



**Eligard<sup>®</sup>**

**7,5mg  
22,5mg  
45mg**

**Pó liófilo para suspensão injetável**

**ELIGARD®**  
**acetato de leuprorrelina**

## APRESENTAÇÕES

Pó líofilo para suspensão injetável

ELIGARD® 7,5 mg (acetato de leuprorrelina) é apresentado em embalagem contendo duas seringas (Seringa “B” contém pó líofilo de acetato de leuprorrelina e Seringa “A” contém (diluyente) sistema polimérico ATRIGEL®), agulha e sachês dessecantes para controle de umidade do produto.

ELIGARD® 22,5 mg (acetato de leuprorrelina) é apresentado em embalagem contendo duas seringas (Seringa “B” contém pó líofilo de acetato de leuprorrelina e Seringa “A” contém (diluyente) sistema polimérico ATRIGEL®), agulha e sachês dessecantes para controle de umidade do produto.

ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprorrelina) é apresentado em embalagem contendo duas seringas (Seringa “B” contém pó líofilo de acetato de leuprorrelina e Seringa “A” contém (diluyente) sistema polimérico ATRIGEL®), agulha e sachês dessecantes para controle de umidade do produto.

## USO SUBCUTÂNEO

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

#### COMPOSIÇÃO

##### 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-coglicolídeo).

\*É fornecida uma quantidade superior de cada componente devido à retenção da suspensão injetável na seringa e na agulha, após a administração do produto no paciente. O desenvolvimento da formulação foi realizado de modo que seja administrado 7,5 mg de acetato de leuprorrelina 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 administrado 22,5 mg de acetato de leuprorrelina para o paciente.

##### ELIGARD® 45 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 administrado 45 mg de acetato de leuprorrelina para o paciente.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

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

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### • Tratamento paliativo do câncer de próstata avançado

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

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

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

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

**Tabela 1. Resumo dos Estudos Clínicos de ELIGARD®**

	7,5 mg	22,5 mg	45 mg
Número do estudo	AGL9904	AGL9909	AGL0205
Número Total de pacientes	120 (117 concluíram)	117 <sup>2</sup> (111 concluíram) <sup>3</sup>	111 (103 concluíram) <sup>4</sup>
Estágio A	-	2	5

Estágios de Jewett	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 ( $\leq 50$ 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 <sup>1</sup> (100%)	111 (100%)	102 (99%)
<ol style="list-style-type: none"> <li>Dois pacientes se retiraram por motivos não relacionados ao medicamento.</li> <li>Um paciente recebeu menos que uma dose completa no Basal, nunca apresentou supressão, foi retirado no Dia 73 e recebeu um tratamento alternativo.</li> <li>Todos os pacientes não avaliáveis que atingiram nível de castração no Dia 28 mantiveram o nível de castração durante todo o estudo até o momento de retirada.</li> <li>Dois pacientes foram retirados antes da coleta de sangue do Mês 1. Um paciente não atingiu nível de castração e foi retirado no Dia 85. Todos os 5 pacientes não avaliáveis que atingiram nível de castração no Dia 28 mantiveram o nível de castração durante todo o estudo até o momento de retirada.</li> </ol>				

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

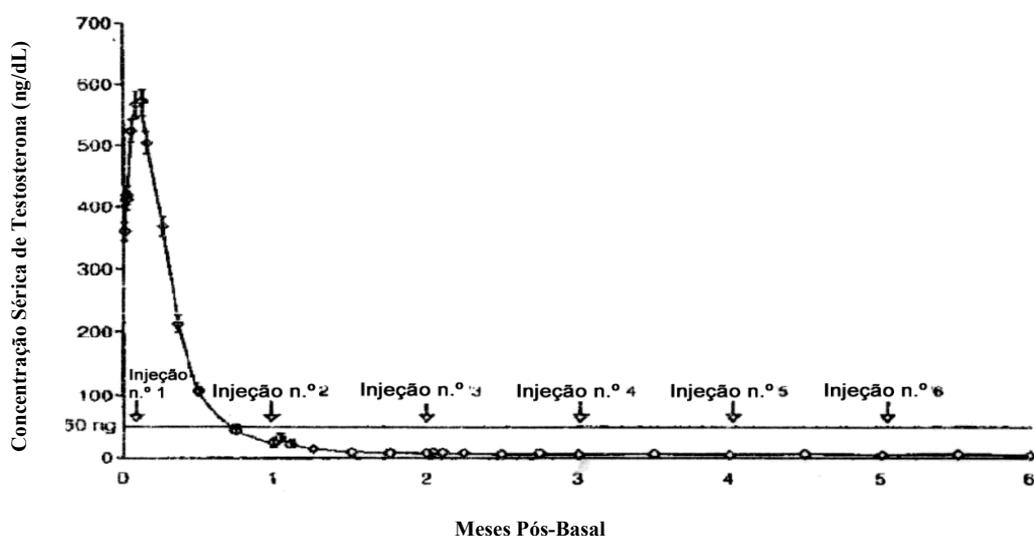


Figura 2. ELIGARD® 22,5 mg - Concentrações séricas médias de testosterona (n = 111).

