

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

# Lectrum

acetato de leuprorrelina

### APRESENTAÇÕES

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) pó liofilizado para suspensão injetável de 7,5 mg. Embalagem contém 1 frasco-ampola com 7,5 mg e acetato de leuprorrelina, 1 ampola de diluente, 1 seringa descartável e 2 agulhas.

### USO INTRAMUSCULAR

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Lectrum 7,5 mg contém:

acetato de leuprorrelina..... 7,5 mg

Excipientes: gelatina, PLGA: copolímero de ácido DL-lático / ácido glicólico (75:25 mol%), manitol.

Cada ampola de diluente contém:

Excipientes: carmelose sódica, manitol, polissorbato 80 e água para injeção q.s.p. 1,5 mL.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg é indicado para o tratamento de: câncer de próstata em estágio avançado e puberdade precoce em crianças.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Carcinoma de próstata

Sharifi e cols. [1] conduziram um estudo de fase III, aberto e multicêntrico para avaliar eficácia e segurança do acetato de leuprorrelina (7,5 mg a cada 4 semanas, durante 24 semanas) em 56 pacientes com carcinoma de próstata estágio D2, virgens de tratamento sistêmico. A melhor resposta objetiva documentada ao final de 24 semanas de tratamento foi resposta completa em 1 caso (1,9%), resposta parcial em 12 casos (22,6%) e doença estável em 10 casos (56,6%). Em 96% dos pacientes, observaram-se concentrações de testosterona de castração (<50 ng/dL) dentro do 1º mês de tratamento; o tempo mediano para atingir castração foi de 21 dias. Eventos adversos ocorreram em 80% dos pacientes, sendo que o surgimento de ondas de calor foi o evento mais frequente.

Bishop e o Grupo Alemão de Estudos da Leuprorrelina [2] conduziram um estudo aberto não-comparativo para avaliar a eficácia e segurança do acetato de leuprorrelina nas doses de 3,75 mg/mês e 7,5 mg/mês em 190 pacientes com câncer de próstata. As taxas de resposta (remissão completa + remissão parcial + doença estável) após 12 meses de tratamento foram de 88,2% para os tumores T1-T2 e 82,5% para os tumores T3-T4. Ondas de calor foram os eventos adversos mais frequentes, reportados por 37,3% dos participantes.

O'Brien e Hibbert [3] avaliaram 52 pacientes com carcinoma avançado de próstata, tratados com acetato de leuprorrelina nas doses de 3,75 mg/mês ou 7,5 mg/mês, por até 2 anos. Após o tratamento, observou-se resposta completa em 1 paciente, resposta parcial em 29, doença estável em 16 e progressão de doença em 5. O tempo médio para progressão foi estimado em 500 dias. Observaram-se melhoras significantes no *performance status*, distúrbios miccionais e bem estar geral. A supressão da secreção de hormônio luteinizante (LH) e de testosterona foi máxima após 28 dias e se manteve por até 96 semanas, durante tratamento. *Flare tumoral* pôde ser observado em 15

pacientes (29%) na primeira semana após a dose. Sudorese e flushing foram os principais eventos adversos reportados.

O efeito terapêutico de várias doses de leuprorrelina foi avaliado por Rizzo e cols. [4], em um estudo aberto multicêntrico envolvendo pacientes com carcinoma de próstata metastático, que foram randomizados para receber doses mensais de 3,75 mg (N =30), 7,5 mg (N =8), 15 mg (N =8) e 30 mg (N =1). Dos 43 pacientes com resultados avaliáveis, observou-se resposta completa em 2 (5%), resposta parcial em 23 (53%) e doença estável em 13 (30%). As taxas de resposta e o grau e velocidade da instalação da castração não diferiram entre os grupos. Remissão dos sintomas ósseos (dor) e urinários ocorreu em 63% e 79% dos casos, respectivamente. O tratamento foi bem tolerado, com incidência baixa de eventos adversos leves: ginecomastia (16%), náusea/vômito (13%) e diarreia (2%).

### Puberdade precoce

Clemons e cols. [5] avaliaram 10 meninas (média de idade, 7,3 anos) com puberdade precoce central, que foram tratadas por 1,6 a 3,5 anos com injeções mensais de acetato de leuprorrelina nas doses de 7,5 a 15 mg. O pico de LH no teste de estímulo com LH-RH caiu de 50,1 UI/L para 5,0 UI/L, após 1 mês de tratamento ( $P < 0,001$ ), e o pico de FSH caiu de 21,8 UI/L para 2,4 UI/L no mesmo período ( $P < 0,001$ ). O desvio-padrão médio da velocidade de crescimento caiu de +3,9 para -0,9 ( $P < 0,001$ ), e a taxa de maturação esquelética lentificou de forma favorável em relação à idade cronológica.

