

1. NOME DO MEDICAMENTO

ELIGARD 7,5 mg pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma seringa pré-cheia com pó para solução injetável contém 7,5 mg de acetato de leuprorrelina, equivalente a 6,96 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/castanha pálida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O ELIGARD 7,5 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

O ELIGARD 7,5 mg deve ser administrado sob a supervisão de um profissional de saúde que tenha disponível a perícia apropriada para monitorizar a resposta ao tratamento.

O ELIGARD 7,5 mg é administrado mensalmente 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 um mês.

Como regra, a terapia do cancro da próstata avançado com o ELIGARD 7,5 mg envolve um tratamento de longa duração e a terapia não deve ser interrompida quando ocorre remissão ou melhorias.

O ELIGARD 7,5 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 7,5 mg deve ser monitorizada por parâmetros clínicos e pela medição dos níveis séricos do antigénio específico da próstata (AEP). 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 um procedimento de preparação, reconstituição, ou administração incorreto, 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 7,5 mg em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram estabelecidas (ver também secção 4.3).

Populações especiais específicas

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

Modo de administração

ELIGARD 7,5 mg deve ser preparado, reconstituído e administrado apenas por profissionais de saúde familiarizados com estes procedimentos. Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da sua administração, ver secção 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 7,5 mg por injeção subcutânea.

Baseado 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 7,5 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 incluídos na secção 6.1.

Em doentes previamente submetidos a orquidectomia (tal como com outros agonistas da GnRH, o ELIGARD 7,5 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: Pode ocorrer falta de eficácia devido a uma incorreta reconstituição do produto. Ver secção 4.2 e secção 6.6 para instruções de preparação e administração do produto e para avaliação dos níveis de testosterona nos casos de suspeita ou confirmação de erros de manipulação.

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 des pointes* antes de iniciar ELIGARD 7,5 mg.

Doenças cardiovasculares: Foi notificado, associado ao tratamento com agonistas da GnRH em homens, o risco aumentado de desenvolver enfarte do miocárdio, a 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 7,5 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.

A 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 dos 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 um 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. Convulsões devem ser geridas de acordo com a prática clínica atual.

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 o ELIGARD 7,5 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 7,5 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, ibutilide), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc. devem ser cuidadosamente avaliados (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não aplicável, uma vez que o ELIGARD 7,5 mg está contraindicado na mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos do ELIGARD 7,5 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 o ELIGARD 7,5 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 o ELIGARD 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
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
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 pénis 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

Tabela 1: Efeitos indesejáveis em estudos clínicos com Eligard	
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 leuprorrelina incluem edema periférico, embolia pulmonar, palpitações, mialgia, fraqueza muscular, alteração na sensibilidade da pele, 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 7,5 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 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 diretamente ao INFARMED, I.P.

INFARMED, I.P.
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)
Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

O ELIGARD 7,5 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 o acetato de leuprorrelina, mas na eventualidade de ocorrer uma excessiva exposição é recomendada a observação e o 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 6,1 ($\pm 0,4$) ng/dl, comparáveis aos níveis após orquidectomia bilateral. Todos os doentes no estudo clínico principal atingiram níveis de castração em 6 semanas; 94% atingiram-nos pelo dia 28 e 98% pelo dia 35. 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 AEP diminuíram 94% 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 94% da média do AEP para o ELIGARD 7,5 mg.

Num ensaio clínico 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 a terapêutica concomitante a curto prazo a terapêutica a longo prazo e a terapêutica hormonal adjuvante 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 unilateral com 95,71% de confiança no limite superior é 1,79 ou IC bilateral 95,71% é 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 todos um benefício na combinação de análogo do GnRH com radioterapia. Nos estudos publicados não foi possível uma clara diferenciação das respetivas populações em estudo para as indicações cancro da próstata localmente avançado e cancro de 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, atingem 25,3 ng/ml em 4-8h (C_{max}) após a injeção. Depois do aumento inicial que se segue a cada injeção (fase “plateau” de 2 a 28 dias após cada dose) as concentrações séricas permanecem relativamente constantes (0,28-1,67 ng/ml). Não existe evidência de acumulação durante doses repetidas.

Distribuição: O volume médio de distribuição no estado estacionário da leuprorrelina após a 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 7,5 mg.

Não foram realizados estudos de metabolismo com o ELIGARD 7,5 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 mutagênicos numa série de ensaios *in vitro* e *in vivo*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Solvente (seringa A): poli (ácido DL -lático-co-glicólico) (50:50)
N-metilpirrolidona

Pó (seringa B): nenhum

6.2 Incompatibilidades

A leuprorrelina presente na seringa B pode apenas 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

Duas seringas pré-cheias, uma seringa de copolímero olefino cíclico contendo pó (Seringa B) e outra seringa de polipropileno contendo o solvente (Seringa A). Juntas, as duas seringas constituem um sistema de mistura.

A Seringa A tem a ponta do êmbolo de borracha termoplástica e é tapada com uma tampa *Luer Lock* de polietileno ou polipropileno. A tampa da ponta da seringa é composta por borracha de bromobutilo e as duas pontas do êmbolo da Seringa B são compostas por borracha de clorobutilo.

Estão disponíveis os seguintes tamanhos de embalagem:

- Um *kit* consistindo em dois estojos termomoldados numa embalagem de cartão. Um estojo contém uma seringa A de polipropileno pré-cheia, um êmbolo comprido e uma bolsa dessecante. O outro

estojo contém uma seringa B de copolímero olefino cíclico pré-cheia, uma agulha estéril de 20 gauge e uma bolsa dessecante de silicone.

- Um pacote contendo *kits* de 3 x 2 seringas pré-cheias (1 x Seringa A; 1 x Seringa B).

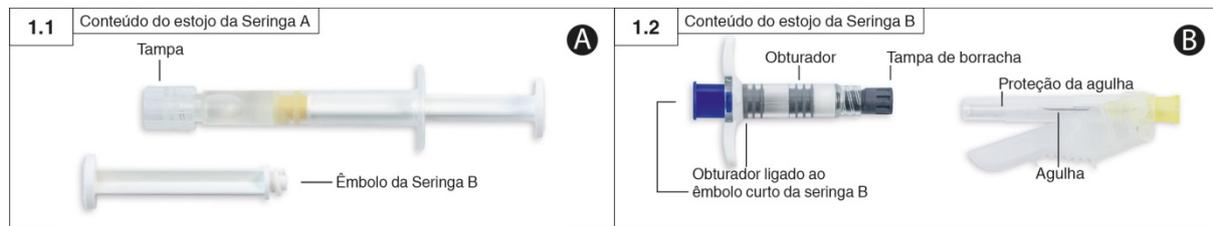
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

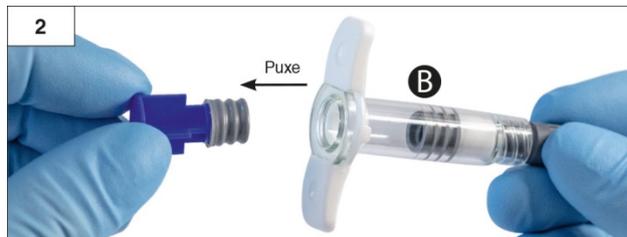
Espera que o medicamento atinja a temperatura ambiente, retirando-o do frigorífico aproximadamente 30 minutos antes da sua utilização.