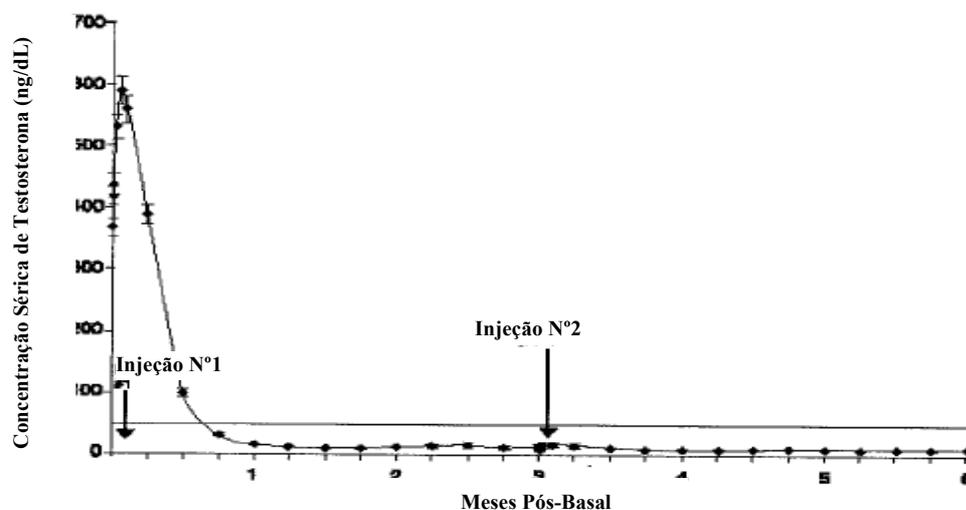
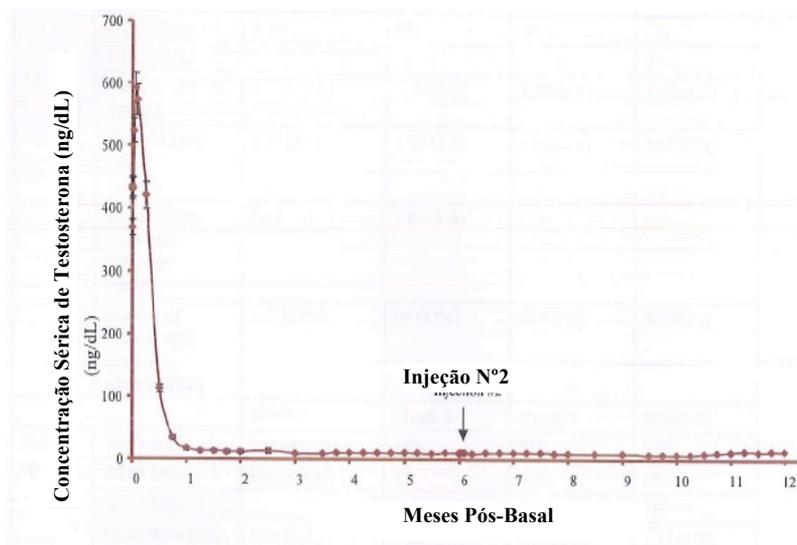


Figura 3. ELIGARD® 45 mg - Concentrações séricas médias de testosterona (n=103)



O PSA sérico diminuiu em todos os pacientes em todos os estudos cujos valores Basais estavam elevados acima do limite normal. Consulte a Tabela 2 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 <sup>1</sup>	88%	94%	90%
	<i>Status</i> da OMS = 1 <sup>2</sup>	11%	6%	7%

	Status da OMS = 2 <sup>3</sup>			3%
	Dor Óssea Média <sup>4</sup> (intervalo)	1,22 (19)	1,20 (1-9)	1,38 (1-7)
	Dor Urinária Média (intervalo)	1,12 (1-5)	1,02 (1-2)	1,22 (1-8)
	Sinais e Sintomas Urinários Médios (intervalo)	Baixo	1,09 (1-4)	Baixo
	Número de Pacientes com Anormalidades de Próstata	102 (85%)	96 (82%)	89 (80%)
		Mês 6	Mês 6	Mês 12
Acompanhamento	Status da OMS = 0	Inalterado	96%	94%
	Status da OMS = 1	Inalterado	4%	5%
	Status da OMS = 2			1%
	Dor Óssea Média (intervalo)	1,26 (1-7)	1,22 (1-5)	1,31 (1-8)
	Dor Urinária Média (intervalo)	1,07 (1-8)	1,10 (1-8)	1,07 (1-5)
	Sinais e Sintomas Urinários Médios (intervalo)	Modestamente Reduzidos	1,18 (1-7)	Modestamente Reduzidos
	Número de Pacientes com Anormalidades de Próstata	77 (64%)	76 (65%)	60 (58%)

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

#### • Puberdade Precoce Central

A eficácia de ELIGARD<sup>®</sup> 45 mg na Puberdade Precoce Central foi avaliada em um estudo não-controlado, aberto, de braço único, realizado com 60 pacientes (58 sexos feminino e 2 sexos masculino, sem tratamento prévio de um agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas) com puberdade precoce central. Os pacientes receberam duas doses de ELIGARD<sup>®</sup> 45 mg e foram observados por 12 meses. A média de idade foi de 7 anos e 6 meses (os pacientes possuíam idade entre 4 a 9 anos) no início do tratamento. Em crianças com Puberdade Precoce Central, ELIGARD<sup>®</sup> 45 mg reduziu as gonadotrofinas estimuladas e basais aos níveis pré-púberes. A supressão das concentrações de pico de LH estimuladas para < 4 UI/L foi alcançada em 88,1 % dos pacientes no sexto mês. Quase todos os pacientes atingiram a supressão da concentração de estradiol ou testosterona para níveis pré-púberes na avaliação de 6 meses. A supressão foi mantida ao longo da avaliação de 12 meses (consultar a Tabela 5), com exceção de 3 pacientes (1 do sexo masculino e 2 do sexo feminino). ELIGARD<sup>®</sup> 45 mg interrompeu ou reverteu a progressão dos sinais clínicos da puberdade com reduções na velocidade de crescimento e na idade óssea. Após o início da terapia, a velocidade média de crescimento diminuiu constantemente em cada momento: em 4 semanas, foi de 8,54 ± 13,090 cm/ano e diminuiu em aproximadamente 25% na semana 48 para 6,29 ± 1,969 cm/ano. Nos 6 meses após a primeira dose, entre a semana 4 e a semana 24, a velocidade média de crescimento diminuiu aproximadamente 19%, para uma velocidade média de crescimento de 6,92 cm/ano (DP = 3,115). Nos 6 meses após a segunda dose, entre a semana 24 e a semana 48, a velocidade média de crescimento foi de 5,79 cm/ano (DP = 2,213), o que representou uma diminuição aproximada de 32% em relação à linha de base. A razão média da idade óssea para a idade cronológica diminuiu 4,9% desde o início até o final do tratamento.