Outro estudo de longo-prazo envolveu 15 crianças com puberdade precoce central tratadas com injeções mensais de acetato de leuprorrelina em doses de 6 a 15 mg, por 18 a 30 meses. Observou-se normalização dos caracteres sexuais secundários e a estatura final média predita aumentou de 162 cm para 167,5 cm ( $P < 0,001$ ) [6].

Em outro estudo envolvendo 53 crianças tratadas com acetato de leuprorrelina em doses de 7,5 a 15 mg/mês por 6 meses mostrou em 86% dos casos observou-se regressão ou manutenção do estágio de Tanner mamário ou genital, e a velocidade de crescimento média caiu de 11,5 cm/ano para 6,5 cm/ano [7].

Um estudo francês envolvendo 49 crianças tratadas por 1 ano com acetato de leuprorrelina nas doses de 1,88 mg/mês (<20 kg) ou 3,75 mg/mês (>20 kg), as quais podiam ser aumentadas para 3,75 mg/mês e 7,5 mg/mês, respectivamente, de acordo com a resposta, mostrou redução do pico de LH e FSH no teste do LH-RH e diminuição da velocidade de crescimento de 10,0 para 5,5 cm/ano ( $P < 0,001$ ). Regressão do volume mamário ocorreu em 63% e manteve-se sem progressão em outros 30%; menstruação, que estava presente em 6 meninas, cessou logo após o início do tratamento [7].

### Referências

1. Sharifi R, Soloway M: **Clinical study of leuprolide depot formulation in the treatment of advanced prostate cancer. The Leuprolide Study Group.** *J Urol* 1990, **143**(1):68-71.
2. Bischoff W: **3.75 and 7.5 mg leuprorelin acetate depot in the treatment of advanced prostatic cancer: preliminary report. German Leuprorelin Study Group.** *J Int Med Res* 1990, **18 Suppl 1**:103-113.
3. A OB, Hibberd M: **Clinical efficacy and safety of a new leuprorelin acetate depot formulation in patients with advanced prostatic cancer.** *J Int Med Res* 1990, **18 Suppl 1**:57-68.
4. Rizzo M, Mazzei T, Mini E, Bartoletti R, Periti P: **Leuprorelin acetate depot in advanced prostatic cancer: a phase II multicentre trial.** *J Int Med Res* 1990, **18 Suppl 1**:114-125.
5. Clemons RD, Kappy MS, Stuart TE, Perelman AH, Hoekstra FT: **Long-term effectiveness of depot gonadotropin-releasing hormone analogue in the treatment of children with central precocious puberty.** *Am J Dis Child* 1993, **147**(6):653-657.
6. Neely EK, Hintz RL, Parker B, Bachrach LK, Cohen P, Olney R, Wilson DM: **Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty.** *J Pediatr* 1992, **121**(4):634-640.
7. Plosker GL, Brogden RN: **Leuprorelin. A review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic cancer, endometriosis and other sex hormone-related disorders.** *Drugs* 1994, **48**(6):930-967.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Descrição:** O acetato de leuprorrelina, substância ativa do medicamento **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) é um nonapeptídeo sintético análogo do hormônio liberador da gonadotropina natural (GnRH ou LH-RH). Possui maior potência que o hormônio natural, atua como um inibidor da produção de gonadotropina e é quimicamente distinto dos esteroides. Seu nome químico é acetato de 5-oxo-L- prolil-L-histidil-L-triptofanil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-L-N-etil- L-prolinamida (sal). O acetato de leuprorrelina em **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) é

apresentado como microesferas liofilizadas estéreis que, quando misturadas com o diluente, tornam-se uma suspensão para uso intramuscular.