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.

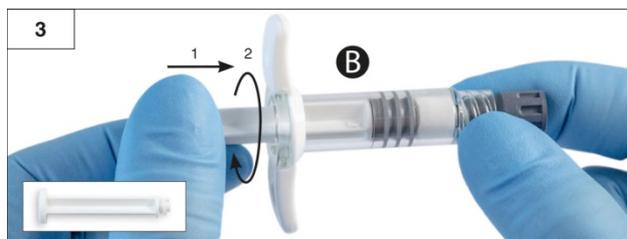
Passo 1: Abra ambos os estojos (rasgue a folha de alumínio no canto que pode ser reconhecido pela marca) e retire o seu conteúdo para uma superfície limpa (dois estojos contendo a Seringa A (Figura 1.1) e a Seringa B (Figura 1.2)). Descarte as bolsas dessecantes.



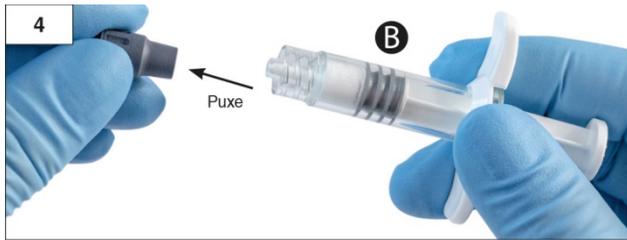
Passo 2: **Puxe**, e não desenrosque, o êmbolo curto azul com o obturador cinzento da seringa B e descarte (Figura 2). **Não tente misturar o produto com os dois obturadores.**



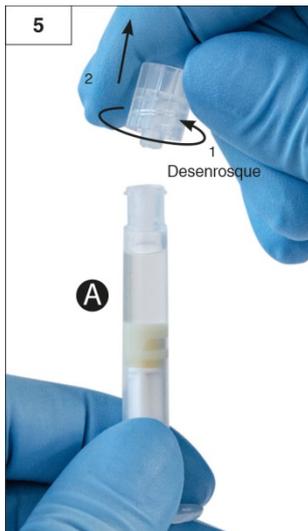
Passo 3: Enrosque gentilmente o êmbolo branco da Seringa B ao obturador cinzento da seringa B (Figura 3).



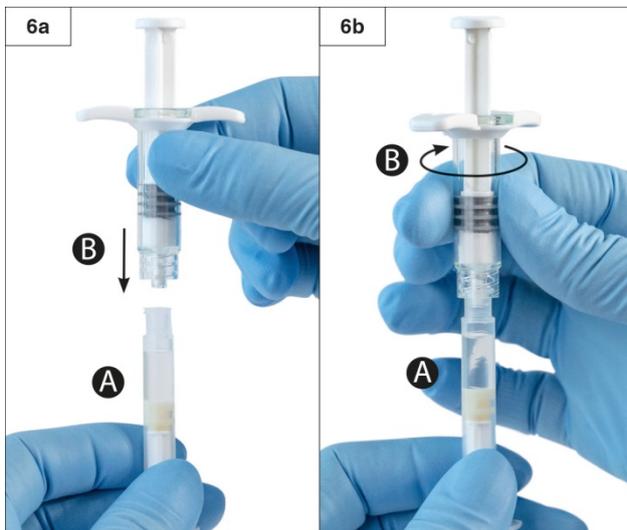
Passo 4: Retire a tampa de borracha cinzenta da Seringa B e coloque a seringa para baixo (Figura 4)



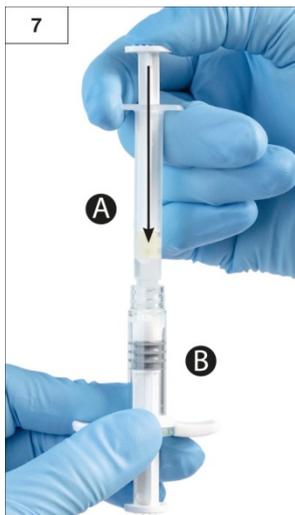
Passo 5: Segure a Seringa A verticalmente para assegurar-se que não haja perda de líquido e desenrosque a tampa transparente da Seringa A (Figura 5).



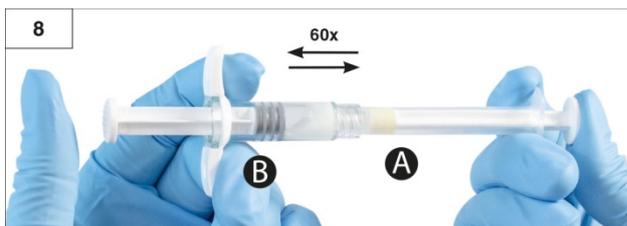
Passo 6: Una as duas seringas empurrando e enroscando firmemente a Seringa B na Seringa A (Figura 6a e 6b). **Não aperte.**



Passo 7: Vire as seringas conectadas e continue a segurá-las verticalmente com a Seringa B em baixo, enquanto transfere o líquido da Seringa A na Seringa B que contém o pó (acetato de leuprorrelina) (Figura 7).



Passo 8: Misture cuidadosamente o produto empurrando suavemente o conteúdo de ambas as seringas para a frente e para trás (60 vezes no total, durante aproximadamente 60 segundos) numa posição horizontal para obter uma solução homogênea e viscosa (Figura 8). Não incline o sistema da seringa (por favor, note que isto pode causar vazamento uma vez que pode parcialmente desapertar as seringas).

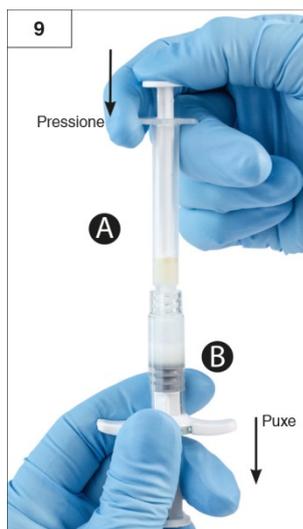


Após perfeitamente misturada, a solução viscosa obterá uma cor no intervalo entre esbranquiçada a castanho pálido (que poderá incluir tonalidades entre o branco e o amarelo pálido).

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.