**Tabela 4 – Eficácia de ELIGARD<sup>®</sup> 45 mg em crianças com PPC<sup>a</sup>**

Desfechos	% (n / N) de crianças atingindo desfechos			
	Mês 3	Mês 6	Mês 9	Mês 12
Níveis de LH < 4 UI/L <sup>b</sup>	84.7 (50/59)	88.1 (51/59) <sup>c</sup>	84.7 (50/59)	84.7 (50/59)
Níveis de estradiol < 73,4 pmol/L (< 20 pg/mL)	98.2 (56/57)	98.2 (56/57)	98.2 (56/57)	96.5 (55/57)
Níveis de testosterona < 1 nmol/L (<28.4 ng/dL)	100.0 (2/2)	100.0 (2/2)	100.0 (2/2)	50.0 (1/2)
Níveis de FSH <2,5 UI/L	62.7 (37/59)	69.5 (41/59)	44.1 (26/59)	54.2 (32/59)
Diminuição da velocidade de crescimento a partir da semana 4	55.0 (33/60)	52.5 (31/59)	52.5 (31/59)	51.7 (31/60)

<sup>a</sup> População alvo do tratamento

<sup>b</sup> Após estimulação com agonista GnRH

<sup>c</sup> Limite de eficácia primário

Sete pacientes do sexo feminino não preencheram os critérios primários de eficácia para LH <4 UI/L em 6 meses. Em quatro dos sete pacientes, os níveis de LH aos 6 meses estava entre 4,2 e 4,8 UI/L. Os três pacientes restantes apresentaram níveis de LH > 5 UI/L. No entanto, o estradiol foi suprimido para níveis pré-púberes em todos os sete pacientes em cada avaliação.

A supressão da gonadotrofina e dos hormônios sexuais gonadais (pós testes de estimulação com agonista do GnRH) e a velocidade de crescimento durante o estudo, desde a triagem até o final do estudo, são mostradas na Tabela 5.

**Tabela 5: Valores médios dos principais desfechos ao longo do tempo para ELIGARD<sup>®</sup> 45 mg em crianças com PPC**

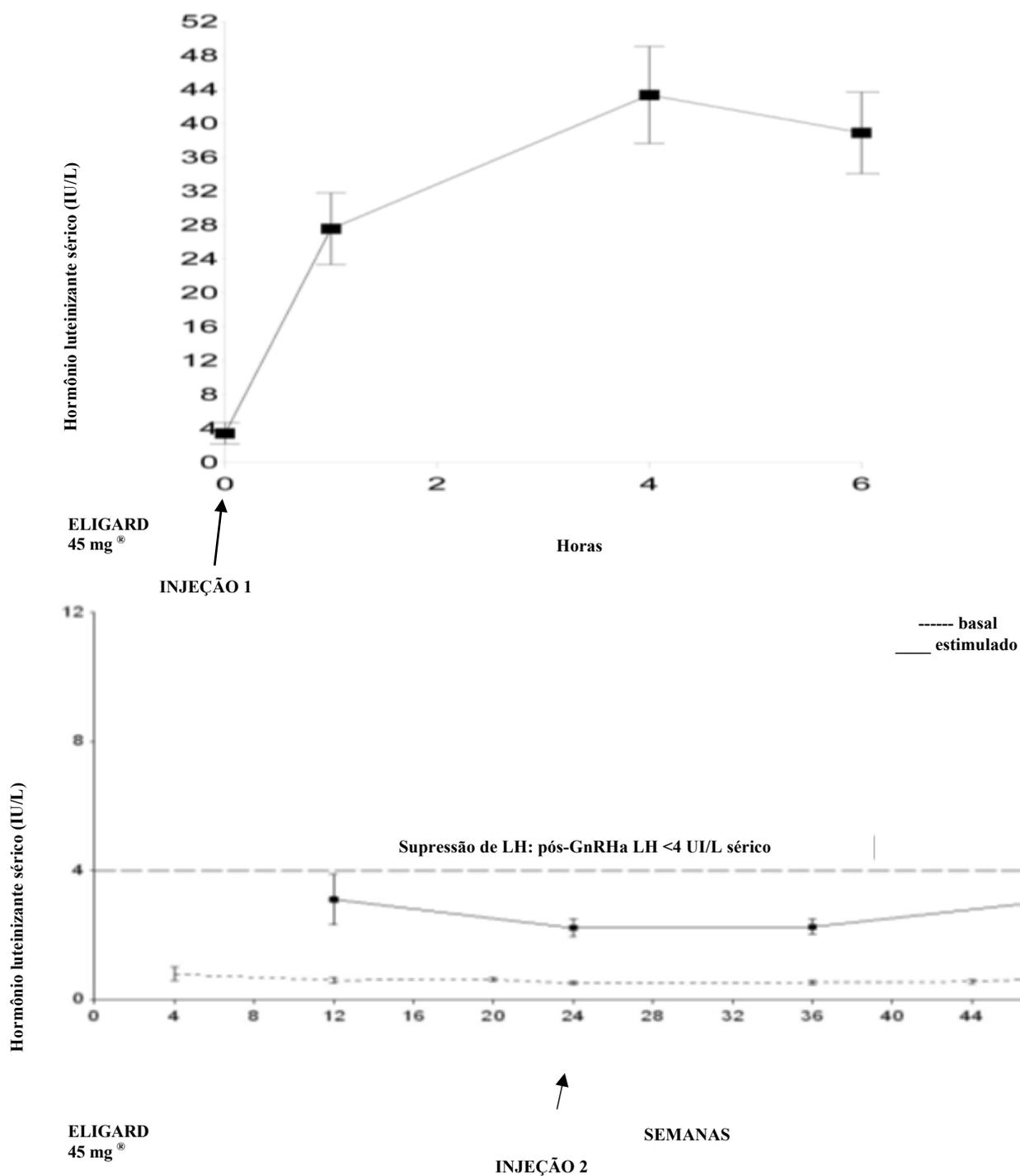
Desfechos	Valores médios ± SD				
	Triagem	Mês 3	Mês 6	Mês 9	Mês 12
Níveis de LH (UI/L) <sup>a</sup>	23,91 ± 24,56	3,11 ± 5,96	2,22 ± 2,05	2,26 ± 1,78	3,07 ± 6,17