**Câncer de próstata:** O crescimento e a função da próstata dependem do hormônio masculino, a testosterona. Atingir um estado de privação androgênica é o principal objetivo do tratamento do câncer de próstata avançado. Nos homens, a administração contínua de acetato de leuprorelina resulta na diminuição da testosterona para níveis pré-púberes ou semelhantes aos obtidos com a castração cirúrgica

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

A administração de acetato de leuprorrelina resultou na inibição do crescimento de tumores hormônio-dependentes (tumores prostáticos em ratos machos das espécies Nobel e Dunning e tumores mamários DMBA-induzidos em ratas), bem como causou atrofia dos órgãos reprodutores. Em humanos, a administração de acetato de leuprorrelina resulta num aumento inicial dos níveis circulantes do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH), conduzindo a um transitório aumento dos níveis dos esteroides gonadais (testosterona e di-hidrotestosterona em homens; e estrona e estradiol em mulheres na pré-menopausa).

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

**Farmacocinética:** O acetato de leuprorrelina não é ativo quando administrado por via oral. A biodisponibilidade quando administrado por via subcutânea é comparável a da administração intramuscular.

**Absorção:** Estima-se que a biodisponibilidade após a injeção intramuscular desta formulação é de cerca de 90%. Os níveis séricos médios obtidos ao final de 1 mês após administração única de acetato de leuprorrelina, em pacientes com neoplasia prostática, nas doses de 3,75 mg ou 7,5 mg, por via subcutânea ou intramuscular, foram respectivamente de 0,7 ng/mL e 1,0 ng/mL. Não houve indícios de acúmulo do fármaco no organismo. Observou-se, em um estudo com pacientes masculinos orquiectomizados, concentrações plasmáticas de acetato de leuprorrelina por período superior a 1 mês após a administração intramuscular de acetato de leuprorrelina 7,5 mg. Similarmente, em outro estudo envolvendo pacientes com carcinoma prostático em estágio D2, detectaram-se níveis sistêmicos de acetato de leuprorrelina 4 semanas após a administração de uma única dose de acetato de leuprorrelina 7,5 mg.

**Distribuição:** o volume médio de distribuição do acetato de leuprorrelina, no estado de equilíbrio, após administração intravenosa em bolus em voluntários sadios do sexo masculino foi de 27 litros. A ligação às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* variou de 43% a 49%. Em seres humanos, o metabolismo, distribuição e excreção da substância acetato de leuprorrelina não são totalmente determinados. As concentrações séricas máximas atingidas 1 mês após uma única administração de acetato de leuprorrelina em pacientes com câncer da próstata, em doses de 3,75 mg ou 7,5 mg, por via subcutânea ou intramuscular, foram 0,7 ng/mL e 1,0 ng/mL. A concentração plasmática máxima de leuprorrelina após uma injeção de 7,5 mg de leuprorrelina em pacientes adultos foi de cerca de 20 ng/mL em 4 horas, diminuindo para 0,36 ng/mL em 4 semanas. Não há evidência de acumulação de substância ativa no corpo.

**Metabolismo:** O acetato de leuprorrelina é metabolizado em peptídeos menores e inativos. O metabólito I é um pentapeptídeo, os metabólitos II e III são tripeptídeos e o metabólito IV é um dipeptídeo. A meia-vida é de aproximadamente 3 horas. Esses fragmentos podem ser metabolizados posteriormente.

As concentrações plasmáticas do principal metabólito (M-I), avaliadas em cinco pacientes com câncer de próstata que receberam acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito, atingiram a concentração máxima em duas a seis horas

depois da administração e foram aproximadamente 6% da concentração de pico da substância-mãe. Uma semana depois da administração, as concentrações plasmáticas médias de M-I foram aproximadamente 20% das concentrações médias do acetato de leuprorrelina.

**Eliminação:** Após a administração de 3,75 mg do acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito a três pacientes, menos de 5% da dose administrada foi recuperada sob a forma de substância uma ativa não metabolizada e como um metabolito.

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

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade ao acetato de leuprorrelina, ou a nonapeptídeos similares ou a qualquer um dos excipientes. Casos isolados de anafilaxia foram reportados com a formulação de uso mensal de acetato de leuprorrelina.

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) é contraindicado a mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento. Quando administrado em coelhas no sexto dia de gestação nas doses testadas de 0,00024; 0,0024 e 0,024 mg/kg (1/600 a 1/6 da dose recomendada em humanos adultos e 1/1200 a 1/12 da dose pediátrica recomendada) produziu um aumento, dependente da dose nas principais anomalias fetais. Estudos semelhantes em ratos não demonstraram um aumento de malformações fetais. Houve um aumento da mortalidade fetal e diminuição do peso fetal com as duas doses maiores de acetato de leuprorrelina em coelhos e com a dose mais elevada em ratos. Os efeitos sobre a mortalidade fetal são consequências lógicas das alterações nos níveis hormonais causadas pela substância. Portanto, existe possibilidade de aborto espontâneo se este medicamento for administrado durante a gravidez.