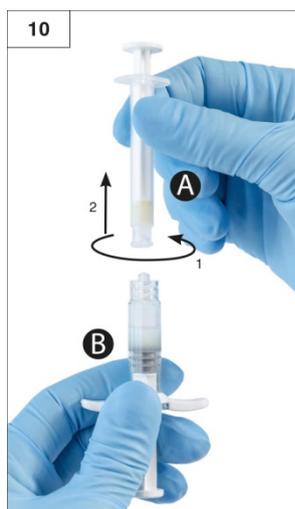
Passo 9: Mantenha as seringas verticalmente com a Seringa B por baixo. As seringas devem permanecer firmemente unidas. Transfira todo o conteúdo misturado para a Seringa B (seringa curta e larga) empurrando para baixo o êmbolo da Seringa A e retirando ligeiramente o êmbolo da Seringa B (Figura 9).



Passo 10: Rode a Seringa A enquanto continua a empurrar para baixo o êmbolo da Seringa A (Figura 10). Verifique que não haja 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!



Passo 11:

- Segure a seringa B na posição vertical e mantenha o êmbolo branco para trás a fim de evitar perda do produto.
- Abra a embalagem da agulha retirando o papel e tire a agulha de segurança. Não remova a proteção de segurança articulada.
- 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 11).

Não aperte excessivamente, uma vez que isso pode causar fendas no encaixe da agulha, resultando no extravasamento do produto durante a injeção.

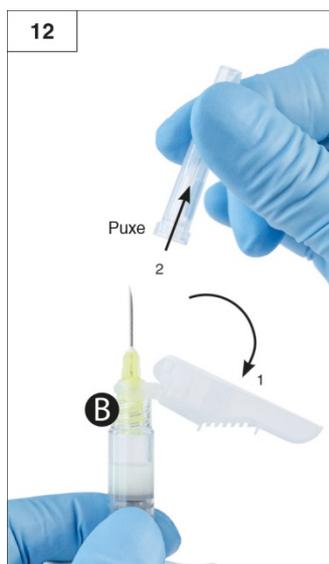
Se o encaixe da agulha rachar, parecer estar danificado ou apresentar alguma fuga, o produto não deve ser utilizado. A agulha danificada não deve ser substituída e o produto não deve ser injetado. Deve ser eliminada a totalidade do produto de forma segura.

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



Passo 12: Afaste a proteção de segurança da agulha e puxe a cobertura de proteção da agulha antes da administração (Figura 12).

Importante: Não efetue o mecanismo da agulha de segurança antes da administração.



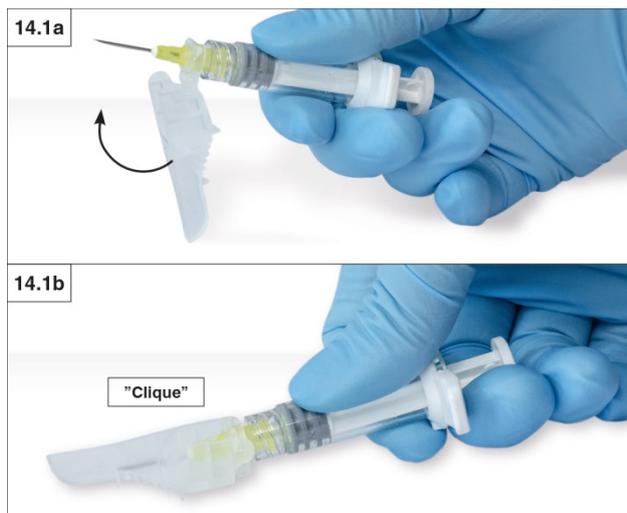
Passo 13: Antes da administração, purgue todas as bolhas de ar grandes da Seringa B. Administre o produto por via subcutânea, mantendo a proteção de segurança afastada da agulha. Por favor, certifique-se que é injetado todo o produto da Seringa B.

Passo 14: 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 14.1a e b) para cobrir a agulha e bloquear a proteção.

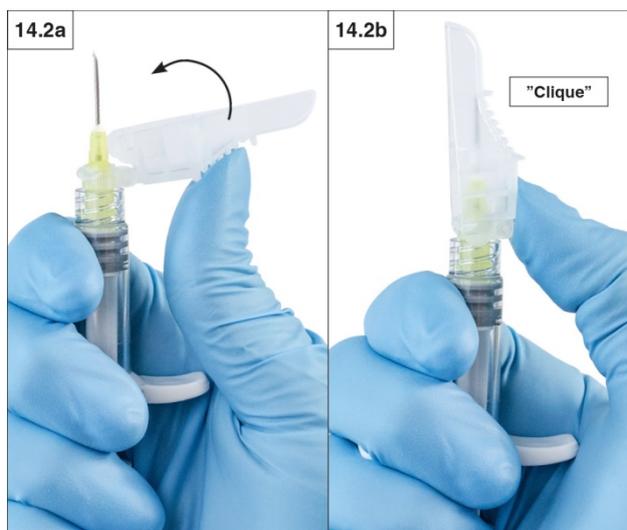
Verifique a posição de bloqueio com o “clique” audível e tátil. A posição de bloqueio irá cobrir completamente a ponta da seringa (figura 14.1b).



2. Encerramento com o polegar

Colocando o polegar sobre a proteção de segurança (figura 14.2a), 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 14.2b).



Passo 15: Uma vez que a proteção de segurança está bloqueada, coloque de imediato a agulha e a seringa num contentor apropriado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Farma, Lda.
Lagoas Park
Edifício 5
Torre C, Piso 6,
2740-245 Porto Salvo

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5469481 – 1 unidade 7,5 mg, pó e solvente para solução injetável, seringa pré-cheia
N.º de registo: 5469580 – 3 unidades 7,5 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

01/2019

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

O 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

O 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.

O 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 o ELIGARD 22,5 mg envolve um tratamento de longa duração e a terapia não deve ser interrompida quando ocorre remissão ou melhorias.

O 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 parâmetros clínicos e pela medição dos níveis séricos do antigénio específico da próstata (AEP). 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 um procedimento de preparação, reconstituição, ou administração incorreto, 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 com 0 a 18 anos de idade não foram estabelecidas (ver também secção 4.3).

Populações especiais específicas

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. Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 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.

Baseado 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 incluídos 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).

4.6 Advertências e precauções de utilização

Reconstituição correta: Pode ocorrer falta de eficácia devido a uma incorreta reconstituição do produto. Ver secção 4.2 e secção 6.6 para instruções de preparação e administração do produto e para avaliação dos níveis de testosterona nos casos de suspeita ou confirmação de erros de manipulação.

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 des 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, a 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.

A 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 dos 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 um 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. Convulsões devem ser geridas de acordo com a prática clínica atual.

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.

4.7 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação farmacocinética fármaco-fármaco com o 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, ibutilide), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc. devem ser cuidadosamente avaliados (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não aplicável, uma vez que o 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 o 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 o 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>
--

<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
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
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 pénis 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

Tabela 1: Efeitos indesejáveis em estudos clínicos com Eligard	
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 leuprorrelina incluem edema periférico, embolia pulmonar, palpitações, mialgia, fraqueza muscular, alteração na sensibilidade da pele, 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 diretamente ao INFARMED, I.P.