Níveis de estradiol (pg/mL)	26,01 ± 22,89	10,8 ± 4,51	10,4 ± 1,60	10,4 ± 1,57	10,7 ± 2,63
Níveis de testosterona (ng/dL)	112,48 ± 69,34	15,86 ± 6,12	15,86 ± 6,12	11,54 ± 0,00	27,40 ± 22,43
Níveis de FSH (UI/L) <sup>a</sup>	11,04 ± 8,09	2,78 ± 2,27	2,25 ± 1,62	3,05 ± 2,03	3,08 ± 2,27
Velocidade de crescimento (cm/ano)	8,54 ± 13,09 <sup>b</sup>	8,33 ± 4,82	6,92 ± 3,12	6,48 ± 2,27	6,29 ± 1,97

<sup>a</sup> Após estimulação com agonista GnRh

<sup>b</sup> calculado na semana 4

Figura 4: Níveis médios de hormônio luteinizante após injeção de ELIGARD® 45 mg



## Referências

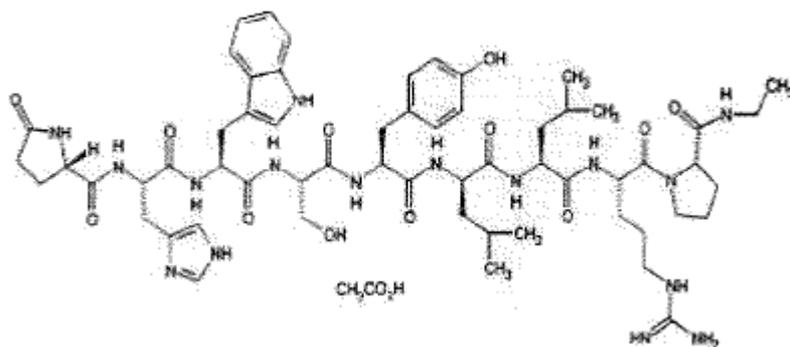
<sup>1</sup>“OSHA Hazardous Drugs.” OSHA. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Descrição

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



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) - Figura 4 - e hormônio foliculo 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 terapia contínua, 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 ( $\leq 50$  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 5).

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 6).

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 7).

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

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

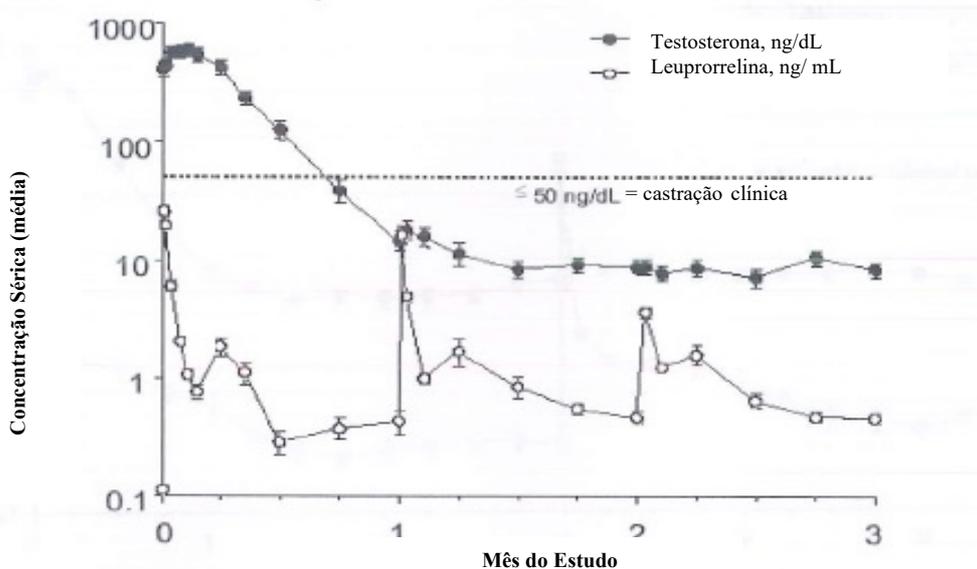
### Propriedades Farmacocinéticas

#### Absorção

ELIGARD® 7,5 mg

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

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

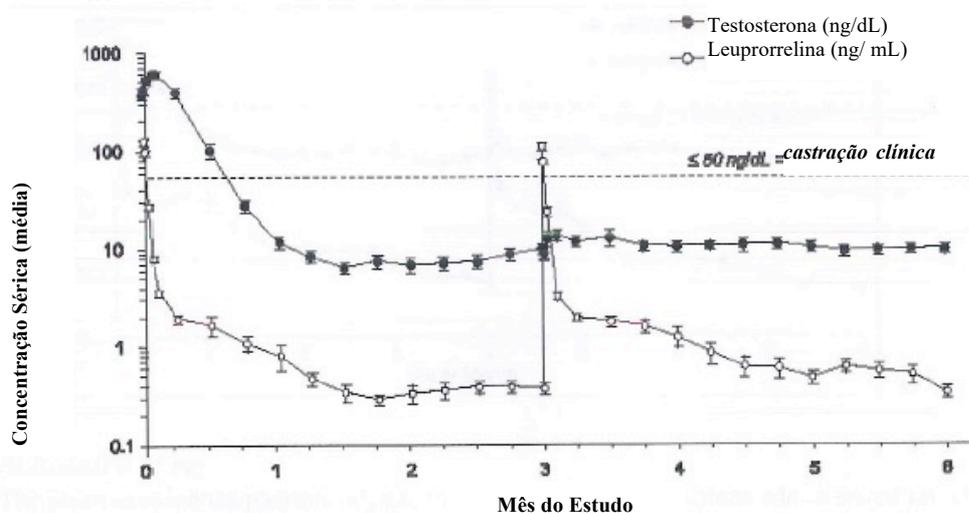


Um número reduzido de momentos de amostragem (pontos de avaliação de testosterona) resultou na redução aparente dos valores de  $C_{max}$  com a segunda e terceiras doses de ELIGARD® 7,5 mg (Figura 5).