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) não deve ser administrado em pacientes com sangramento vaginal de causa não diagnosticada

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

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Durante o início do tratamento, os níveis de gonadotropinas e esteroides sexuais elevaram-se a um valor superior ao normal devido ao efeito estimulante natural da droga. Logo, pode ser observado aumento dos sinais e sintomas clínicos durante esse período. Pode ocorrer piora dos sinais pré-existentes e sintomas durante as primeiras semanas de tratamento. Essa piora dos sintomas pode contribuir para paralisias, com ou sem complicações fatais.

**Densidade mineral óssea:** Durante qualquer estado de bloqueio gonadal, podem ocorrer alterações da densidade mineral óssea em pacientes com câncer de próstata em tratamento prolongado. Não há estudos em homens quanto à reversibilidade da perda de massa óssea após a retirada do acetato de leuprorrelina.

**Homens:** Inicialmente, o acetato de leuprorrelina, como qualquer agonista LH-RH, causa aumento de aproximadamente 50% nos níveis séricos de testosterona durante a primeira semana de tratamento. Ocasionalmente pode-se desenvolver breve piora dos sintomas, ou maior ocorrência de sinais e sintomas do câncer de próstata durante as primeiras semanas de tratamento com acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito. Um pequeno número de pacientes pode relatar aumento temporário na dor nos ossos, que pode ser controlada sintomaticamente. Assim como com outros agonistas do LH-RH, foram observados casos isolados de obstrução uretral e compressão da medula espinal, o que pode contribuir para paralisias, com ou sem complicações fatais. Nos pacientes sob risco, pode-se iniciar a terapêutica com acetato de leuprorrelina na apresentação para uso subcutâneo diário nas primeiras duas semanas, para facilitar a interrupção do tratamento, caso isso seja necessário. Pacientes com lesões vertebrais metastáticas e/ou obstrução do trato urinário devem ser observados atentamente nas primeiras semanas de tratamento. Hiperglicemia e um aumento do risco de desenvolvimento de diabetes foi reportado em homens recebendo agonistas

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

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

**Efeitos no Intervalo QT/QTc:** em pacientes com histórico ou fator de risco para prolongamento do intervalo QT e em pacientes que fazem uso concomitante de medicamentos que podem prolongar este intervalo, os médicos devem avaliar a razão risco benefício, incluindo o potencial para Torsade de Pointes, antes do início da administração do acetato de leuprorrelina, uma vez que o tratamento de privação de androgênio pode prolongar o intervalo QT, o uso concomitante de acetato de leuprorrelina com medicamentos que conhecidamente prolongam o intervalo QT ou medicamentos que podem induzir Torsade de Pointes, como medicamentos antiarrítmicos classe IA (quinidina, disopiramida) ou classe III (amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, entre outros, deve ser cuidadosamente avaliado.

**Exames laboratoriais:** a resposta ao acetato de leuprorrelina deve ser monitorada pela avaliação dos níveis plasmáticos de testosterona, assim como do antígeno prostático específico. Na maioria dos pacientes os níveis de testosterona se elevam acima dos valores basais na primeira semana de tratamento, retornando a esses valores ou abaixo deles no final da segunda semana. Níveis de castração são alcançados dentro de 2 a 4 semanas e, uma vez obtidos, são mantidos pelo tempo que o paciente utilizar o fármaco.

#### **Crianças:**

A não adesão ao tratamento ou doses inadequadas podem resultar em controle inadequado do processo puberal. As consequências deste controle inadequado incluem o retorno dos sinais de puberdade, tais como, menstruação, desenvolvimento das mamas e crescimento testicular. As consequências no longo prazo do controle inadequado da secreção esteroide gonadal são desconhecidas, mas podem incluir um comprometimento na estatura adulta.