INFARMED, I.P.
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)
Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissao>
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.10 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 o acetato de leuprorrelina, mas na eventualidade de ocorrer uma excessiva exposição é recomendada a observação e o 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 AEP 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 AEP para o ELIGARD 22,5 mg.

Num ensaio clínico 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 a terapêutica concomitante a curto prazo a terapêutica a longo prazo e a terapêutica hormonal adjuvante 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 unilateral com 95,71% de confiança no limite superior é 1,79 ou IC bilateral 95,71% é 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 análogo do GnRH com radioterapia. Nos estudos publicados não foi possível uma clara diferenciação das respetivas populações em estudo para as indicações cancro da próstata localmente avançado e cancro de 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 mutagênicos numa série de ensaios *in vitro* e *in vivo*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

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 apenas 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.

6.5 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

Duas seringas pré-cheias, uma seringa de copolímero olefino cíclico contendo pó (Seringa B) e outra seringa de polipropileno contendo o solvente (Seringa A). Juntas, as duas seringas constituem um sistema de mistura.

A Seringa A tem a ponta do êmbolo de borracha termoplástica e é tapada com uma tampa *Luer Lock* de polietileno ou polipropileno. A tampa da ponta da seringa é composta por borracha de bromobutilo e as duas pontas do êmbolo da Seringa B são compostas por borracha de clorobutilo.

Estão disponíveis os seguintes tamanhos de embalagem:

- Um kit consistindo em dois estojos termomoldados numa embalagem de cartão. Um estojo contém a seringa A de polipropileno pré-cheia, um êmbolo comprido e uma bolsa de dessecante. O outro

estojo contém uma seringa B de copolímero olefino cíclico pré-cheia, uma agulha estéril de 20 gauge e uma bolsa dessecante de silicone.

- Um pacote contendo kits de 2 x 2 seringas (1 x Seringa A; 1 x Seringa B).

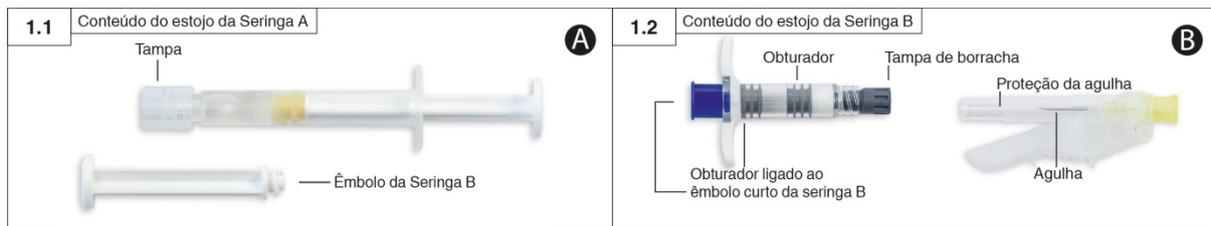
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

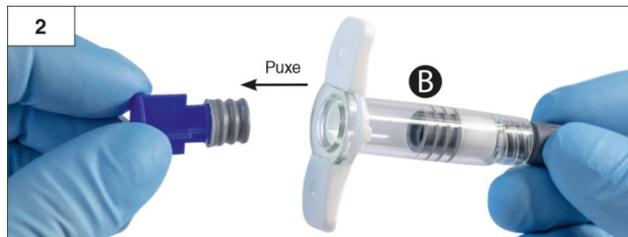
Espera que o medicamento atinja a temperatura ambiente, retirando-o do frigorífico aproximadamente 30 minutos antes da sua utilização.

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.

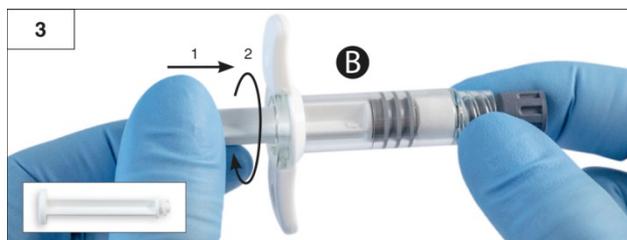
Passo 1: Abra ambos os estojos (rasgue a folha de alumínio no canto que pode ser reconhecido pela marca) e retire o seu conteúdo para uma superfície limpa (dois estojos contendo a Seringa A (Figura 1.1) e a Seringa B (Figura 1.2)). Descarte as bolsas dessecantes.



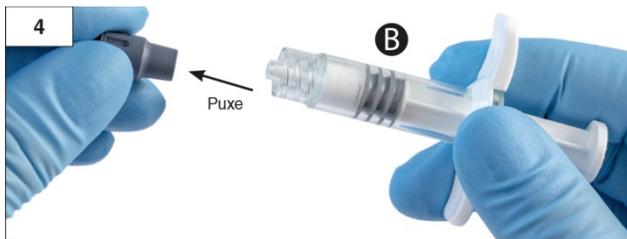
Passo 2: **Puxe**, e não desenrosque, o êmbolo curto azul com o obturador cinzento da seringa B e descarte (Figura 2). **Não tente misturar o produto com os dois obturadores.**



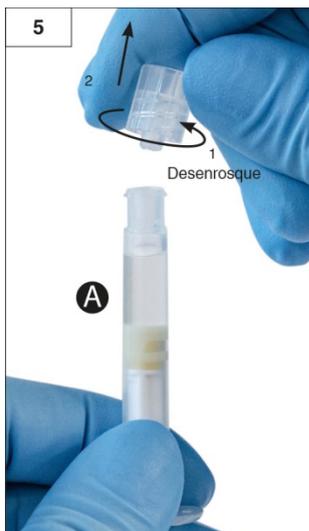
Passo 3: Enrosque gentilmente o êmbolo branco da Seringa B ao obturador cinzento da seringa B (Figura 3).



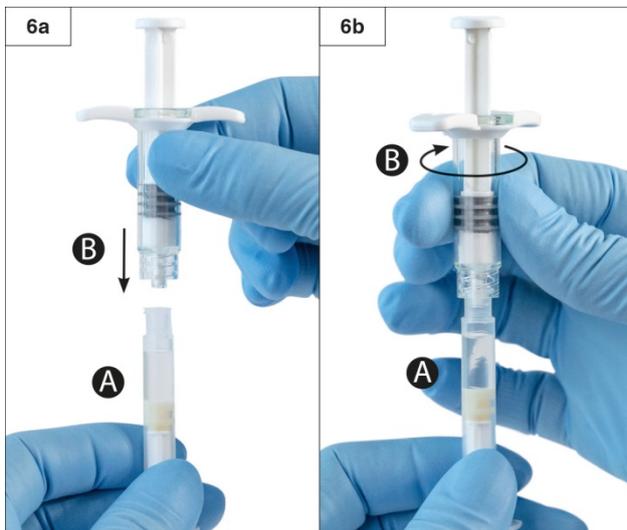
Passo 4: Retire a tampa de borracha cinzenta da Seringa B e coloque a seringa para baixo (Figura 4).