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 6. As concentrações séricas médias de leuprorrelina se elevaram até 127 ng/mL e 107 ng/mL em aproximadamente 5 horas após a injeção inicial e a segunda injeção, respectivamente. Após o aumento inicial depois de cada injeção, as concentrações séricas permaneceram relativamente constantes (0,2 – 2,00 ng/mL).

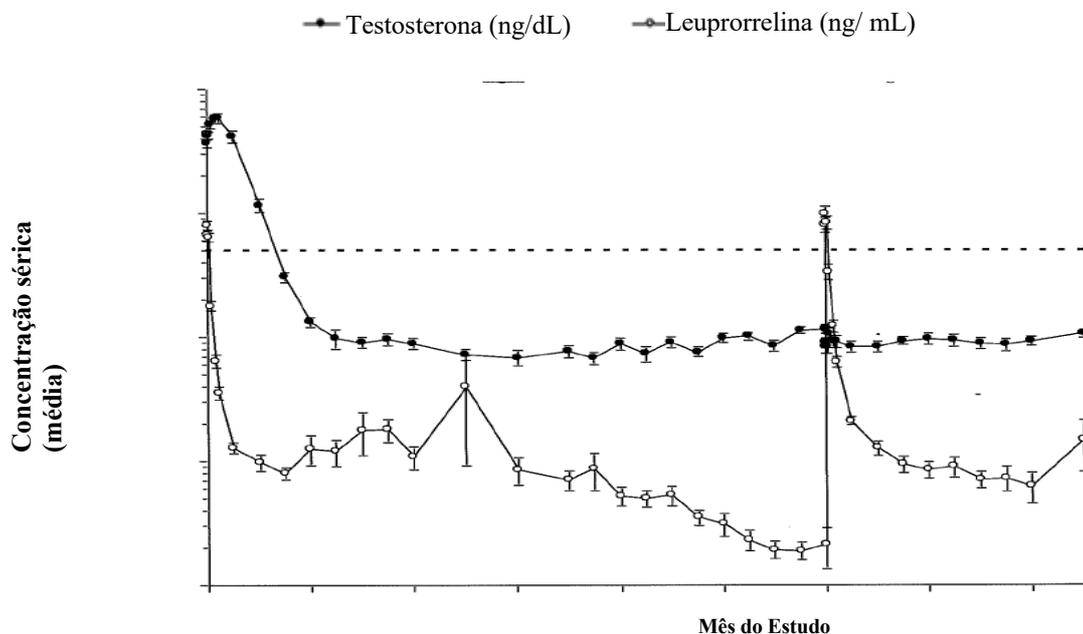
**Figura 6. Resposta Farmacocinética/Farmacodinâmica (N=22) a ELIGARD® 22,5 mg – Pacientes que Receberam Doses Inicialmente no Mês 0 e no Mês 3**



**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 7.0. 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 7. Resposta Farmacocinética/Farmacodinâmica (N=27) a ELIGARD® 45 mg – Pacientes que Receberam Doses Inicialmente no Mês 0 e no Mês 6**



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

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

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

**Raça.** Nos pacientes estudados, as concentrações séricas médias de leuprorrelina foram semelhantes, independentemente da raça. Consultar a Tabela 6 para obter a distribuição dos pacientes do estudo por raça.

**Tabela 6. 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
Hispânico	2	2	3

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

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

ELIGARD<sup>®</sup> pode causar dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Alterações hormonais esperadas que ocorrem com o tratamento com ELIGARD<sup>®</sup> aumentam o risco de aborto e dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas. ELIGARD<sup>®</sup> 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 pode causar malformação ao bebê durante a gravidez.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### **ELIGARD<sup>®</sup> (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg, 22,5 mg e 45 mg utilizado no tratamento do câncer de próstata avançado**

**Exacerbação do Tumor:** ELIGARD<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 45 mg causa um aumento transitório nas concentrações séricas de testosterona durante as duas primeiras semanas de tratamento. Os pacientes podem apresentar agravamento dos sintomas ou início de novos sinais e sintomas durante as primeiras poucas semanas de tratamento, incluindo dor óssea, neuropatia, hematúria ou obstrução ureteral. Casos de obstrução ureteral e/ou compressão da medula espinhal, que podem contribuir para paralisia com ou sem complicações fatais, foram observados no tratamento paliativo de câncer de próstata avançado utilizando agonistas de 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<sup>®</sup> deverá ser monitorizada por meio da avaliação periódica das concentrações séricas de testosterona e antígeno prostático específico (PSA).

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

Os níveis de testosterona, semelhantes aos de castração, foram mantidos durante o tratamento com ELIGARD<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 22,5 mg.

Quando os níveis de castração foram atingidos com ELIGARD<sup>®</sup> 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. Está indicado monitorar a glicemia e/ou hemoglobina glicada (HbA1c) periodicamente em pacientes recebendo um agonista de GnRH e controlar com a prática vigente para tratamento de hiperglicemia ou diabetes.

