

1. NOME DO MEDICAMENTO

ELIGARD 22,5 mg pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma seringa pré-cheia com pó para solução injetável contém 22,5 mg de acetato de leuprorrelina, equivalente a 20,87 mg de leuprorrelina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó (Seringa B):

Seringa pré-cheia com um pó branco a esbranquiçado.

Solvente (Seringa A):

Seringa pré-cheia com solução límpida, incolor a amarela pálida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ELIGARD 22,5 mg está indicado para o tratamento do cancro da próstata avançado hormonodependente e para o tratamento do cancro da próstata de alto risco localizado e cancro da próstata hormonodependente localmente avançado em combinação com radioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos do sexo masculino

ELIGARD 22,5 mg deve ser administrado sob a supervisão de um profissional de saúde que tenha disponível a perícia apropriada para monitorizar a resposta ao tratamento.

ELIGARD 22,5 mg é administrado trimestralmente como uma única injeção subcutânea. A solução injetada forma um depósito sólido de libertação do medicamento e fornece uma libertação contínua de acetato de leuprorrelina por um período de três meses.

Como regra, a terapia do cancro da próstata avançado com ELIGARD 22,5 mg envolve um tratamento de longa duração e a terapia não deve ser interrompida quando ocorre remissão ou melhorias.

ELIGARD 22,5 mg pode ser utilizado como terapêutica neoadjuvante ou adjuvante em combinação com radioterapia no cancro da próstata de alto risco localizado e localmente avançado.

A resposta ao ELIGARD 22,5 mg deve ser monitorizada por medição dos níveis séricos do antígeno específico da próstata (PSA). Estudos clínicos mostraram que os níveis de testosterona aumentaram durante os 3 primeiros dias de tratamento, na maioria dos doentes não

orquidectomizados, e depois diminuíram abaixo dos níveis de castração médica dentro de 3 a 4 semanas. Uma vez atingidos, os níveis de castração foram mantidos enquanto a terapia medicamentosa continuou (< 1% de aumentos súbitos dos níveis de testosterona). No caso de a resposta do doente parecer ser subótima, deverá ser confirmado que os níveis séricos de testosterona atingiram ou permanecem em níveis de castração. Uma vez que pode ocorrer falta de eficácia decorrente de uma incorreta preparação, reconstituição, ou administração, os níveis de testosterona devem ser avaliados nos casos de suspeita ou confirmação de erros de manipulação (ver secção 4.4).

Em doentes com cancro da próstata metastático resistente à castração não castrados cirurgicamente tratados com um agonista da GnRH, tal como leuprorrelina, e elegíveis para tratamento com inibidores de biossíntese de androgénio ou inibidores do recetor de androgénio, o tratamento com um agonista da GnRH pode ser continuado.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de ELIGARD 22,5 mg em crianças dos 0 aos 18 anos de idade não foram estabelecidas (ver também secção 4.3).

Populações específicas de doentes

Não foram realizados estudos clínicos em doentes com compromisso hepático ou renal.

Modo de administração

ELIGARD 22,5 mg deve ser preparado, reconstituído e administrado apenas por profissionais de saúde familiarizados com estes procedimentos. As instruções para a reconstituição e administração têm de ser seguidas rigorosamente (ver secção 4.4 e 6.6). Se o medicamento não for adequadamente preparado, este não deve ser administrado.

O conteúdo das duas seringas estéreis pré-cheias deve ser imediatamente misturado antes da administração do ELIGARD 22,5 mg por injeção subcutânea.

Com base em dados de experiência animal, a injeção intra-arterial ou intravenosa, respetivamente, tem de ser estritamente evitada.

Tal como acontece com outros medicamentos administrados por via subcutânea, o local da injeção deve variar periodicamente.

4.3 Contraindicações

ELIGARD 22,5 mg está contraindicado em mulheres e em doentes pediátricos.

Hipersensibilidade ao acetato de leuprorrelina, a outros agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Em doentes previamente submetidos a orquidectomia (tal como com outros agonistas da GnRH, o ELIGARD 22,5 mg não resulta numa diminuição adicional da testosterona sérica no caso de castração cirúrgica).

Como único tratamento em doentes com cancro da próstata com compressão da medula espinal ou evidência de metástases espinais (ver também secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções de utilização

Reconstituição correta: Foram notificados casos de erros de manuseamento que podem ocorrer durante qualquer fase do processo de preparação e que podem resultar numa potencial falta de eficácia. As instruções para a reconstituição e administração têm de ser seguidas rigorosamente (ver secção 6.6). Em casos de suspeita ou confirmação de erros de manuseamento, os doentes devem ser monitorizados adequadamente (ver secção 4.2).

Terapêutica de privação androgénica pode prolongar o intervalo QT:

Em doentes com história ou fatores de risco de prolongamento do intervalo QT e em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que podem prolongar o intervalo QT (ver secção 4.5), os médicos devem avaliar a relação benefício-risco, incluindo o potencial de *Torsade de pointes* antes de iniciar ELIGARD 22,5 mg.