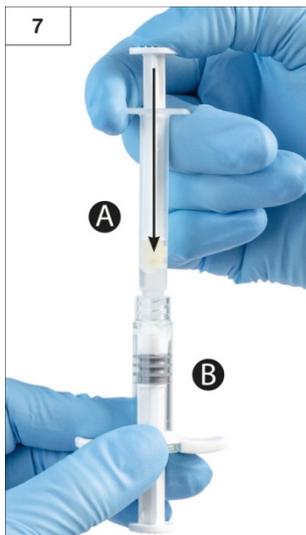
Passo 5: Segure a Seringa A verticalmente para assegurar-se que não haja perda de líquido e desenrosque a tampa transparente da Seringa A (Figura 5).



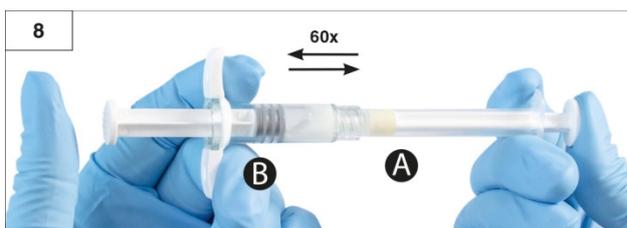
Passo 6: Una as duas seringas empurrando e enroscando firmemente a Seringa B na Seringa A (Figura 6a e 6b). **Não aperte.**



Passo 7: Vire as seringas conectadas e continue a segurá-las verticalmente com a Seringa B em baixo, enquanto transfere o líquido da Seringa A na Seringa B que contém o pó (acetato de leuprorrelina) (Figura 7).



Passo 8: Misture cuidadosamente o produto empurrando suavemente o conteúdo de ambas as seringas para a frente e para trás (60 vezes no total, durante aproximadamente 60 segundos) numa posição horizontal para obter uma solução homogênea e viscosa (Figura 8). Não incline o sistema da seringa (por favor, note que isto pode causar vazamento uma vez que pode parcialmente despertar as seringas).

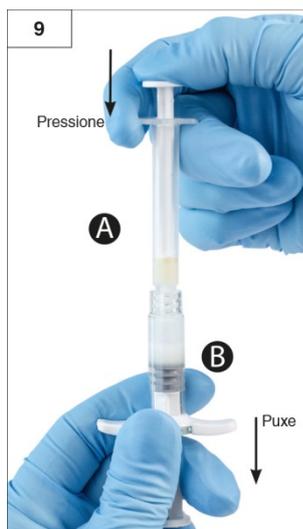


Após perfeitamente misturada, a solução viscosa obterá uma cor no intervalo entre esbranquiçada a amarelo pálido (que poderá incluir tonalidades entre o branco e o amarelo pálido).

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.

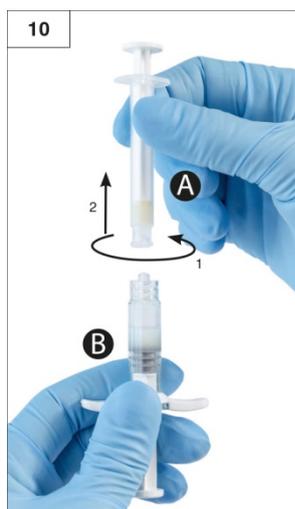
Passo 9: Mantenha as seringas verticalmente com a Seringa B por baixo. As seringas devem permanecer firmemente unidas. Transfira todo o conteúdo misturado para a Seringa B (seringa curta e larga) empurrando para baixo o êmbolo da Seringa A e retirando ligeiramente o êmbolo da Seringa B (Figura 9).



Passo 10: Rode a Seringa A enquanto continua a empurrar para baixo o êmbolo da Seringa A (Figura 10). Verifique que não haja perda de produto para que a agulha fique corretamente fixa aquando da 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!



Passo 11:

- Segure a seringa B na posição vertical e mantenha o êmbolo branco para trás a fim de evitar perda do produto.
- Abra a embalagem da agulha retirando o papel e tire a agulha de segurança. Não remova a proteção de segurança articulada.
- 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 11).

Não aperte excessivamente, uma vez que isso pode causar fendas no encaixe da agulha, resultando no extravasamento do produto durante a injeção.

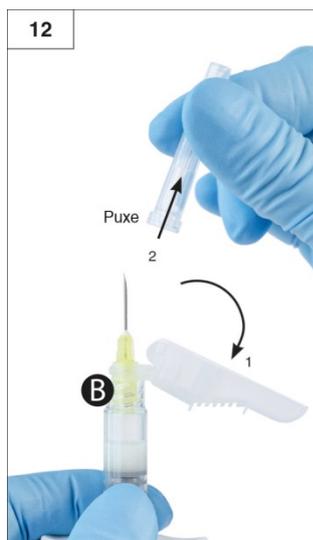
Se o encaixe da agulha rachar, parecer estar danificado ou apresentar alguma fuga, o produto não deve ser utilizado. A agulha danificada não deve ser substituída e o produto não deve ser injetado. Deve ser eliminada a totalidade do produto de forma segura.

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



Passo 12: Afaste a proteção de segurança da agulha e puxe a cobertura de proteção da agulha antes da administração (Figura 12).

Importante: Não efetue o mecanismo da agulha de segurança antes da administração.



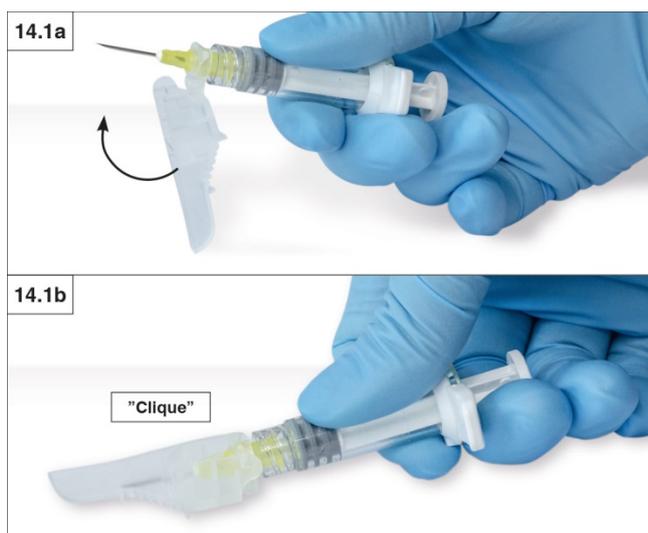
Passo 13: Antes da administração, purgue todas as bolhas de ar grandes da Seringa B. Administre o produto por via subcutânea, mantendo a proteção de segurança afastada da agulha. Por favor, certifique-se que é injetado todo o produto da Seringa B.

Passo 14: Após a injeção, bloqueie a proteção de segurança, utilizando qualquer um dos métodos de ativação abaixo.