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

**Efeito sobre o intervalo QT/QTc:** A terapia de privação androgênica pode resultar no prolongamento do intervalo QT/QTc. O médico deve avaliar se os benefícios dessa terapia superam os potenciais riscos em pacientes em situações clínicas específicas como os portadores de Síndrome congênita do QT longo, insuficiência cardíaca congestiva, alterações eletrolíticas frequentes e nos pacientes que fazem uso de drogas com potencial conhecido de alargamento do intervalo QT. Distúrbios eletrolíticos devem ser corrigidos, devendo-se monitorar periodicamente o ECG e as dosagens de eletrólitos.

##### **Gravidez e lactação**

**Categoria de risco na gravidez: X**

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

**Este medicamento pode causar malformação ao bebê durante a gravidez.**

ELIGARD<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 expostos ao Eligard, deve-se optar pela descontinuação da amamentação ou, se possível, descontinuar o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

### **ELIGARD® 45 mg utilizado no tratamento de Puberdade Precoce Central**

#### **Aumento inicial de gonadotrofinas e níveis de esteroides sexuais**

Durante a fase inicial da terapia, as gonadotrofinas e os esteroides sexuais aumentam acima da linha de base devido ao efeito estimulador inicial do medicamento. Portanto, pode ser observado um aumento nos sinais e sintomas clínicos da puberdade, incluindo sangramento vaginal.

#### **Eventos Psiquiátricos**

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

#### **Convulsões**

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

#### **Populações especiais**

##### Pacientes pediátricos

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

##### Pacientes idosos

A maioria dos pacientes (aproximadamente 70%) avaliados nos estudos clínicos em câncer de próstata avançado 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 da ocorrência de hiperplasia pituitária benigna e adenomas pituitários benignos relacionado à dose, em 24 meses, quando o medicamento foi administrado por via subcutânea em doses diárias elevadas (0,6 a 4 mg/kg). Houve um aumento significativo, mas não relacionado à dose, da ocorrência de adenomas de células das ilhotas pancreáticas em fêmeas e de adenomas de células intersticiais testiculares em machos (incidência mais elevada no grupo de dose baixa). Em camundongos, não foram observados tumores induzidos pelo acetato de leuprorrelina ou anormalidades pituitárias em doses de até 60 mg/kg 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.

#### **Osteoporose**

A terapia anti-androgênica aumenta significativamente o risco de fraturas devido à osteoporose. Dados escassos estão disponíveis sobre esse assunto. Foram observadas fraturas devido à osteoporose em 5% dos pacientes após 22 meses de terapia farmacológica de privação androgênica e em 4% dos pacientes após 5 a 10 anos de tratamento. O risco de fraturas devido à osteoporose é geralmente maior do que o risco de fraturas patológicas.

A perda óssea pode ser esperada como consequência do envelhecimento natural e também pode ser antecipada pelo uso prolongado do acetato de leuprorrelina. Em pacientes com histórico familiar de osteoporose, uso crônico de corticosteroides ou anticonvulsivantes ou abuso crônico de álcool e tabaco, o acetato de leuprorrelina pode representar um risco adicional.

**Este medicamento pode causar *doping*.**

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

ELIGARD® (acetato de leuprorrelina) apresenta prazo de validade de 24 meses, devendo ser armazenado sob refrigeração (2° a 8°C).

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

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

**Após preparo, o produto deverá ser administrado em até 30 minutos. Depois deste período, a suspensão não utilizada deverá ser descartada.**

### Características físicas e organolépticas

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® (acetato de leuprorrelina) deve ser administrado por via subcutânea, em áreas com adequadas quantidades de tecido subcutâneo (por exemplo o abdômen) e que não tenham pigmentação excessiva, nódulos, lesões e pelos. ELIGARD® (acetato de leuprorrelina) forma um depósito sólido e proporciona liberação contínua de acetato de leuprorrelina ao longo de um período de tratamento de um, três ou seis meses (Tabela 7). O conteúdo da seringa é de dose única. A injeção administra a dose de acetato de leuprorrelina incorporado em uma formulação de polímero.

**Tabela 7. Posologia Recomendada de ELIGARD® 7.5 mg, 22.5 mg e 45 mg para câncer de próstata avançado**

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

**Tabela 8. Posologia Recomendada de ELIGARD® 45 mg para Puberdade Precoce Central**

Posologia	45 mg
Dose Recomendada	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 foi evidenciada a necessidade de ajuste de dosagem em pacientes idosos.

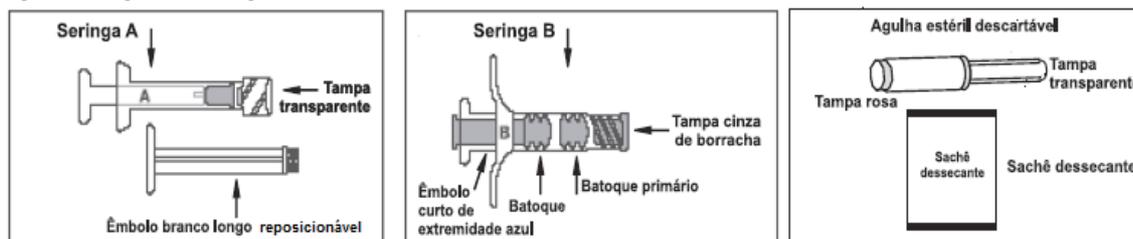
### Modo de usar

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

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

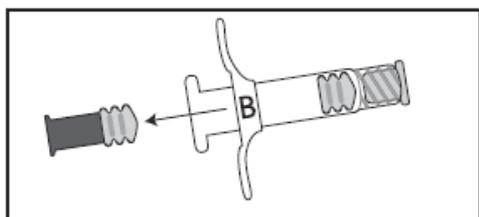
ELIGARD® possui 2 blisters: um identificado como diluente contendo a seringa A estéril preenchida com o diluente (sistema polimérico) ATRIGEL®, um êmbolo branco longo reposicionável e sachê dessecante; o outro identificado como ELIGARD® contendo a seringa B estéril preenchida com pó líofilo de acetato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

**Figura 8: imagens das seringas de ELIGARD®**

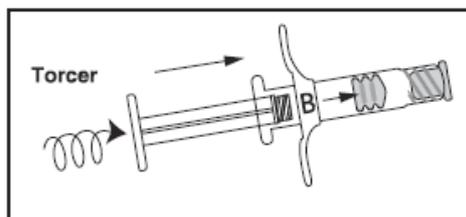


Seguir as instruções fornecidas para garantir a preparação adequada de ELIGARD® antes da administração:

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 9). Introduzir suavemente o êmbolo branco longo reposicionável no batoque primário da Seringa B, girando-o no local (Figura 10).



