrado durante a gravidez.

Nota: A margem de segurança foi calculada baseada em uma média diária estimada de acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito (LUPRON DEPOT[®]) tanto para humanos quanto animais. Uma margem de segurança geral foi utilizada, visando contemplar todas as apresentações registradas de LUPRON[®] e LUPRON DEPOT[®].



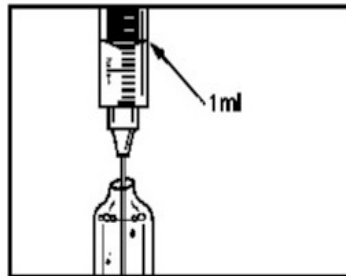
LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) não deve ser administrado em pacientes com sangramento vaginal de causa não diagnosticada.

MODO DE USO

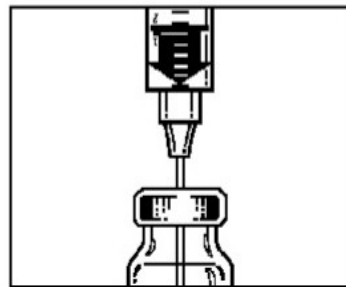
Embora a potência da suspensão reconstituída de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg e 7,5 mg tenha mostrado ser estável por 24 horas, deve ser descartada se não for usada imediatamente ou se houver sobras no frasco, visto que o produto não contém conservantes. Seguindo a mesma orientação para outras drogas injetáveis, os locais de aplicação devem ser variados periodicamente.

Preparação para administração:

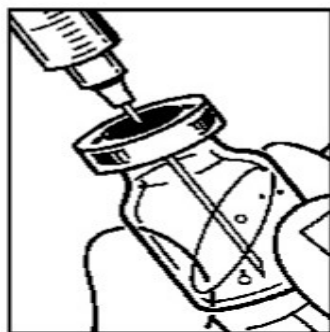
LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg e 7,5 mg são apresentados em microesferas liofilizadas, devendo ser previamente reconstituídos por meio de adição de diluente para administração mensal através de dose única intramuscular. As recomendações para a reconstituição de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg e 7,5 mg são as seguintes:



1. Usando a seringa com uma das agulhas calibre 22, retirar 1 mL de diluente da ampola (qualquer quantidade que sobrar do diluente deve ser descartada).



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



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

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

Nenhum outro diluente deve ser utilizado para a reconstituição deste medicamento.

Usar cada seringa somente uma vez. Cuidado ao descartá-la. As agulhas jogadas sem proteção no lixo podem ferir acidentalmente as pessoas. Nunca deixar seringas, agulhas ou medicamentos ao alcance das crianças.

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



POSOLOGIA

LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg e 7,5 mg devem ser administrados sob supervisão do médico. A posologia mensal recomendada de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) é:

Neoplasia prostática: 3,75 mg ou 7,5 mg, pelo tempo determinado pelo médico.

Câncer de mama: LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg está indicado no tratamento do câncer de mama em estágio avançado pelo tempo determinado pelo médico.

Fibroma uterino e endometriose: 3,75 mg pelo período máximo de 6 meses.

Puberdade precoce: A dose de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) deve ser individualizada para cada criança. A dose está baseada na proporção de mg de leuprorrelina por kg de peso corporal (mg/kg). Crianças mais jovens requerem maiores doses, de acordo com a proporção mg/kg.

Após 1 a 2 meses do início do tratamento ou quando houver alterações de doses, a criança deve ser monitorada com testes de estimulação do GnRH, dosagem dos níveis de esteróides sexuais e determinação do estadiamento de Tanner para confirmar a "downregulation". O avanço da idade óssea deve ser monitorado a cada 6 a 12 meses. A dose deve ser titulada até não ser observada, por parâmetros clínicos e/ou laboratoriais, qualquer progressão da doença.

A primeira dose que resulte em adequada "downregulation" pode, provavelmente, ser mantida por todo o tratamento na maioria das crianças. Entretanto, os dados existentes são insuficientes para guiar os ajustes de dose, à medida que os pacientes passam para categorias superiores de peso, tendo eles iniciado o tratamento muito jovens e com doses baixas. Recomenda-se que se verifique se a "downregulation" permanece adequada nesses pacientes cujo peso aumentar significativamente durante o tratamento.

A descontinuação do LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) deve ser considerada antes dos 11 anos para as meninas e dos 12 anos para os meninos.