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

**Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade:** foi realizado um estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratos e camundongos. Em ratos, foi notada uma incidência dose-relacionada de hiperplasia hipofisária e adenomas hipofisários benignos, quando o medicamento foi administrado por via subcutânea por 24 meses, em altas doses diárias (0,6 a 4 mg/kg/dia). Também em ratos houve um significativo aumento de adenomas de ilhotas pancreáticas nas fêmeas e de adenomas de células intersticiais testiculares nos machos, mas sem relação com a dose (incidência maior em grupos com baixas doses). Em camundongos, não foi observada qualquer anormalidade hipofisária ou tumores em doses tão altas quanto 60 mg/kg/dia, por 2 anos. Pacientes foram tratados com o acetato de leuprorrelina por até 3 anos com doses tão altas quanto 10 mg/dia e por 2 anos com doses tão altas quanto 20 mg/dia. Sinais clínicos de anormalidade hipofisária não foram observados em quaisquer desses pacientes. Estudos de mutagenicidade foram realizados com acetato de leuprorrelina em sistemas bacterianos e de mamíferos. Tais estudos não mostraram evidências de um potencial mutagênico para esse fármaco.

Não foi possível realizar estudo de fertilidade em ratos com a formulação de injeção diária de acetato de leuprorrelina. Baseado nos efeitos farmacológicos no eixo hipofisário-gonadal e baseado nos achados em animais com formulação de suspensão de depósito, leuprorrelina pode apresentar efeitos adversos na fertilidade feminina e masculina. A administração de acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito em ratos machos e fêmeas com doses mensais de

0,024, 0,24 e 2,4 mg/kg por 3 meses (tão baixa quanto 1/300 da dose mensal estimada para humanos) causou atrofia dos órgãos reprodutores e supressão da função reprodutiva.

Nota: A margem de segurança foi calculada baseada em uma média diária estimada de acetato de leuprorrelina em suspensão de depósito tanto para humanos quanto animais.

Estudos clínicos e farmacológicos em mulheres, com análogo similar ou com o acetato de leuprorrelina, mostraram completa reversão da supressão da fertilidade quando o medicamento foi interrompido após administração contínua por períodos de até 24 semanas. Não há dados em humanos relacionados à fertilidade masculina seguida do tratamento com acetato de leuprorrelina

### **Cuidados e advertências para populações especiais**

**Uso em idosos:** não há recomendações especiais para esta faixa etária.

**Uso durante a gravidez:** o uso seguro de acetato de leuprorrelina durante a gestação não foi estabelecido clinicamente. Antes de iniciar o tratamento, recomenda-se verificar se a paciente não está grávida. Existe a possibilidade da ocorrência de anormalidades fetais e aborto espontâneo se a medicação for administrada durante a gravidez (ver Contraindicações). Se a paciente engravidar durante o tratamento, a medicação deverá ser descontinuada. **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) não é um contraceptivo. Se a contracepção for necessária, deve ser utilizado um método contraceptivo não hormonal. O uso de **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) é contraindicado durante a gravidez.

**Uso na lactação:** desconhece-se se o acetato de leuprorrelina é excretado no leite humano. Logo, **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

**Câncer de Próstata:** Vide item Precauções e Advertências , Efeito do Intervalo QT.

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

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

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg deve ser armazenado em temperatura inferior a 25°C. Proteger da luz. Não congelar. Manter o produto na embalagem até seu uso. Após reconstituição, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

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

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

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

Após a reconstituição, a suspensão deve ser descartada se não for usada imediatamente ou se houver sobras no frasco, visto que o produto não contém conservantes.

### **Características físicas e organolépticas:**

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg é apresentado como pó branco, livre de zonas de tons distintos ou partículas superficiais estranhas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

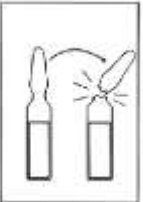



**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**



## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) não terá ação se tomado por via oral. **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) deve ser administrado por via intramuscular. Seguindo a mesma orientação para outras drogas injetáveis, os locais de aplicação devem ser variados periodicamente.