Doenças cardiovasculares: Foi notificado, associado ao tratamento com agonistas da GnRH em homens, o risco aumentado de desenvolver enfarte do miocárdio, morte súbita cardíaca e acidente vascular cerebral. O risco parece baixo baseado na notificação através da taxa de probabilidade e deve ser cuidadosamente avaliado, juntamente com fatores de risco cardiovasculares, quando se determina o tratamento para doentes com cancro da próstata. Os doentes que recebem agonistas da GnRH devem ser monitorizados para sintomas e sinais sugestivos de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e devem ser tratados de acordo com a prática clínica atual.

Aumento transitório da testosterona: O acetato de leuprorrelina, tal como outros agonistas da GnRH, causa um aumento transitório das concentrações séricas da testosterona, dihidrotestosterona e fosfatase ácida durante a primeira semana de tratamento. Os doentes podem sentir agravamento dos sintomas ou surgimento de novos sintomas, incluindo dores ósseas, neuropatia, hematúria ou obstrução dos ureteres ou do esvaziamento da bexiga (ver secção 4.8). Estes sintomas geralmente diminuem com a continuação da terapia.

A administração adicional de um antiandrogénio apropriado deve ser considerada, começando 3 dias antes da terapia com leuprorrelina e continuando durante as primeiras duas a três semanas de tratamento. Tal tem sido notificado para prevenir as sequelas do aumento inicial de testosterona sérica.

Após a castração cirúrgica, o ELIGARD 22,5 mg não conduz a uma diminuição adicional nos níveis séricos de testosterona em doentes de sexo masculino.

Densidade óssea: Tem sido notificada na literatura médica a diminuição da densidade óssea em homens orquidectomizados ou que foram tratados com agonistas da GnRH (ver secção 4.8).

A terapia antiandrogénica aumenta significativamente o risco de fratura devido a osteoporose. Apenas estão disponíveis dados limitados sobre este assunto. As fraturas devido a osteoporose foram observadas em 5% dos doentes, após 22 meses de terapia farmacológica de privação androgénica, e em 4% dos doentes, após 5 a 10 anos de tratamento. O risco de fraturas devido a osteoporose é na generalidade maior que o risco de fraturas patológicas.

À parte da deficiência de testosterona de longa duração, a idade avançada, o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas, a obesidade e a falta de exercício podem ter influência no desenvolvimento da osteoporose.

Apoplexia hipofisária: Durante a vigilância pós-comercialização, foram notificados casos raros de apoplexia hipofisária (uma síndrome clínica secundária ao enfarte da glândula pituitária) após a administração de agonistas da GnRH, tendo a maioria ocorrido dentro de 2 semanas após a primeira dose, e alguns na primeira hora. Nestes casos, a apoplexia hipofisária surgiu como cefaleias repentinas, vômitos, perturbações visuais, oftalmoplegia, estado mental alterado, e por vezes colapso cardiovascular. É requerido cuidado médico imediato.

Hiperglicemia e diabetes: Foi notificado hiperglicemia e um risco aumentado de desenvolver diabetes em homens que receberam agonistas da GnRH. A hiperglicemia pode representar o desenvolvimento de diabetes mellitus ou um agravamento do controlo da glicemia em doentes com a diabetes. Monitorizar periodicamente a glicemia e/ou a hemoglobina glicosilada (HbA1c) em doentes que recebem agonistas da GnRH e gerir com as práticas correntes para o tratamento da hiperglicemia ou diabetes.

Convulsões: Foram observados casos pós-comercialização de convulsões em doentes a fazer terapia com acetato de leuprorrelina, com ou sem história de fatores predisponentes. As convulsões devem ser geridas de acordo com a prática clínica atual.

Hipertensão intracraniana idiopática

A hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebri) foi notificada em doentes a receber leuprorrelina. Os doentes deverão ser alertados para os sinais e sintomas de hipertensão intracraniana idiopática, incluindo dor de cabeça grave ou recorrente, perturbações de visão e tinido. Se ocorrer hipertensão intracraniana idiopática, deverá considerar-se a descontinuação da leuprorrelina.

Outros eventos: Têm sido notificados casos de obstrução dos ureteres e compressão da medula espinal com agonistas da GnRH, que podem contribuir para a paralisia com ou sem complicações fatais. Se a compressão da medula espinal ou compromisso renal se desenvolver, deve ser instituído o tratamento padrão destas complicações.

Os doentes com metástases vertebrais e/ou cerebrais, assim como os doentes com obstrução do trato urinário, devem ser monitorizados atentamente durante as primeiras semanas de terapia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação farmacocinética fármaco-fármaco com ELIGARD 22,5 mg. Não houve notificações de quaisquer interações do acetato de leuprorrelina com outros medicamentos.