Pode haver diferentes regimes de dosagem para a CPP, mas o tratamento só deve iniciar com a menor dose possível

A dose inicial recomendada é de 0,3 mg/kg a cada 4 semanas (mínimo de 7,5 mg) administrada em dose única por via intramuscular. A dose inicial pode ser determinada pelo peso corporal da criança, como indicado na tabela abaixo:



Peso corporal	Dose	Número de injeções	Dose inicial total
menor ou igual a 25,0 kg	3,75 mg x 2 ou 7,5 mg x 1	1 (de 7,5 mg) ou 2 (de 3,75 mg)	7,50 mg
maior que 25 kg e menor ou igual a 37,5 kg	3,75 mg x 3	2 (1 de 7,5 mg + 1 de 3,75 mg) ou 3 de 3,75 mg	11,25 mg
maior que 37,5 kg	3,75 mg x 4	2 (de 7,5 mg) ou 4 (de 3,75 mg)	15,00 mg

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

Dose de manutenção: se a "downregulation" total não foi alcançada, a dose deve ser titulada para cima, em incrementos de 3,75 mg a cada 4 semanas, até a sua obtenção. A primeira dose encontrada pode resultar em adequada supressão hormonal e provavelmente poderá ser mantida na maioria das crianças durante todo o tratamento. No entanto, não há dados suficientes para orientação do ajuste posológico de pacientes que aumentam de faixa de peso após o início da terapia em idade muito jovem e de baixa dosagem. Recomenda-se que a supressão hormonal adequada seja verificada em tais pacientes cujo peso aumentou significativamente durante a terapia.

Se a supressão clínica e hormonal adequada não for alcançada, a dose deve ser aumentada para 11,25 mg ou 15 mg na próxima injeção mensal até que a supressão adequada seja alcançada. Esta dose efetiva será considerada a dose de manutenção.

LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) é uma medicação hormonal e leva um período de 2 a 4 semanas para alcançar o efeito terapêutico esperado. No início pode haver uma piora momentânea dos sintomas, melhorando com a continuação do tratamento. A interrupção do uso de LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) não causa efeitos desagradáveis, apenas cessará o efeito terapêutico.

Devido às diferentes características de liberação, o fracionamento das apresentações de LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg e 7,5 mg não é equivalente para as mesmas doses das apresentações LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 11,25 mg e LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 22,5 mg e, portanto, não deve ser realizado.

Em um estudo, uma única dose de LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg foi administrada por via intramuscular em voluntárias saudáveis do sexo feminino. A absorção foi caracterizada por um aumento inicial da concentração plasmática, com pico de



concentração após 04 horas variando entre 4,6 a 10,2 ng/mL. No entanto, acetato de leuprorrelina e seu metabólito inativo não puderam ser distinguidos através do método utilizado neste estudo. Após um aumento inicial, as concentrações de leuprorrelina alcançaram um platô após 02 dias da administração e esta concentração se manteve relativamente estável por cerca de 04 a 05 semanas, com concentrações plasmáticas de cerca de 0,30 ng/mL.

Como a administração do medicamento é mensal, o limite máximo diário de administração não é aplicável.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Durante o início do tratamento, os níveis de esteróides gonadotropínicos e sexuais elevaram-se a um nível superior ao normal devido ao efeito estimulante natural da droga. Logo, pode ser observado aumento dos sinais e sintomas clínicos durante esse período.

Pode ocorrer piora dos sinais pré existentes e sintomas durante as primeiras semanas de tratamento. Essa piora dos sintomas pode contribuir para paralisias, com ou sem complicações fatais.

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

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

Neoplasia de próstata: inicialmente, o acetato de leuprorrelina, como qualquer agonista LH-RH, causa aumento de aproximadamente 50% nos níveis séricos de testosterona durante a primeira semana de tratamento. Ocasionalmente pode-se desenvolver breve piora dos sintomas, ou maior ocorrência de sinais e sintomas do câncer de próstata durante as primeiras semanas de tratamento com LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina). Um pequeno número de pacientes pode relatar aumento



temporário de dor óssea, que pode se controlada sintomaticamente. Assim como com outros agonistas do LH-RH, foram observados casos isolados de obstrução uretral e compressão da medula espinal em pacientes com metástases vertebrais, o que pode contribuir para paralisias com ou sem complicações fatais. Nos pacientes sob risco, deve-se iniciar a terapêutica com LUPRON® (acetato de leuprorrelina) - apresentação para uso subcutâneo diário, nas primeiras duas semanas, para facilitar a interrupção do tratamento, caso isso seja necessário. Pacientes com lesões vertebrais metastáticas e/ou obstrução do trato urinário devem ser observados atentamente nas primeiras semanas de tratamento.