**Figura 9**



**Figura 10**

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

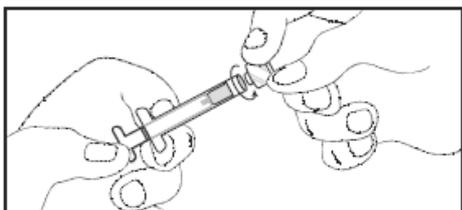


Figura 11

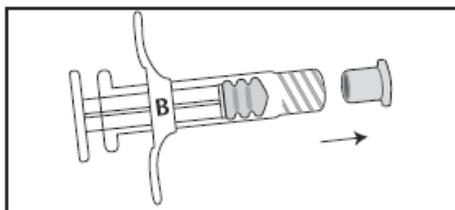


Figura 12

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

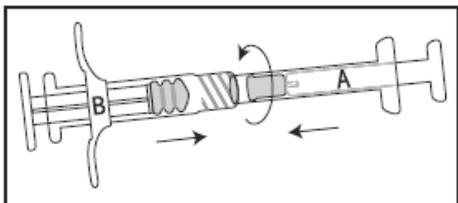


Figura 13

5. Misturar totalmente o produto, empurrando o conteúdo das seringas para frente e para trás (durante aproximadamente 45 segundos) para obter uma suspensão uniforme (Figura 14).

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

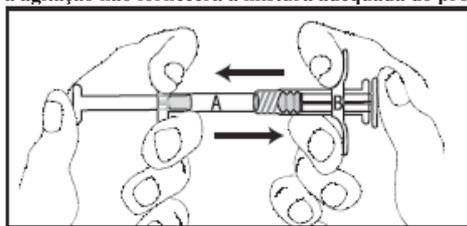
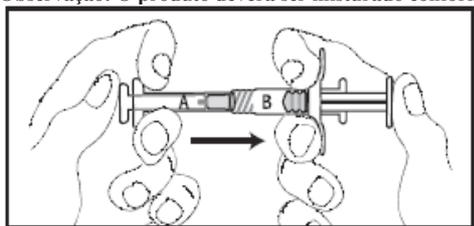
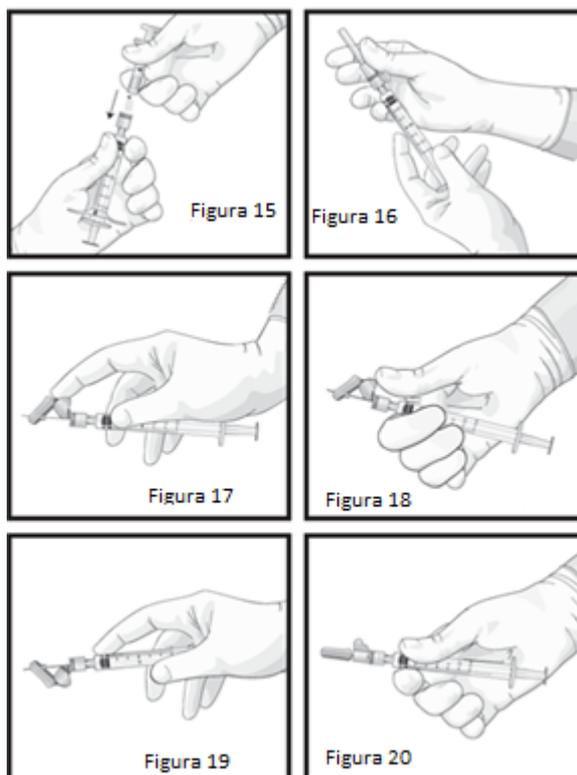


Figura 14

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

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

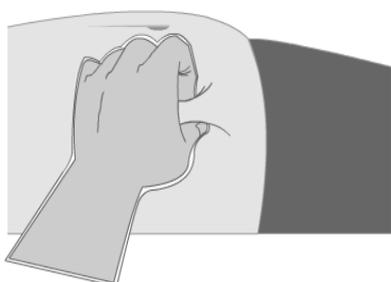


7. Mantenha a Seringa B em posição vertical. Conecte a agulha à extremidade da Seringa B (figura 16) empurrando e girando o cartucho da agulha até que esteja firmemente acoplado. Não encaixe a agulha na seringa antes de remover sua tampa rosa. Remova o capuz protetor da agulha antes da administração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

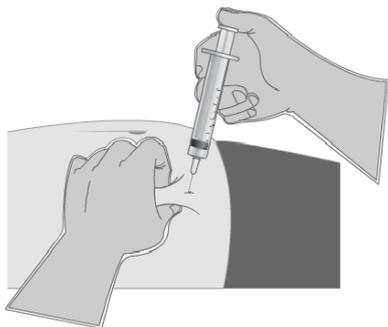
#### Procedimento de Administração

**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 para uma injeção subcutânea, escolha uma área que não tenha sido utilizada recentemente.
2. Limpe a área entorno do local da injeção com um algodão umedecido em álcool.



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



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

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

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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

ELIGARD®, 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 hematúria. 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 10).

Durante os estudos clínicos, os locais da injeção foram rigorosamente monitorados. Consulte a Tabela 9 para obter um resumo dos eventos relatados no local da injeção para câncer de próstata.