Como a terapêutica de privação androgénica pode prolongar o intervalo QT, o uso concomitante de ELIGARD 22,5 mg com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT ou medicamentos capazes de induzir *Torsades de pointes*, tais como medicamentos antiarrítmicos de classe IA (por exemplo, quinidina, disopiramida) ou classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc. devem ser cuidadosamente avaliados (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não aplicável, uma vez que ELIGARD 22,5 mg está contraindicado na mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos do ELIGARD 22,5 mg sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

A capacidade de conduzir e utilizar máquinas pode estar comprometida devido a fadiga, tonturas e distúrbios visuais, sendo estes possíveis efeitos adversos do tratamento ou resultantes da doença subjacente.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas observadas com ELIGARD 22,5 mg são principalmente atribuídas à ação farmacológica específica do acetato de leuprorrelina, nomeadamente aumento e diminuição de certos níveis hormonais. As reações adversas mais frequentemente notificadas são os

afrontamentos, a náusea, o mal-estar geral e a fadiga e a irritação local transitória no sítio da injeção. Os afrontamentos ligeiros ou moderados ocorrem em aproximadamente 58% dos doentes.

Lista tabelada de reações adversas

Foram notificados os seguintes acontecimentos adversos durante os ensaios clínicos com ELIGARD 22,5 mg em doentes com carcinoma da próstata avançado. Os acontecimentos adversos são classificados por frequência como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

<i>Tabela 1: Efeitos indesejáveis em estudos clínicos com Eligard</i>	
Infeções e infestações	
Frequentes	Nasofaringite
Pouco frequentes	Infeção do trato urinário, infeção local da pele
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Pouco frequentes	Agravamento da <i>diabetes mellitus</i>
Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes	Sonhos anormais, depressão, diminuição da libido
Doenças do sistema nervoso	
Pouco frequentes	Tonturas, cefaleias, hipoestesia, insónia, distúrbios do paladar, distúrbios do olfato, vertigens
Raros	Movimentos involuntários anormais
Desconhecido	Hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebri) (ver secção 4.4)
Doenças Cardíacas	
Desconhecidas	Intervalo QT prolongado (ver secção 4.4 e 4.5)
Vasculopatias	
Muito frequentes	Afrontamentos
Pouco frequentes	Hipertensão, hipotensão
Raros	Síncope e colapso
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	Rinorreia, dispneia
Desconhecido	Doença pulmonar intersticial
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Náusea, diarreia, gastroenterite/colite
Pouco frequentes	Obstipação, xerostomia, dispepsia, vómitos
Raros	Flatulência, eructação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Equimoses, eritema
Frequentes	Prurido, suores noturnos
Pouco frequentes	Humidade, sudação aumentada
Raros	Alopécia, erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	Artralgia, dor nos membros, mialgia, arrepios, fraqueza
Pouco frequentes	Dorsalgia, câibras musculares
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	Infrequência urinária, dificuldade na micção, disúria, noctúria, oligúria

<i>Tabela 1: Efeitos indesejáveis em estudos clínicos com Eligard</i>	
Pouco frequentes	Espasmos da bexiga, hematúria, frequência urinária agravada, retenção urinária
Doenças da mama e do sistema reprodutivo	
Frequentes	Sensibilidade mamária, atrofia testicular, dor testicular, infertilidade, hipertrofia mamária, disfunção erétil, tamanho do pênis diminuído
Pouco frequentes	Ginecomastia, impotência, disfunção testicular
Raros	Dor mamária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Fadiga, ardor no local da injeção, parestesia no local da injeção
Frequentes	Mal-estar geral, dor no local da injeção, equimose no local da injeção, ardor no local da injeção
Pouco frequentes	Prurido no local da injeção, induração no local da injeção, letargia, dor, pirexia
Raros	Ulceração no local da injeção
Muito raros	Necrose no local da injeção
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes	Alterações hematológicas, anemia
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Aumento da creatinina fosfoquinase sanguínea, tempo de coagulação prolongado
Pouco frequentes	Aumento da alanina aminotransferase, aumento dos triglicéridos no sangue, tempo de protrombina prolongado, aumento de peso

Outros acontecimentos adversos que foram notificados como tendo ocorrido, de forma geral, com o tratamento com o acetato de leuprorelina incluem edema periférico, embolia pulmonar, palpitações, mialgia, alteração na sensibilidade da pele, fraqueza muscular, calafrios, erupção cutânea, amnésia e distúrbios visuais. Foi observada atrofia muscular com a utilização a longo prazo de medicamentos desta classe. Raramente foi notificado o enfarte de apoplexia hipofisária pré-existente após a administração de agonistas da GnRH de curta e longa ação. Houve notificações raras de trombocitopenia e leucopenia. Foram notificadas alterações na tolerância à glucose.

Foram notificadas convulsões após administração de análogos agonistas da GnRH (ver secção 4.4).

Os acontecimentos adversos locais notificados após a injeção do ELIGARD 22,5 mg são semelhantes aos acontecimentos adversos locais associados a medicamentos similares, injetados subcutaneamente.

Geralmente, estes acontecimentos adversos localizados após a injeção subcutânea são ligeiros e descritos como sendo de breve duração.

Raramente foram notificadas reações anafiláticas/anafilatóides após administração de análogos agonistas da GnRH.

Alterações na densidade óssea

Tem sido notificado na literatura médica uma diminuição da densidade óssea nos homens orquidectomizados ou que tenham sido tratados com um análogo da GnRH. Pode-se prever que longos períodos de tratamento com a leuprorrelina possam revelar sinais crescentes de osteoporose. No que respeita ao risco aumentado de fraturas devido à osteoporose (ver a secção 4.4).