3. Encerramento numa superfície plana.

Pressione a proteção de segurança, do lado da alavanca para baixo, sobre uma superfície plana (Figura 14.1a e b) para cobrir a agulha e bloquear a proteção.

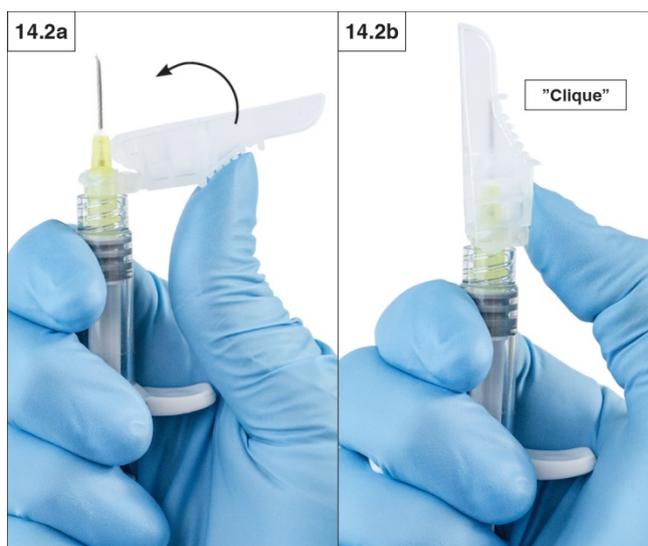
Verifique a posição de bloqueio com o “clique” audível e tátil. A posição de bloqueio irá cobrir completamente a ponta da seringa (figura 14.1b).



4. Encerramento com o polegar

Colocando o polegar sobre a proteção de segurança (figura 14.2a), 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 14.2b).



Passo 15: Uma vez que a proteção de segurança está bloqueada, coloque de imediato a agulha e a seringa num contentor apropriado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Farma, Lda.
Lagoas Park
Edifício 5
Torre C, Piso 6,
2740-245 Porto Salvo

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

01/2019

1. NOME DO MEDICAMENTO

ELIGARD 45 mg pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma seringa pré-cheia com pó para solução injetável contém 45 mg de acetato de leuprorrelina, equivalente a 41,7 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

O ELIGARD 45 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

O ELIGARD 45 mg deve ser administrado sob a supervisão de um profissional de saúde que tenha disponível a perícia apropriada para monitorizar a resposta ao tratamento.

O ELIGARD 45 mg é administrado semestralmente 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 seis meses.

Como regra, a terapia do cancro da próstata avançado com o ELIGARD 45 mg envolve um tratamento de longa duração e a terapia não deve ser interrompida quando ocorre remissão ou melhorias.

O ELIGARD 45 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 45 mg deve ser monitorizada por parâmetros clínicos e pela medição dos níveis séricos do antigénio específico da próstata (AEP). 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 um procedimento de preparação, reconstituição, ou administração incorreto, 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 45 mg em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram estabelecidas (ver também secção 4.3).

Populações especiais específicas

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

Modo de administração

ELIGARD 45 mg deve ser preparado, reconstituído e administrado apenas por profissionais de saúde familiarizados com estes procedimentos. Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 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 45 mg por injeção subcutânea.

Baseado 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 45 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 incluídos na secção 6.1.

Em doentes previamente submetidos a orquidectomia (tal como com outros agonistas da GnRH, o ELIGARD 45 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).

4.8 Advertências e precauções de utilização

Reconstituição correta: Pode ocorrer falta de eficácia devido a uma incorreta reconstituição do produto. Ver secção 4.2 e secção 6.6 para instruções de preparação e administração do produto e para avaliação dos níveis de testosterona nos casos de suspeita ou confirmação de erros de manipulação.

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 des pointes* antes de iniciar ELIGARD 45 mg.

Doenças cardiovasculares: Foi notificado, associado ao tratamento com agonistas da GnRH em homens, o risco aumentado de desenvolver enfarte do miocárdio, a 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 45 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.

A 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 dos 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 um 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. Convulsões devem ser geridas de acordo com a prática clínica atual.

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.

4.9 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação farmacocinética fármaco-fármaco com o ELIGARD 45 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 45 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, ibutilide), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc. devem ser cuidadosamente avaliados (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não aplicável, uma vez que o ELIGARD 45 mg está contraindicado na mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos do ELIGARD 45 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 o ELIGARD 45 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 o ELIGARD 45 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).

Tabela 1: Efeitos indesejáveis em estudos clínicos com Eligard

Infecções e infestações

Tabela 1: Efeitos indesejáveis em estudos clínicos com Eligard	
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
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
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 eréctil, tamanho do pénis 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,

Tabela 1: Efeitos indesejáveis em estudos clínicos com Eligard	
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 leuprorrelina incluem edema periférico, embolia pulmonar, palpitações, mialgia, fraqueza muscular, alteração na sensibilidade da pele, 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 45 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 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 diretamente ao INFARMED, I.P.

INFARMED, I.P.

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)
Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoam>
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.11 Sobredosagem

O ELIGARD 45 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 excessiva exposição é recomendada a observação e o 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 quatro semanas após o início do tratamento. Os níveis médios de testosterona aos 6 meses são de 10,4 ($\pm 0,53$) ng/dl, comparáveis aos níveis após orquidectomia bilateral. Todos os doentes, exceto um, que receberam a dose completa de 45 mg de leuprorrelina no estudo clínico principal atingiram níveis de castração em 4 semanas. 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 AEP diminuíram 97% 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 97% da média do AEP para o ELIGARD 45 mg.

Num ensaio clínico 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 a terapêutica concomitante a curto prazo a terapêutica a longo prazo e a terapêutica hormonal adjuvante 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 unilateral

com 95,71% de confiança no limite superior é 1,79 ou IC bilateral 95,71% é 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 todos um benefício na combinação de análogo do GnRH com radioterapia. Nos estudos publicados não foi possível uma clara diferenciação das respetivas populações em estudo para as indicações cancro da próstata localmente avançado e cancro de 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 82 ng/ml em 4.4 h (C_{max}) após a injeção. Após o aumento inicial que se segue a cada injeção (a fase “plateau” de 3 a 168 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 de 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 45 mg.

Não foram realizados estudos de metabolismo com o ELIGARD 45 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 45 mg não foram mutagênicos numa série de ensaios *in vitro* e *in vivo*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Solvente (Seringa A): Poli(ácido DL-láctico-co-glicólico) (85:15)
N-Metil-pirrolidona

Pó (Seringa B): nenhum

6.2 Incompatibilidades

A leuprorrelina presente na seringa B pode apenas 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.

6.6 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

Duas seringas pré-cheias, uma seringa de copolímero olefino cíclico contendo pó (Seringa B) e outra seringa de polipropileno contendo o solvente (Seringa A). Juntas, as duas seringas constituem um sistema de mistura.