Hiperglicemia e um aumento do risco de desenvolvimento de diabetes foi reportado em homens recebendo agonistas do LH-RH. Hiperglicemia pode representar o desenvolvimento de diabetes mellitus ou o agravamento do controle da glicemia em pacientes com diabetes. Deve ser realizado monitoramento periódico da glicose sanguínea e/ou hemoglobina glicosilada (HbA1c) em pacientes recebendo agonistas do LH-RH e controlados de acordo com as práticas atuais para o tratamento de hiperglicemia ou diabetes.

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

Efeitos no Intervalo QT/QTc

Foi observado o prolongamento da onda QT durante a terapia de longo prazo com inibidores andrógenos. Os médicos devem considerar se os benefícios da terapia de inibição androgênica superam os riscos potenciais em pacientes com síndrome do QT Longo congênito, anormalidades eletrolíticas ou insuficiência cardíaca congestiva e em pacientes utilizando medicamentos antiarrítmicos de Classe IA (quinidina, procainamida) ou Classe III (amiodarona, sotalol).

Exames laboratoriais: a resposta ao acetato de leuprorrelina deve ser monitorada pela avaliação dos níveis plasmáticos de testosterona, assim



como do antígeno prostático específico. Na maioria dos pacientes os níveis de testosterona se elevam acima dos valores basais na primeira semana de tratamento, retornando a esses valores ou abaixo deles no final da segunda semana. Níveis de castração são alcançados dentro de 2 a 4 semanas e, uma vez obtidos, são mantidos pelo tempo que o paciente utilizar o fármaco.

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

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

Puberdade precoce: durante a fase inicial da terapêutica, um aumento nos sinais e sintomas clínicos pode ser observado.

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

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

Ao iniciar o tratamento, os pais da criança devem estar cientes da importância da terapia contínua.

Durante os dois primeiros meses, as meninas podem menstruar ou ter sangramentos. Se o sangramento persistir além dos dois meses, o médico deverá ser informado.

Qualquer irritação no local de injeção deve ser reportada ao médico.



Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade, teratogênese: foi realizado um estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratos e camundongos. Em ratos, foi notada uma incidência dose-relacionada de hiperplasia hipofisária e adenomas hipofisários benignos, quando o medicamento foi administrado por via subcutânea por 24 meses, em altas doses diárias (0,6 a 4 mg/kg). Houve um significativo aumento de adenomas de ilhotas pancreáticas nas fêmeas e de adenomas de células intersticiais testiculares nos machos, mas sem relação com a dose (incidência maior em grupos com baixas doses). Em camundongos não foi observada qualquer anormalidade hipofisária em doses tão altas quanto 60 mg/kg, por 2 anos. Pacientes foram tratados com leuprorrelina durante até 3 anos com doses tão altas quanto 10 mg/dia e por 2 anos com doses tão altas quanto 20 mg/dia. Sinais clínicos de anormalidade hipofisária não foram observados em quaisquer desses pacientes.

Estudos de mutagenicidade foram realizados com acetato de leuprorrelina em sistemas bacterianos e de mamíferos. Tais estudos não mostraram evidências de um potencial mutagênico para esse fármaco.

O acetato de leuprorrelina pode reduzir a fertilidade feminina e masculina. A administração de acetato de leuprorrelina em ratos machos e fêmeas com doses mensais de 0,024; 0,24 e 2,4 mg/kg por 3 meses (tão baixa quanto 1/300 da dose mensal estimada para humanos) causou atrofia dos órgãos reprodutores e supressão da função reprodutiva.

Nota: A margem de segurança foi calculada baseada em uma média diária estimada de acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito (LUPRON DEPOT[®]) tanto para humanos quanto animais. Uma margem de segurança geral foi utilizada, visando contemplar todas as apresentações registradas de LUPRON[®] e LUPRON DEPOT[®].

Estudos clínicos e farmacológicos em adultos, com análogo similar ou com o acetato de leuprorrelina, mostraram completa reversão da supressão da fertilidade quando o medicamento foi interrompido após administração contínua por períodos de até 24 semanas.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em idosos: não há recomendações especiais para esta faixa etária em relação à neoplasia prostática. Muitos dos dados provêm de estudos nessa faixa etária. Nas patologias ginecológicas, não se justifica o uso de LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) em pacientes idosas, por já estarem na pós-menopausa.