### Preparação para administração:

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg é apresentado em microesferas liofilizadas, devendo ser previamente reconstituído por meio de adição de diluente para administração mensal através de dose única intramuscular. As recomendações para a reconstituição de **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg são as seguintes:

	<p>1) Verificar se todo o conteúdo da ampola de diluente está depositado em seu “corpo”, em seguida pressionar a haste para rompê-la.</p>
	<p>2) Usando a seringa com uma das agulhas calibre 22 ou 21, retirar 1 mL do diluente da ampola (qualquer quantidade remanescente de diluente deve ser desprezada).</p> <p><u>NOTA:</u> - Para o encaixe da agulha na seringa, é recomendado realizar uma rotação para esquerda e para a direita.</p>
	<p>3) Após retirar a tampa externa de proteção do frasco, injetar o diluente dentro do mesmo, usando técnica asséptica.</p> <p><u>NOTAS:</u> - A agulha deve perfurar o frasco longitudinalmente. - Não se deve exercer pressão para remoção da seringa. Para a retirada da mesma, é recomendado realizar uma rotação para esquerda e para a direita.</p>
	<p>4) Agitar bem o frasco até a obtenção de uma suspensão uniforme. A suspensão pode ter um aspecto leitoso.</p>

	<p>5) Imediatamente após a reconstituição da suspensão, retirar todo conteúdo do frasco, inclinándolo levemente e colocar o bisel da agulha no fundo do mesmo.</p> <p><b>NOTAS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para evitar a presença de corpo estranho dentro do frasco, é necessário que o frasco seja perfurado em um local diferente da perfuração anterior (passo n° 3).</li> <li>- A agulha deve perfurar o frasco longitudinalmente.</li> <li>- Não se deve exercer pressão para remoção da seringa. Para a retirada da mesma, é recomendado realizar uma rotação para esquerda e para a direita.</li> </ul>
	<p>6) Fazer a assepsia do local da injeção e injetar o medicamento por via intramuscular, utilizando a segunda agulha incluída na embalagem.</p> <p><b>NOTA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para o encaixe da agulha na seringa, é recomendado realizar uma rotação para esquerda e para a direita.</li> </ul>

Nenhum outro diluente deve ser utilizado para a reconstituição deste medicamento. Usar cada seringa somente uma vez. Cuidado ao descartá-la. As agulhas jogadas sem proteção no lixo podem ferir acidentalmente as pessoas. Nunca deixar seringas, agulhas ou medicamentos ao alcance das crianças.

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

### Posologia

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) deve ser administrado sob supervisão do médico. A posologia recomendada deste medicamento é de uma injeção de dose única intramuscular mensalmente. A posologia recomendada de **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg é:

**Neoplasia de próstata:** 3,75 a 7,5 mg pelo tempo determinado pelo médico

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

**Dose inicial:** Pode haver diferentes regimes de dosagem para a puberdade precoce central mas, o tratamento só deve iniciar com a menor dose possível. A dose inicial recomendada é de 0,3 mg/kg a cada 4 semanas (mínimo de 7,5 mg) administrada em dose única por via intramuscular. A dose inicial pode ser determinada pelo peso corporal da criança como indicado na tabela abaixo:

Peso corporal	Dose inicial	Número de injeções
Peso menor que 25,0 kg	7,50 mg por mês	1 de 7,5 mg ou 2 de 3,75 mg
Peso entre 25,0 e 37,5 kg	11,25 mg por mês	1 de 7,5 mg + 1 de 3,75 mg ou 3 de 3,75 mg



Peso maior que 37,5 kg	15,00 mg por mês	2 de 7,5 mg ou 4 de 3,75 mg
------------------------	------------------	--------------------------------

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

**Dose de manutenção:** Se a *down-regulation* total não foi alcançada, a dose deve ser titulada para cima, em incrementos de 3,75 mg a cada 4 semanas, até a sua obtenção. Esta será considerada a dose de manutenção.

**Lectrum** (acetato de leuprorrelina) é uma medicação hormonal e leva um período de 2 a 4 semanas para alcançar o efeito terapêutico esperado. No início pode haver uma piora momentânea dos sintomas, melhorando com a continuação do tratamento. A interrupção do uso de Lectrum (acetato de leuprorrelina) não causa efeitos desagradáveis, apenas cessará o efeito terapêutico. Devido às diferentes características de liberação, o fracionamento das apresentações de Lectrum (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg e 7,5 mg não é equivalente para as mesmas doses das apresentações de acetato de leuprorrelina 11,25 mg e acetato de leuprorrelina 22,5 mg e, portanto, não deve ser realizado.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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

**Pacientes com câncer de próstata:** Na maioria dos pacientes, os níveis de testosterona aumentaram acima dos valores basais durante a primeira semana, diminuindo depois disso a níveis basais ou inferiores, no final da segunda semana de tratamento. Esse aumento transitório nos níveis hormonais foi ocasionalmente associado a uma piora temporária dos sinais e sintomas. Atenção especial deve ser dedicada aos pacientes com metástases vertebrais e/ou obstrução urinária ou hematuria, pois um potencial agravamento dos sinais e sintomas no início do tratamento pode acarretar problemas neurológicos, tais como fraqueza e/ou parestesia dos membros inferiores ou piora dos sintomas urinários.