Exacerbação de sinais e sintomas da doença

O tratamento com a acetato de leuprorrelina pode causar exacerbação dos sinais e sintomas da doença durante as primeiras semanas. Se as condições tais como metástases vertebrais e/ou obstrução urinária ou hematúria se agravarem, podem ocorrer problemas neurológicos, como fraqueza e/ou parestesia dos membros inferiores ou agravamento dos sintomas urinários.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado abaixo:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

O ELIGARD 22,5 mg não apresenta potencial para uma utilização abusiva e uma sobredosagem propositada é pouco provável. Não existem relatos de abuso ou sobredosagem durante a prática clínica com acetato de leuprorrelina, mas na eventualidade de ocorrer uma exposição excessiva é recomendada observação e tratamento sintomático de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação farmacoterapêutica: 16.2.1.4 Análogos da hormona libertadora de gonadotropina
Código ATC: L02A E02

O acetato de leuprorrelina é um agonista sintético, não peptídico da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH) que existe naturalmente e que, quando administrado continuamente, inibe a secreção da gonadotropina da pituitária e suprime a esteroidogénese testicular masculina. Este efeito é reversível após a interrupção da terapia com o medicamento. No entanto, o agonista possui uma potência maior que a hormona natural e o tempo de recuperação dos níveis de testosterona pode variar de doente para doente.

A administração de acetato de leuprorrelina resulta num aumento inicial dos níveis circulantes da hormona luteinizante (LH) e da hormona folículo-estimulante (FSH), levando a um aumento transitório nos níveis dos esteroides gonadais, da testosterona e da dihidrotestosterona nos indivíduos do sexo masculino. A administração contínua do acetato de leuprorrelina resulta em

níveis diminuídos de LH e FSH. Nos homens, a testosterona é reduzida abaixo do limiar de castração (≤ 50 ng/dl). Estas diminuições ocorrem dentro de três a cinco semanas após o início do tratamento. Os níveis médios de testosterona aos 6 meses são $10,1 (\pm 0,7)$ ng/dl, comparáveis aos níveis após orquidectomia bilateral. Todos os doentes que receberam a dose completa de 22,5 mg de leuprorrelina no estudo clínico principal atingiram níveis de castração em 5 semanas; 99% atingiram-nos pelo dia 28. Na vasta maioria dos doentes, os níveis de testosterona encontrados estavam abaixo de 20 ng/dl, apesar do completo benefício destes baixos níveis não terem sido ainda estabelecidos. Os níveis de PSA diminuíram 98% em 6 meses.

Estudos de longa duração mostraram que a continuação da terapia mantém a testosterona abaixo dos níveis de castração até sete anos, e presumivelmente indefinidamente.

O tamanho do tumor não foi medido diretamente durante o programa do ensaio clínico, mas houve uma resposta tumoral benéfica indireta mostrada pela redução de 98% da média do PSA para o ELIGARD 22,5 mg.

Num ensaio clínico de fase III aleatorizado, que incluiu 970 doentes com cancro da próstata localmente avançado (maioritariamente doentes T2c-T4 e alguns doentes T1c a T2b com patologia nodal regional) dos quais 483 foram submetidos a terapêutica de privação androgénica a curto prazo (6 meses) associada a radioterapia e 487 doentes submetidos a terapêutica a longo prazo (3 anos), uma análise de não-inferioridade comparou o tratamento hormonal concomitante e adjuvante a curto e longo prazo a com um agonista de GnRH (triptorrelina ou goserrelina). A mortalidade global a 5 anos foi de 19,0% e 15,2%, no grupo de doentes submetidos a terapêutica a curto prazo e a longo prazo, respetivamente. O *Hazard Ratio* observado de 1,42 com um IC de 95,71% superior unilateral de 1,79 ou IC de 95,71% bilateral de 1,09; 1,85 ($p = 0,65$ para não inferioridade), demonstra que a radioterapia associada a 6 meses de terapêutica de privação androgénica proporciona uma sobrevida inferior comparativamente a radioterapia associada a 3 anos de terapêutica de privação androgénica. A sobrevida global a 5 anos de tratamento a longo prazo e de tratamento de curto prazo mostra 84,8% de sobrevida e 81,0%, respetivamente. A qualidade de vida global usando QLQ-C30 não foi significativamente diferente entre os dois grupos ($p = 0,37$). Os resultados são dominados pela população de doentes com tumores localmente avançados.

A evidência para a indicação no cancro de próstata localizado de alto risco é baseada em estudos publicados de radioterapia combinada com análogos do GnRH, incluindo o acetato de leuprorrelina. Foram analisados dados clínicos de cinco estudos publicados (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 e D'Amico *et al.*, JAMA, 2004), os quais demonstram todo um benefício na combinação de um análogo da GnRH com radioterapia. Nos estudos publicados não foi possível uma clara diferenciação das respetivas populações em estudo para as indicações de cancro da próstata localmente avançado e cancro da próstata de alto risco localizado.