A Seringa A tem a ponta do êmbolo de borracha termoplástica e é tapada com uma tampa *Luer Lock* de polietileno ou polipropileno. A tampa da ponta da seringa é composta por borracha de bromobutilo e as duas pontas do êmbolo da Seringa B são compostas por borracha de clorobutilo.

Estão disponíveis os seguintes tamanhos de embalagem:

- Um *kit* consistindo em dois estojos termomoldados numa embalagem de cartão. Um estojo contém uma seringa A de polipropileno pré-cheia, um êmbolo comprido e uma bolsa dessecante. O outro estojo contém uma seringa B de copolímero olefino cíclico pré-cheia, uma agulha estéril de 18-gauge e uma bolsa dessecante de silicone.
- Um pacote contendo *kits* de 2 x 2 seringas de pré-cheias (1 x Seringa A; 1 x Seringa B).

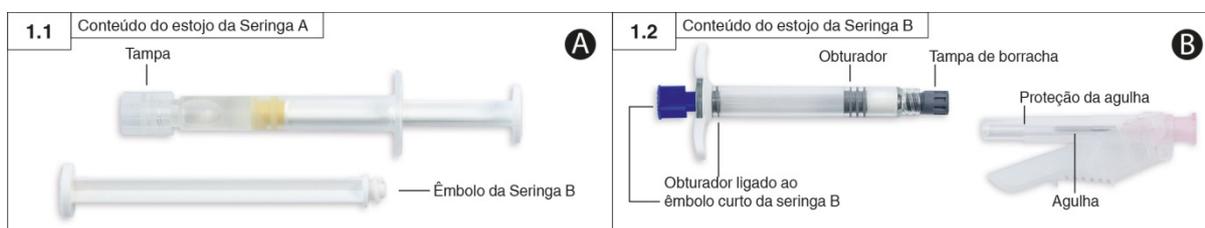
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

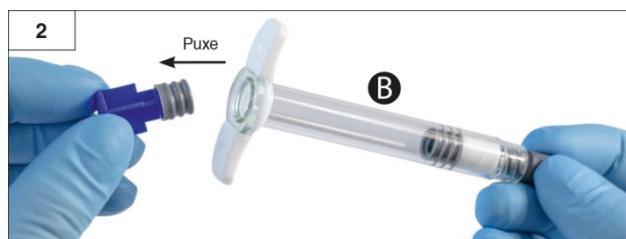
Esperar que o medicamento atinja a temperatura ambiente, retirando-o do frigorífico aproximadamente 30 minutos antes da sua utilização.

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.

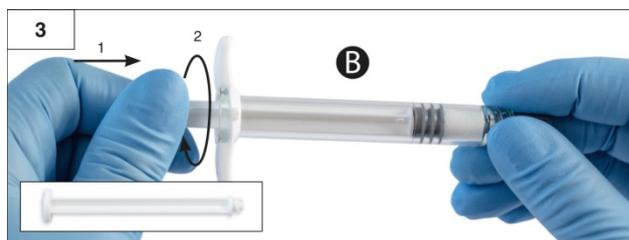
Passo 1: Abra ambos os estojos (rasgue a folha de alumínio no canto que pode ser reconhecido pela marca) e retire o seu conteúdo para uma superfície limpa (dois estojos contendo a Seringa A (Figura 1.1) e a Seringa B (Figura 1.2)). Descarte as bolsas dessecantes.



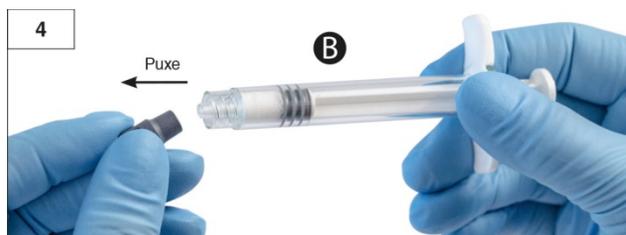
Passo 2: Puxe, e não desenrosque, o êmbolo curto azul com o obturador cinzento da seringa B e descarte (Figura 2). Não tente misturar o produto com os dois obturadores.



Passo 3: Enrosque gentilmente o êmbolo branco da Seringa B ao obturador cinzento da seringa B (Figura 3).



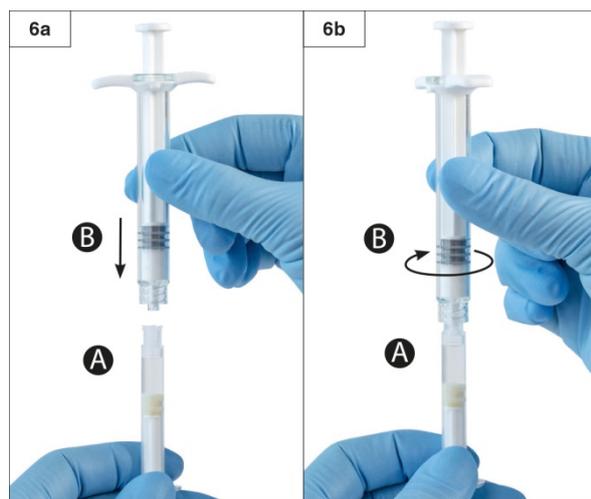
Passo 4: Retire a tampa de borracha cinzenta da Seringa B e coloque a seringa para baixo (Figura 4).



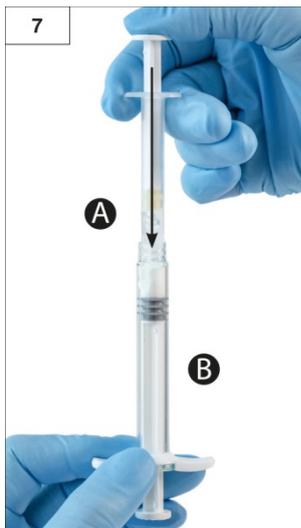
Passo 5: Segure a Seringa A verticalmente para assegurar-se que não haja perda de líquido e desenrosque a tampa transparente da Seringa A (Figura 5).



Passo 6: Una as duas seringas empurrando e enroscando firmemente a Seringa B na Seringa A (Figura 6a e 6b). **Não aperte.**



Passo 7: Vire as seringas conectadas e continue a segurá-las verticalmente com a Seringa B em baixo, enquanto transfere o líquido da Seringa A na Seringa B que contém o pó (acetato de leuprorrelina) (Figura 7).

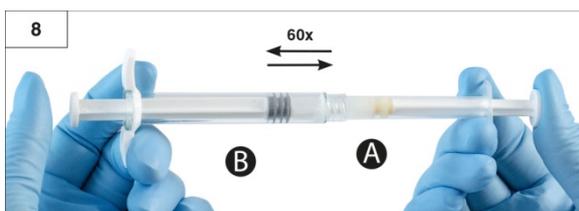


Passo 8: Misture cuidadosamente o produto empurrando suavemente o conteúdo de ambas as seringas para a frente e para trás (60 vezes no total, durante aproximadamente 60 segundos) numa posição horizontal para obter uma solução homogênea e viscosa (Figura 8). Não incline o sistema da seringa (por favor, note que isto pode causar vazamento uma vez que pode parcialmente desapertar as seringas).