Uso durante a gravidez: O uso seguro de LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) durante a gestação não foi estabelecido clinicamente. Antes de iniciar o tratamento, recomenda-se verificar se a paciente não está grávida. Existe a possibilidade da ocorrência de aborto espontâneo se a medicação for administrada durante a gravidez (ver **Contraindicações**). Se uma paciente engravidar durante o tratamento, a medicação deverá ser descontinuada.

LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) não é um contraceptivo. Se a contracepção for necessária, deve ser utilizado um método contraceptivo não hormonal.

O uso de LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) é contraindicado durante a gravidez.

Categoria X:

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

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Lactação: desconhece-se se o acetato de leuprorrelina é excretado no leite humano. Logo, LUPRON DEPOT® (acetato de leuprorrelina) não deve ser administrado em mulheres que estejam amamentando.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Interações fármaco/exames laboratoriais

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

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS



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

Homens:

Neoplasia benigna, maligna ou inespecífica (incluindo cistos e pólipos): aumento do tumor da próstata, agravamento do câncer de próstata.

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

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

Alterações do sistema nervoso: cefaleia, fraqueza muscular.

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

Alterações de pele e tecidos subcutâneos: pele seca, hiperidrose, rash, urticária, crescimento anormal de pelos, transtornos do tecido capilar, suores noturnos, hipotricose, alterações na pigmentação da pele, suor frio, hirsutismo.

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

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

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

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

Mulheres:

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

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

Alterações do sistema nervoso: cefaleia.

Alterações vasculares: vasodilatação, fogachos, hipotensão.

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

Alterações do sistema reprodutor: hemorragia vaginal, dismenorreia, alterações na menstruação, aumento das mamas, ingurgitamento mamário, atrofia mamária, corrimento genital, corrimento vaginal,



galactorreia, dor mamária, metrorragia, sintomas da menopausa, dispareunia, alterações uterinas, vaginites, menorragia.

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

Alterações investigacionais: diminuição da densidade óssea.

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

Crianças:

Alterações psiquiátricas: efeitos na labilidade emocional.

Alterações do sistema nervoso: cefaleia.

Alterações vasculares: vasodilatação.

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

Alterações do sistema reprodutor: hemorragia vaginal, corrimento vaginal, vaginites.

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

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

Homens:

Câncer de próstata

Na maioria dos pacientes, os níveis de testosterona aumentaram acima dos valores basais durante a primeira semana, diminuindo depois disso a níveis basais ou inferiores, no final da segunda semana de tratamento.

A potencial exacerbação dos sinais e sintomas durante as primeiras semanas de tratamento é uma preocupação em pacientes com metástases vertebrais e/ou obstrução urinária ou hematúria, as quais, quando agravadas, podem ocasionar problemas neurológicos como fraqueza temporária e/ou parestesia dos membros inferiores ou piora dos sintomas urinários.

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



todos os pacientes. Para a maioria das reações adversas, a relação causa e efeito não foi estabelecida.

Reações muito comuns ($\geq 1/10$)

Alterações vasculares: fogachos, vasodilatação.

Alterações investigacionais: aumento da desidrogenase láctea no sangue.

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

Alterações no metabolismo e nutrição: anorexia.

Alterações psiquiátricas: diminuição do libido.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: dispneia.

Alterações gastrointestinais: náusea, vômito, diarreia.

Alterações de pele e tecidos subcutâneos: prurido, hiperidrose.

Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo: artralgia.

Alterações do sistema reprodutor: disfunção erétil, atrofia testicular.

Alterações gerais e no local da aplicação: dor, edema periférico, fadiga, dor e endurecimento no local da injeção.

Investigações: hiperfosfatemia, aumento da AST.

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

Infecções e infestações: rinite, infecção fúngica de pele.

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

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

Alterações psiquiátricas: insônia, distúrbios do sono e depressão.

Alterações no sistema nervoso: tontura, parestesia, sonolência.

Alterações visuais: ambliopia.

Alterações auditivas: dor no ouvido, zumbido.

Alterações cardiovasculares: arritmia, angina pectoris, extrasístoles ventriculares.

Alterações vasculares: angiopatia, hipertensão, circulação periférica pobre.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: epistaxis, hemoptise, enfisema.

Alterações de pele e tecidos subcutâneos: alopecia, rash, rash maculopapular, alterações nos pelos, suores noturnos.

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



Alterações renais e urinárias: disúria, polaciúria, hematúria, retenção urinária, poliúria.