Dados clínicos demonstraram que a radioterapia seguida de 3 anos de terapêutica de privação androgénica é preferível à radioterapia seguida de 6 meses de terapêutica de privação androgénica.

A duração recomendada de terapêutica de privação androgénica segundo as orientações clínicas para doentes T3-T4 a receber radioterapia é de 2-3 anos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: Em doentes com carcinoma da próstata avançado, as concentrações séricas médias de leuprorrelina após a injeção inicial aumentam para 127 ng/ml em 4,6 h (C_{max}) após a injeção. Após o aumento inicial que se segue a cada injeção (a fase “plateau” de 3 a 84 dias após cada dose) as concentrações séricas mantêm-se relativamente constantes (0,2-2 ng/ml). Não existe evidência de acumulação durante doses repetidas.

Distribuição: O volume médio de distribuição no estado estacionário da leuprorrelina após administração por bólus intravenoso em voluntários saudáveis do sexo masculino foi de 27 litros. *In vitro*, a ligação às proteínas plasmáticas humanas variou de 43% a 49%.

Eliminação: A administração de 1 mg de acetato de leuprorrelina por bólus intravenoso, em voluntários saudáveis do sexo masculino, revelou que a depuração média sistémica foi 8,34 l/h, com uma semivida de eliminação terminal de aproximadamente 3 horas, baseado num modelo de dois compartimentos.

Não foram realizados estudos de excreção com o ELIGARD 22,5 mg.

Não foram realizados estudos de metabolismo com o ELIGARD 22,5 mg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos pré-clínicos com o acetato de leuprorrelina revelaram, em ambos os sexos, efeitos no sistema reprodutivo que eram esperados considerando as propriedades farmacológicas conhecidas. Foi demonstrado que estes efeitos eram reversíveis após a interrupção do tratamento e um período apropriado de regeneração. O acetato de leuprorrelina não mostrou teratogenicidade. Em coelhos foi observada embriotoxicidade/letalidade, em concordância com os efeitos farmacológicos do acetato de leuprorrelina no sistema reprodutivo.

Foram realizados estudos de carcinogenicidade em ratos e em ratinhos durante 24 meses. Em ratos, foi observado, após administração subcutânea, um aumento dose-dependente de apoplexia hipofisária com doses de 0,6 a 4 mg/kg/dia. Não foi observado este efeito em murganhos.

O acetato de leuprorrelina e o medicamento para administração mensal ELIGARD 7,5 mg não foram mutagénicos numa série de ensaios *in vitro* e *in vivo*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Solvente (seringa A): poli (ácido DL -lático-co-glicólico) (75:25)
N-metil-pirrolidona

Pó (seringa B): nenhum

6.2 Incompatibilidades

A leuprorrelina presente na seringa B pode deve ser misturada com o solvente da seringa A e não pode ser misturada com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Quando o produto for retirado do frigorífico, deve ser armazenado na embalagem original à temperatura ambiente (inferior a 25°C) durante até quatro semanas.

Após a primeira abertura dos estojos, o pó e o solvente para solução injetável são para reconstituição e administração imediata ao doente.

Uma vez reconstituído: utilize imediatamente, uma vez que a viscosidade da solução aumenta com o tempo.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C) na embalagem de origem para proteger da humidade. Este produto tem de estar à temperatura ambiente antes da injeção. Retirar do frigorífico aproximadamente 30 minutos antes da utilização. Uma vez fora do frigorífico, este produto pode ser armazenado na embalagem original à temperatura ambiente (inferior a 25°C) até quatro semanas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Um sistema de seringas pré-conectadas consiste em:

- uma seringa pré-cheia, de copolímero olefino cíclico contendo pó (Seringa B),
- uma seringa pré-cheia de polipropileno contendo o solvente (Seringa A),
- conector com uma botão de travão para seringa A e B..

A Seringa A tem a ponta do êmbolo de borracha termoplástica. O êmbolo da Seringa B são compostas por borracha de clorobutilo.

Estão disponíveis os seguintes tamanhos de embalagem:

- Um kit consistindo num estojo termomoldado e uma agulha estéril de 20-gauge dentro de uma embalagem de cartão. Um estojo contém um sistema de seringas pré-conectadas e uma bolsa de dessecante.
- Um pacote contendo 3 kits de um sistema de seringas pré-conectadas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Esperre que o medicamento atinja a temperatura ambiente, retirando-o do frigorífico aproximadamente 30 minutos antes da sua utilização.

Por favor, prepare primeiro o doente para a injeção, seguindo-se a preparação do medicamento de acordo com as instruções abaixo indicadas. Se o produto não for preparado utilizando a técnica apropriada, este não deve ser administrado, uma vez que pode ocorrer falta de eficácia devido a uma incorreta reconstituição do produto.

Passo 1: Numa superfície limpa, abra o estojo rasgando a folha de alumínio a partir dos cantos para remover o seu conteúdo. Descarte o dessecante. Remova o sistema de seringa pré-conectado (Figura 1.1) do estojo. Abra a embalagem da agulha de segurança (Figura 1.2) retirando a aba de papel. Nota: A Seringa A e a Seringa B ainda não devem estar alinhadas.