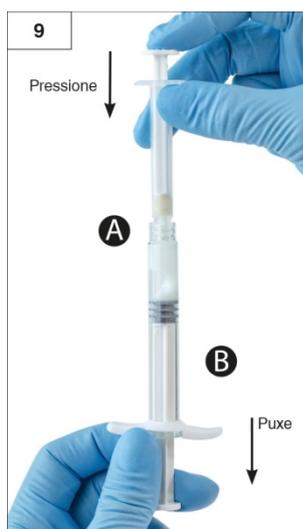
Após perfeitamente misturada, a solução viscosa obterá uma cor no intervalo entre esbranquiçada a amarelo pálido (que poderá incluir tonalidades entre o branco e o amarelo pálido).

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.



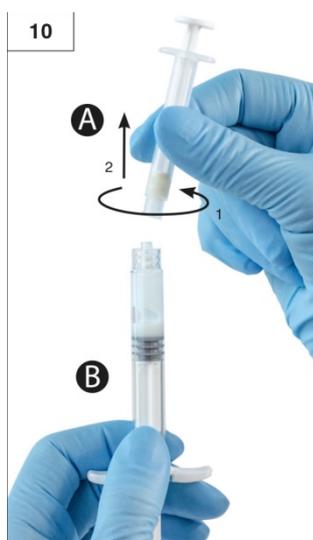
Passo 9: Mantenha as seringas verticalmente com a Seringa B por baixo. As seringas devem permanecer firmemente unidas. Transfira todo o conteúdo misturado para a Seringa B (seringa larga) empurrando para baixo o êmbolo da Seringa A e retirando ligeiramente o êmbolo da Seringa B (Figura 9).



Passo 10: Rode a Seringa A enquanto continua a empurrar para baixo o êmbolo da Seringa A (Figura 10). Verifique que não haja 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!



Passo 11:

- Segure a seringa B na posição vertical e mantenha o êmbolo branco para trás a fim de evitar perda do produto.
- Abra a embalagem da agulha retirando o papel e tire a agulha de segurança. Não remova a proteção de segurança articulada.
- 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 11).

Não aperte excessivamente, uma vez que isso pode causar fendas no encaixe da agulha, resultando no extravasamento do produto durante a injeção.

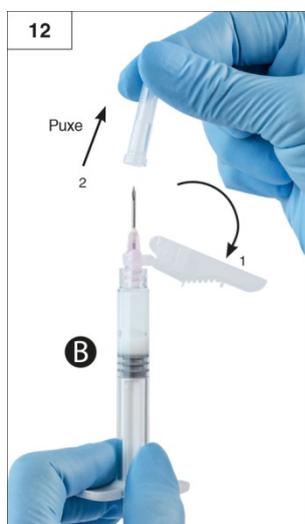
Se o encaixe da agulha rachar, parecer estar danificado ou apresentar alguma fuga, o produto não deve ser utilizado. A agulha danificada não deve ser substituída e o produto não deve ser injetado. Deve ser eliminada a totalidade do produto de forma segura.

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



Passo 12: Afaste a proteção de segurança da agulha e puxe a cobertura de proteção da agulha antes da administração (Figura 12).

Importante: Não efetue o mecanismo da agulha de segurança antes da administração.



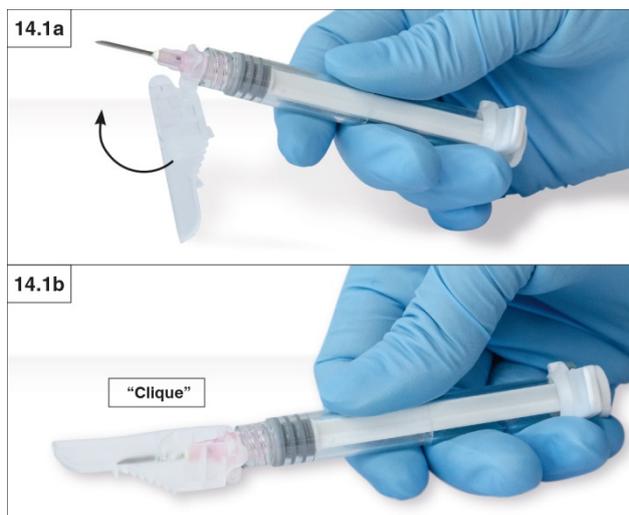
Passo 13: Antes da administração, purgue todas as bolhas de ar grandes da Seringa B. Administre o produto por via subcutânea, mantendo a proteção de segurança afastada da agulha. Por favor, certifique-se que é injetado todo o produto da Seringa B.

Passo 14: Após a injeção, bloqueie a proteção de segurança, utilizando qualquer um dos métodos de ativação abaixo.

5. Encerramento numa superfície plana

Pressione a proteção de segurança, do lado da alavanca para baixo, sobre uma superfície plana (Figura 14.1a e b) para cobrir a agulha e bloquear a proteção.

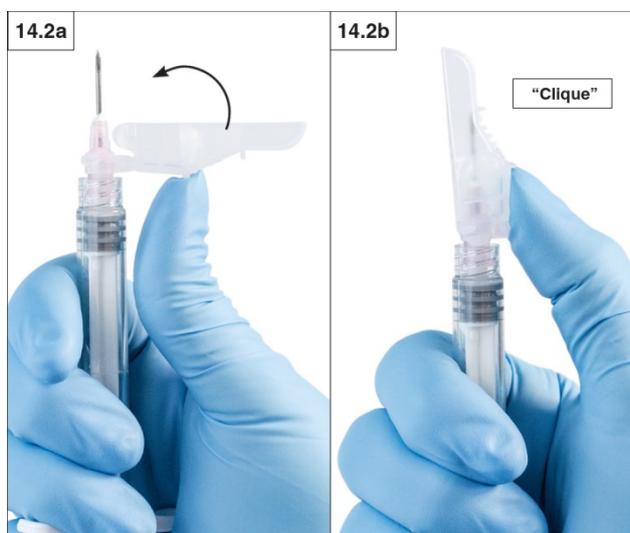
Verifique a posição de bloqueio com o “clique” audível e tátil. A posição de bloqueio irá cobrir completamente a ponta da seringa (figura 14.1b).



6. Encerramento com o polegar

Colocando o polegar sobre a proteção de segurança (figura 14.2a), 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 14.2b).



Passo 15: Uma vez que a proteção de segurança está bloqueada, coloque de imediato a agulha e a seringa num contentor apropriado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Farma, Lda.
Lagoas Park
Edifício 5
Torre C, Piso 6,
2740-245 Porto Salvo

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5062336 – 1 unidade, 45 mg, pó e solvente para solução injetável, seringa pré-cheia

N.º de registo: 5062344 - 2 unidades, 45 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: 9 de novembro de 2007

Data da última renovação: 22 de agosto de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2019