Em estudos clínicos, as seguintes reações adversas ocorreram em 5% ou mais dos doentes que receberam acetato de leuprorrelina e foram reunidas as reações consideradas como possível ou provavelmente relacionadas com o uso da medicação:

- **Sistema cardiovascular:** edema;
- **Sistema gastrointestinal:** náusea e vômito;
- **Sistema endócrino:** redução do volume testicular\*, fogachos\*, sudorese\* e disfunção erétil\*;
- **Sistema nervoso central/periférico:** dor generalizada;
- **Sistema respiratório:** dispneia;
- **Gerais:** astenia.

\* Efeitos fisiológicos da diminuição da testosterona

Nesses mesmos estudos, as seguintes reações adversas foram relatadas em menos do que 5% dos pacientes sob uso de acetato de leuprorrelina:

- **Sistema cardiovascular:** angina, arritmia cardíaca;
- **Sistema gastrointestinal:** anorexia, diarreia;
- **Sistema endócrino:** ginecomastia, diminuição da libido;
- **Sistema musculoesquelético:** dor óssea, mialgia;
- **Sistema nervoso central/periférico:** parestesia, insônia;
- **Sistema respiratório:** hemoptise;

- **Sistema tegumentar:** dermatite, reações locais da pele, crescimento de pelos;
- **Sistema urogenital:** disúria, polaciúria, urgência urinária, hematúria, dor testicular;
- **Gerais:** diabetes, febre, calafrios, nódulos duros na orofaringe, hipercalcemia, ganho de peso, hiperuricemia. Foram relatadas reações no local da injeção, incluindo dor, inflamação, abscesso estéril, endurecimento e hematoma.

**Puberdade precoce:** na fase inicial do tratamento, um aumento transitório dos hormônios sexuais acontece, seguido por redução das concentrações dos mesmos até a faixa pré-puberal. Devido a este efeito farmacológico, eventos adversos podem ocorrer, especialmente no início do tratamento.

- **Sistema imunológico**  
*Muito raros (<1/10.000):* reações alérgicas sistêmicas (febre, rash com prurido, reação anafilática);
- **Sistema nervoso central**  
*Comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):* labilidade emocional, cefaleia;  
*Muito raros (<1/10.000):* apoplexia hipofisária;
- **Sistema gastrointestinal**  
*Comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):* dor abdominal, cólica abdominal, náusea, vômito;
- **Sistema tegumentar**  
*Comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):* acne;
- **Gerais e no local de aplicação**  
*Comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):* reações no local de aplicação;
- **Sistema reprodutivo**  
*Comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):* sangramento vaginal, *spotting\**, corrimento;

\*em geral, a ocorrência de *spotting* com o tratamento continuado (subsequente ao possível sangramento por retirada no primeiro mês de tratamento) deve ser interpretado como um sinal potencial de subdose. O bloqueio hipofisário deve então ser determinado através do teste de LH-RH.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal Anvisa**

## 10. SUPERDOSE

Em ratos, a administração subcutânea de doses 250 a 500 vezes superiores à posologia recomendada para crianças e adultos de acordo com o peso corporal, resultou em dispneia, atividade diminuída e irritação no local da injeção. Não há, contudo, um quadro clínico característico desta situação. Nos estudos clínicos iniciais, em que houve o emprego, em pacientes com neoplasia da próstata, de posologias subcutâneas diárias de acetato de leuprorrelina tão altas quanto 20 mg/dia durante até 2 anos, não ocorreram reações adversas diferentes daquelas observadas quando foi utilizada uma posologia de 1 mg/dia. Em casos de superdosagem, os pacientes deverão ser monitorados cuidadosamente, devendo ser adotadas medidas de suporte e tratamento sintomático.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## III) DIZERES LEGAIS

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S.: 1.0047.0410

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

**Esta bula foi aprovada em 26/11/2020.**

---

Fabricado e Embalado por:

**Eriochem S.A.**

Entre Rios - Argentina

Ou

Embalado por:

**Eriochem SZ S.A.**

Canelones - Uruguai

Registrado e Importado por:

**Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.**

Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920 Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

**SANDOZ** A Novartis  
Division