Figura 1.1

Conteúdo do estojo: sistema de seringas pré-conectadas

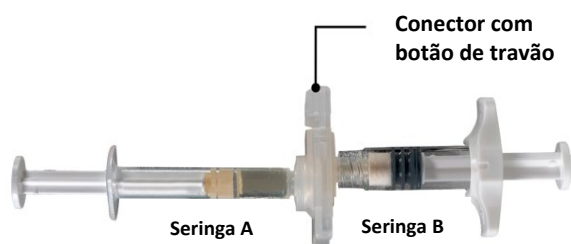


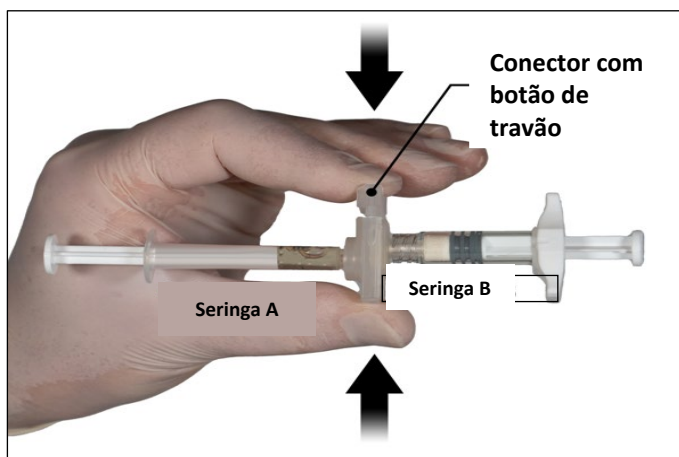
Figura 1.2

Sob o estojo: sistema de seringas pré-conectadas



Passo 2: Segure o botão de travão no conector com o dedo e o polegar e pressione (Figura 2) até ouvir um som de estalo. As duas seringas serão alinhadas. Nenhuma orientação específica do sistema de seringas é necessária para ativar o conector. Não incline o sistema da seringa (por favor, note que isto pode causar vazamento uma vez que pode parcialmente despertar as seringas).

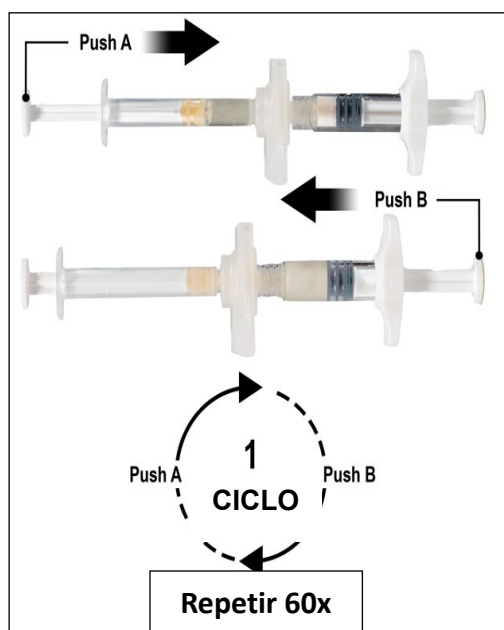
Figura 2



Passo 3: Segure as seringas numa posição horizontal, enquanto transfere o líquido da Seringa A para a Seringa B que contém o pó de acetato de leuprorrelina.

Misture cuidadosamente o produto durante 60 ciclos empurrando suavemente o conteúdo de ambas as seringas para a frente e para trás (um ciclo é um empurrão do êmbolo para a Seringa A e um empurrão do êmbolo para a Seringa B) (Figura 3). Não incline o sistema da seringa (por favor, note que isto pode causar vazamento uma vez que pode parcialmente despertar as seringas).

Figura 3



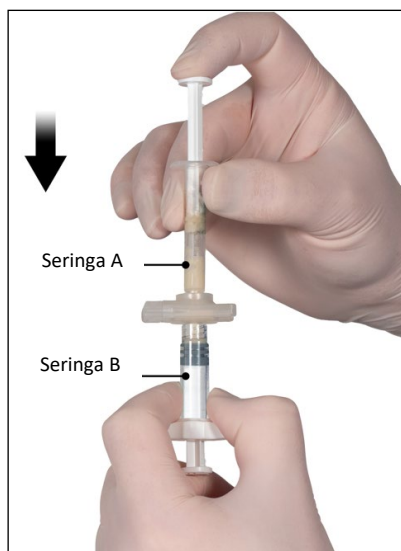
Após perfeitamente misturada, a solução viscosa obterá uma cor no intervalo entre esbranquiçada a amarelo-pálido (que poderá incluir tonalidades entre o branco e o amarelo-pálido).

Importante: Após o processo de mistura, prossiga imediatamente com o passo seguinte porque o produto fica mais viscoso ao longo do tempo. Não refrigere o produto misturado.

Por favor, note: o produto deve ser misturado conforme descrito, agitar NÃO IRÁ providenciar uma mistura adequada do produto.