**Tabela 9. Eventos Adversos Relatados no Local da Injeção (Câncer de próstata avançado)**

	7,5 mg AGL9904	22,5 mg AGL9909	45 mg 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 <sup>2</sup>
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 <sup>3</sup>
Eritema (geralmente breve e leve)	2,6% das injeções (12,5% dos pacientes)	0,9% das injeções <sup>1</sup> (1,7% dos pacientes)	
Equimose (Leve)	2,5% das injeções (11,7% dos pacientes)	1,7% das injeções (3,4% dos pacientes)	2,3% das injeções <sup>3</sup>
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)		

- 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.
- 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.
- 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 não foram 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 ≥2% dos pacientes (Tabela 7).

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

**Tabela 10. Resumo de Eventos Adversos Sistêmicos, Possíveis ou Provavelmente Relacionados, Relatados por  $\geq 2\%$  dos Pacientes tratados com ELIGARD® com câncer de próstata avançado:**

		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 (17,5%)		7 (6,0%)	13 (11,7%)
	Fadiga				
	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, possíveis ou provavelmente relacionados, foram relatados por  $<2\%$  dos pacientes tratados com ELIGARD® nestes estudos clínicos de câncer de próstata.

**Tabela 11. Resumo de Eventos Adversos Sistêmicos, possíveis ou provavelmente relacionados, relatador por  $<2\%$  dos pacientes tratados com ELIGARD® nestes estudos clínicos de câncer de próstata.**

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.

Na população de pacientes estudada com ELIGARD® 7,5 mg, foram relatados um total de 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® 4 mg, 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, foram relatados 89 eventos adversos de fogachos em 64 pacientes. Destes, 62 eventos (70%) foram leves, 27 (30%) foram moderados; nenhum foi grave.

**Tabela 12: Reações adversas relatadas por  $\geq 3\%$  dos pacientes tratados com ELIGARD® 45 mg em um estudo aberto, de braço único (para o tratamento de Puberdade Precoce Central)**

Reação adversa	Número de pacientes que reportaram o evento (%) (N total = 64)
<b>Desordens gastrointestinais</b>	
Dor abdominal	6 (9.4%)
Náusea	5 (7.8 %)
Constipação	4 (6.3%)
Vômito	4 (6.3 %)
<b>Desordens Gerais</b>	
Febre	11 (17.2 %)
<b>Infecções e Infestações</b>	
Nasofaringite	14 (21.9 %)
Infecção do trato respiratório superior	4 (6.3%)
Faringite	3 (4.7 %)
Faringite estreptocócica	3 (4.7 %)
Sinusite	3 (4.7 %)
Bronquite	3 (4.7%)
<b>Desordens do sistema nervoso</b>	
Dor de cabeça	10 (15.6 %)
<b>Desordens do mediastino, torácico e respiratório</b>	
Tosse	8 (12.5 %)
Broncoespasmos	4 (6.3%)
Tosse produtiva	4 (6.3%)
<b>Desordens Vasculares</b>	
Rubor	3 (4.7 %)

As reações no local da injeção relacionadas ao tratamento, que ocorreram dentro de 2 semanas após a administração de ELIGARD® incluíram: dor no local da injeção (26,6%) e eritema no local da injeção (9,4%). Esses relatos foram considerados menores e resolvidos em dias.

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

#### Experiência pós-comercialização

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

**Tabela 13: Resumo dos eventos adversos observados no período pós-aprovação de medicamentos que contêm acetato de leuprorrelina.**

Sistema Corporal	Evento Adverso
Reações Alérgicas	Anafilaxia, <i>rash</i> , urticária e reações fotossensíveis.
Desordens gastrointestinais	Náusea, dor abdominal e vômito.
Desordens gerais e do local de administração	Dor no peito, reações no local de aplicação incluindo endurecimento e abscesso.
Investigações	Diminuição de glóbulos brancos, aumento de peso.
Desordem de nutrição e metabolismo	Diabetes mellitus.
Desordens musculoesqueléticas e Distúrbio do tecido conjuntivo	Sintomas do tipo tenossinovite.
Desordens psiquiátricas	Instabilidade emocional, como choro, irritabilidade, impaciência, raiva e agressão foram observadas em pacientes após o uso de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas, incluindo ELIGARD®. Depressão, incluindo raros relatos de ideações suicidas e tentativas de suicídios, foram reportadas para esta classe de medicamentos. Muitos, mas não todos, destes pacientes possuíam histórico prévio de doenças psiquiátricas com aumento de risco de depressão.
Desordens do sistema nervoso central	Neuropatia periférica, convulsão, fratura espinhal/paralisia.
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneos</b>	Rubor, hiperidrose.

<b>Desordens vasculares</b>	Hipertensão, hipotensão.
<b>Sistema respiratório:</b>	Doença pulmonar intersticial.
<b>Apoplexia de hipófise</b>	Durante a pós comercialização, casos raros de apoplexia de hipófise (uma síndrome clínica secundária ao infarto da hipófise) foram reportados após a administração de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas. Na maioria desses casos, foi diagnosticado um adenoma hipofisário, com a maioria dos casos de apoplexia hipofisária ocorrendo dentro de 2 semanas após a primeira dose e alguns na primeira hora. Nesses casos, a apoplexia hipofisária se apresentava com dor de cabeça súbita, vômito, alterações visuais, oftalmoplegia, estado mental alterado e, às vezes, colapso cardiovascular.

ELIGARD® 45 mg

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa”.**

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

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

#### DIZERES LEGAIS

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.2214.0074

Farm. Resp.: Marcia da Costa Pereira

CRF-SP: nº 32.700

#### Importado por:

Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A.

Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400

Pindamonhangaba - SP

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

Indústria Brasileira

#### Fabricado por:

Tolmar, Inc.

701 Centre Avenue

Fort Collins, CO 80526

Estados Unidos

SAC: 0800-166575

www.zodiac.com.br

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 10/11/2020.