Alterações do sistema reprodutor: ginecomastia, aumento das mamas.

Alterações gerais e no local da aplicação: astenia, dor peitoral, inflamação no local da injeção, eritema no local da injeção, irritação no local da injeção e calafrios.

Investigações: diminuição da hemoglobina, aumento da ureia no sangue, aumento do ácido úrico, aumento do cálcio no sangue, aumento da ALT, aumento da gama-glutamyltransferase, diminuição da contagem de plaquetas, presença de proteína na urina, aumento da contagem de glóbulos brancos, aumento da contagem de reticulócitos.

Mulheres:

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

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

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

Alterações na Densidade Óssea

Em estudos clínicos controlados, pacientes com endometriose (6 meses de terapia) ou fibromas uterinos (3 meses de terapia) foram tratados com LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg. Em pacientes com endometriose, a densidade óssea vertebral medida pela absorciometria de feixe duplo de raios-X (DEXA) diminuiu em média 3,9% em seis meses em comparação com os valores no pré-tratamento. Para estes pacientes que foram testados com 6 ou 12 meses após a descontinuação do tratamento, a média de densidade óssea retornou para 2% com os valores de pré-tratamento. Quando LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg foi administrado por 3 meses em pacientes com fibroma uterino, a densidade óssea vertebral trabecular avaliada por radiografia digital quantitativa (QDR) revelou uma diminuição média de 2,7% em comparação com os valores basais. Seis meses após a



descontinuação do tratamento, uma tendência para a recuperação foi observada.

Endometriose

Reações muito comuns ($\geq 1/10$)

Alterações no metabolismo e nutrição: aumento de peso anormal.

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

Alterações no sistema nervoso: tontura, cefaleia.

Alterações vasculares: vasodilatação.

Alterações gastrintestinais: náusea.

Alterações de pele e tecido subcutâneo: acne.

Alterações no sistema reprodutor: vaginites.

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

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

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

Alterações no sistema nervoso: parestesia, enxaqueca, hipertonia.

Alterações visuais: falha na visão, ambliopia.

Alterações auditivas e do labirinto: vertigem.

Alterações cardíacas: palpitações.

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

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

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

Alterações renais e urinárias: disúria.

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

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

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

Infecções e infestações: infecção, pielonefrite, furunculose.

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

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



Alterações no sistema nervoso: sonolência, amnésia, síncope, ataxia.
Alterações visuais: distúrbios visuais, dor ocular.
Alterações cardíacas: taquicardia.
Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: epistaxe, disфонia.
Alterações gastrintestinais: distensão abdominal, dispepsia, flatulência, gastrite, sangramento da gengiva.
Alterações hepatobiliares: amolecimento do fígado.
Alterações de pele e tecido subcutâneo: rash maculo-papular, reação de fotossensibilidade, alterações nos pelos.
Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo: mialgia, artrite
Alterações renais e urinárias: incontinência urinária, polaciúria.
Alterações no sistema reprodutor: aumento das mamas, ingurgitamento mamário, galactorreia.
Alterações gerais e no local da aplicação: edema facial, edema generalizado, reação, massa e hipersensibilidade no local da injeção.

Fibroma uterino

Reações muito comuns ($\geq 1/10$)

Alterações no sistema nervoso: cefaleia.
Alterações vasculares: vasodilatação.
Alterações no sistema reprodutor: vaginites.

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

Alterações no metabolismo e nutrição: ganho ou perda de peso anormal.
Alterações psiquiátricas: labilidade emocional, nervosismo, diminuição do libido, insônia, depressão.
Alterações no sistema nervoso: tontura, parestesia, hipertonia.
Alterações gastrintestinais: náusea, diarreia, flatulência, dor abdominal.
Alterações de pele e tecidos subcutâneos: rash, pele seca, hiperidrose.
Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo: artropatia, artralgia, dor nas costas.
Alterações do sistema reprodutor: dor nas mamas.
Alterações gerais e no local da aplicação: dor, edema periférico, astenia, dor no local da injeção, calafrios.
Investigações: teste de função do fígado alterado.

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

Infecções e infestações: rinite, candidíase vulvovaginal, gripe.
Alterações no metabolismo e nutrição: aumento do apetite.



Alterações psiquiátricas: ansiedade.

Alterações no sistema nervoso: disgeusia, enxaqueca.

Alterações visuais: conjuntivite.

Alterações cardíacas: taquicardia.

Alterações gastrintestinais: constipação, náusea e vômito, boca seca.

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

Alterações musculoesqueléticas e do tecido conectivo: mialgia.