Passo 4: Após misturar, mantenha as seringas verticalmente com a Seringa B por baixo. As seringas devem permanecer firmemente unidas. Transfira todo o conteúdo misturado para a Seringa B (seringa curta e larga) empurrando para baixo o êmbolo da Seringa A e retirando ligeiramente o êmbolo da Seringa B (Figura 4).

Figura 4

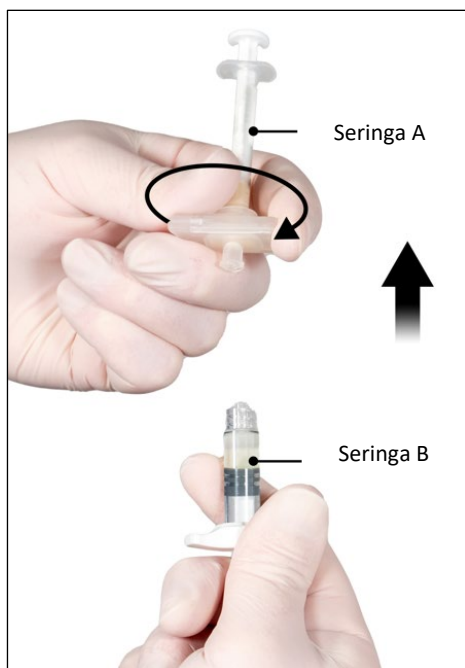


Passo 5: Enquanto se assegura que a seringa A está a ser totalmente empurrada para baixo, segure o conector e desaparafuse-o da Seringa B. A Seringa A permanecerá presa ao conector (Figura 5). Assegure que não há perda de produto para que a agulha fique corretamente fixa aquando da sua colocação.

Por favor, note: uma grande ou algumas pequenas bolhas de ar podem permanecer na formulação, isto é aceitável.

Por favor, não remova as bolhas de ar da Seringa B, nesta fase o produto pode ser perdido!

Figura 5



Passo 6:

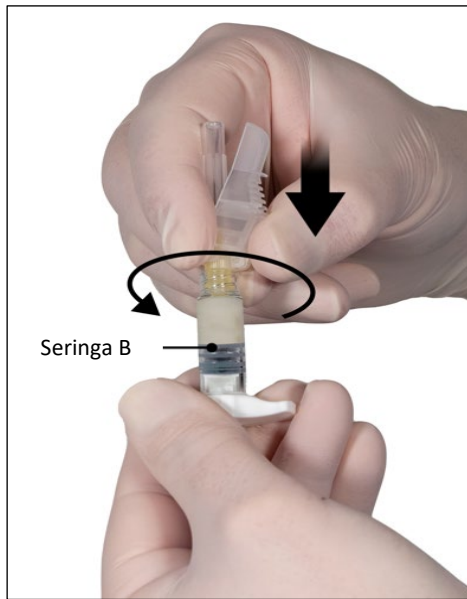
- Segure a seringa B na posição vertical e mantenha o êmbolo branco para trás a fim de evitar perda do produto.
- Fixe a agulha de segurança na seringa B segurando a seringa e rodando cuidadosamente a agulha no sentido horário aproximadamente três quartos de volta até a agulha estar fixada (Figura 6).

Não aperte excessivamente, uma vez que isso pode causar fendas no encaixe da agulha, resultando no extravasamento do produto durante a injeção. A proteção de segurança também pode ser danificada se a agulha for aparafusada com muita força.

Se o encaixe da agulha rachar, parecer estar danificado ou apresentar alguma fuga, o produto não deve ser utilizado. A agulha danificada não deve ser substituída e o produto não deve ser injetado. Deve ser eliminada a totalidade do produto de forma segura.

Em caso de danos no encaixe da agulha, deve ser utilizado um novo produto de substituição.

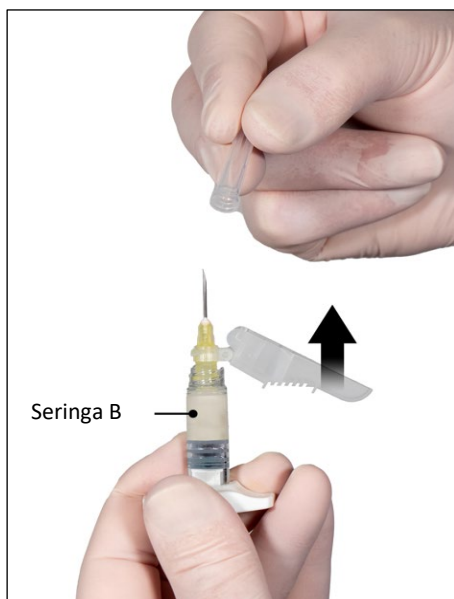
Figura 6



Passo 7: Afaste a proteção de segurança da agulha e puxe a cobertura de proteção da agulha imediatamente antes da administração (Figura 74).

Importante: Não efetue o mecanismo da agulha de segurança antes da administração. Caso o cubo da agulha pareça estar danificado ou a vaziar, o produto **NÃO** deve ser usado. A agulha danificada **NÃO** deve ser substituída e o produto **NÃO** deve ser injetado. Em caso de danos no cubo da agulha, use outro kit ELIGARD.

Figura 7

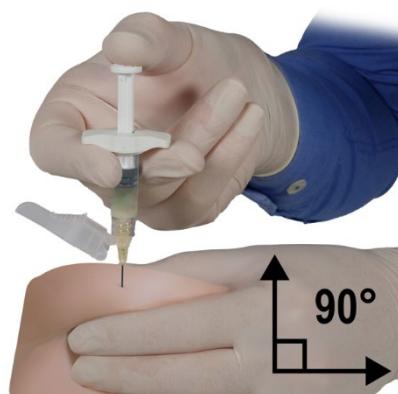


Passo 8: Antes da administração, purgue todas as bolhas de ar **grandes** da Seringa B. Administre o produto por via subcutânea, mantendo a proteção de segurança afastada da agulha.

Procedimento de administração:

- Selecione um local de injeção no abdómen, nádegas superiores ou outro local com quantidades adequadas de tecido subcutâneo que não tenha excesso de pigmento, nódulos, lesões ou pelo e não tenha sido usada recentemente.
- Limpe a área do local da injeção com uma compressa com álcool (não incluída).
- Usando o polegar e o indicador, pegue e junte a área da pele ao redor do local da injeção.
- Usando a sua mão dominante, insira a agulha rapidamente num ângulo de 90° em relação à superfície da pele. A profundidade de penetração dependerá da quantidade e plenitude do tecido subcutâneo e do comprimento da agulha. Depois que a agulha for inserida, solte a pele.
- Injete o medicamento com um empurrão lento e constante e pressione o êmbolo até que a seringa esteja vazia. Certifique-se de que a quantidade total do produto na Seringa B é injetada antes de remover a agulha.
- Retire a agulha rapidamente no mesmo ângulo de 90° usado para inserção, mantendo a pressão no êmbolo.

Figura 8



Passo 9: Após a injeção, bloqueie a proteção de segurança, utilizando qualquer um dos métodos de ativação abaixo.

1. Encerramento numa superfície plana.

Pressione a proteção de segurança, do lado da alavanca para baixo, sobre uma superfície plana (Figura 9a) para cobrir a agulha e bloquear a proteção.

Verifique a posição de bloqueio com o “clique” audível e tátil. A posição de bloqueio irá cobrir completamente a ponta da seringa.

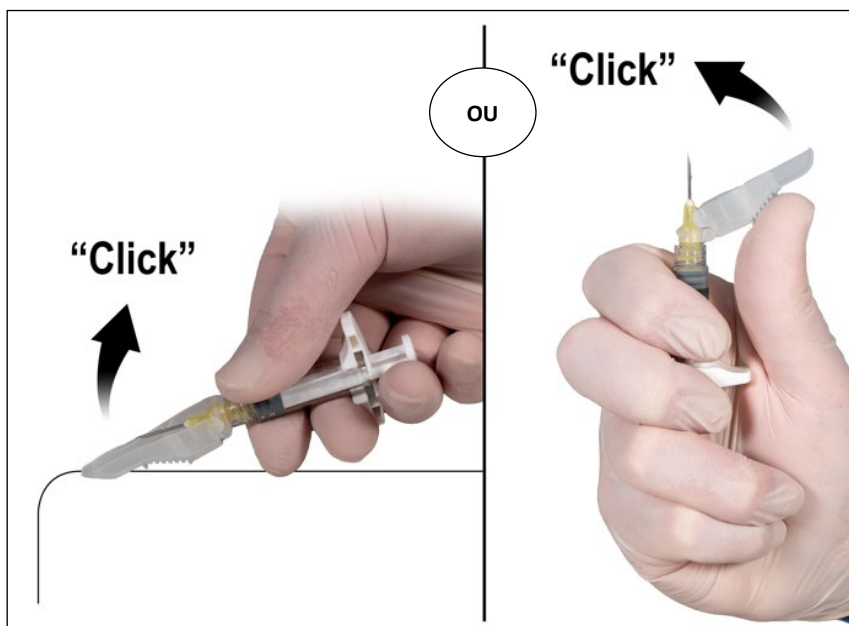
2. Encerramento com o polegar

Colocando o polegar sobre a proteção de segurança (figura 9b), cubra a agulha e bloqueie a proteção.

Verifique a posição de bloqueio com o “clique” audível e tátil. A posição de bloqueio irá cobrir completamente a ponta da seringa.

Figura 9a
Fecho numa superfície plana

Figura 9b
Fecho com o polegar



Uma vez bloqueada a proteção de segurança, coloque de imediato a agulha e a seringa num contentor apropriado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

RECORDATI Indústria Chimica e Farmacêutica S.p.A.
Via Matteo Civitali, 1
20148 Milão
Itália

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5469689 – 1 unidade, 22,5 mg, pó e solvente para solução injetável, seringa pré-cheia

N.º de registo: 5469788 – 2 unidades, 22,5 mg, pó e solvente para solução injetável, seringa pré-cheia

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de junho de 2005

Data da última renovação: 22 de agosto de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Outubro 2022