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

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

Investigações: testes laboratoriais anormais.

Câncer de mama

Reações muito comuns ($\geq 1/10$)

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

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

Alterações no sistema nervoso: tontura, cefaleia.

Alterações vasculares: fogachos.

Alterações gastrintestinais: náuseas.

Alterações de pele e do tecido subcutâneo: hiperidrose.

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

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

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

Infecções e infestações: infecção do trato urinário, nasofaringite.

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

Alterações no metabolismo e nutrição: diminuição do apetite.

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

Alterações no sistema nervoso: tontura postural, parestesia, sonolência, tremor, convulsão local.

Alterações visuais: visão embaçada, conjuntivite.

Alterações no ouvido e labirinto: zumbido.



Alterações cardíacas: palpitações.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: epistaxe, dispnéia, tosse, dor na orofaringe.

Alterações gastrintestinais: constipação, vômito, diarreia, dor abdominal, dor abdominal superior, dor abdominal inferior, estomatite, enjôo, desconforto abdominal, alterações na língua.

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

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

Alterações renais e urinárias: polaciúria, noctúria.

Alterações no sistema reprodutor: dismenorreia, metrorragia, sintomas da menopausa, vaginite, menorragia.

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

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

Infecções e infestações: infecção no trato respiratório superior.

Alterações hematológicas e do sistema linfático: leucopenia.

Alterações no metabolismo e nutrição: anorexia.

Investigações: aumento da temperatura corpórea.

Puberdade Precoce

Crianças

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

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

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

Alterações psiquiátricas: labilidade afetada.

Alterações no sistema nervoso: cefaleia.

Alterações vasculares: vasodilatação.

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

Alterações no sistema reprodutor: ginecomastia, vaginite.

Alterações gerais e no local da aplicação: dor, reação no local da injeção.



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

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

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

Alterações no sistema imunológico: hipersensibilidade.

Alterações endócrinas: puberdade precoce, aumento da tireóide.

Alterações no metabolismo e nutrição: aumento do apetite.

Alterações psiquiátricas: nervosismo, depressão.

Alterações no sistema nervoso: sonolência, síncope, hipercinesia.

Alterações cardíacas: bradicardia.

Alterações vasculares: hipertensão, distúrbios vasculares periféricos.

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

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

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

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

Alterações renais e urinárias: incontinência urinária.

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

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

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

Farmacovigilância pós-comercialização

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

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



Neoplasmas benignos, malignos ou inespecíficos: carcinoma de pele.

Alterações hemolinfáticas: anemia.

Alterações no sistema imunológico: reação anafilática.

Alterações endócrinas: aumento da tireóide e apoplexia hipofisária.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alterações no sistema reprodutivo: ginecomastia, mastalgia, atrofia testicular, dor testicular, dor nas mamas, alterações testiculares, edema



peniano, distúrbios penianos, dor prostática, metrorragia, distúrbios menstruais, hemorragia vaginal.

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

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

SUPERDOSAGEM

Em ratos, a administração subcutânea de doses 133 vezes superiores à posologia recomendada para crianças e adultos de acordo com o peso corporal, resultou em dispnéia, atividade diminuída e irritação no local da injeção. Não há, contudo, um quadro clínico característico desta situação. Nos estudos clínicos iniciais, em que houve o emprego, em pacientes com neoplasia da próstata, de posologias subcutâneas diárias de acetato de leuprorrelina tão altas quanto 20 mg/dia durante até 2 anos, não ocorreram reações adversas diferentes daquelas observadas quando foi utilizada uma posologia de 1 mg/dia. Em casos de superdosagem, os pacientes deverão ser monitorados cuidadosamente, devendo ser adotadas medidas de suporte e tratamento sintomático.

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

ARMAZENAGEM

LUPRON DEPOT[®] (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg e 7,5 mg e a respectiva ampola do diluente devem ser armazenados em temperatura ambiente (15-30°C) e protegidos da luz. Não congelar. Manter o produto na embalagem até seu uso.

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

MS n° 1.0553.0183



Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF-RJ nº 6572

Fabricado por: Takeda Pharmaceutical Company Limited
Osaka - Japão

Embalado por: Abbott Laboratories S.A.
Madrid, Espanha

Importado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro, RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo – SP
CNPJ 56.998.701/0001-16

Sob licença exclusiva de Takeda Pharmaceutical Company Limited

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº de lote, data de fabricação e validade: vide rótulo e cartucho.

ABBOTT CENTER

Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br