

Lectrum



acetato de leuprorrelina

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado (microesferas) injetável.

Lectrum 3,75 mg - Cada caixa contém 1 frasco-ampola, com 3,75 mg de acetato de leuprorrelina em microesferas liofilizadas para administração intramuscular, 1 ampola de diluente, 1 seringa descartável e 2 agulhas.

Lectrum 7,5 mg - Cada caixa contém 1 frasco-ampola, com 7,50 mg de acetato de leuprorrelina em microesferas liofilizadas para administração intramuscular, 1 ampola de diluente, 1 seringa descartável e 2 agulhas.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Lectrum contém:

	Lectrum 3,75 mg	Lectrum 7,50 mg
acetato de leuprorrelina	3,75 mg	7,5 mg
Excipientes	q.s.p.	q.s.p.
Excipientes:		
gelatina	0,65 mg	1,30 mg
PLGA*	33,10 mg	66,20 mg
manitol	6,60 mg	13,20 mg

PLGA*: copolímero de DL-ácido láctico / ácido glicólico (75:25 mol%)

Cada ampola de diluente contém:

carmelose sódica	7,5 mg
manitol	75,0 mg
polissorbato 80	1,5 mg
água para injeção q.s.p.	1,5 mL

INFORMAÇÕES AOS PACIENTES

Como este medicamento funciona?

Lectrum contém acetato de leuprorrelina, uma substância que, por ser semelhante ao hormônio liberador de gonadotrofina (responsável por parte das características masculinas ou femininas do corpo), age bloqueando as ações do hormônio natural do organismo.

Por que este medicamento foi indicado?

Lectrum está indicado para tratamento de mioma uterino, câncer de próstata, endometriose, puberdade precoce.

Quando não devo usar este medicamento?

Contra-indicações

Lectrum (acetato de leuprorrelina) é contra-indicado a pacientes com conhecida alergia a gonadorelina (GnRH), leuprorrelina e os outros análogos de GnRH, bem como a quaisquer componentes da formulação.

Advertências e precauções

Em pacientes que apresentam sangramento vaginal anormal não diagnosticado (endometrioses ou leiomiomas uterinos), obstrução do trato urinário (para carcinoma prostático) ou metástase (disseminação) óssea do câncer (para carcinoma prostático e mamário), 1,5 mg durante a gravidez e a lactação.

Nos homens, pode prejudicar a fertilidade, reduzindo a produção de espermatozoides.

Para o tratamento de *endometriose* ou *anemia durante o leiomioma uterino*: é possível que as pacientes apresentem amenorréia (ausência de menstruação) ou menstruações irregulares durante o tratamento. Consultar o médico se a menstruação regular não acontecer dentro dos 60 e 90 dias após a interrupção do tratamento.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e / ou operar máquinas: pacientes particularmente sensíveis, nos quais os medicamentos podem induzir reações infrequentes, devem estar atentos para as reações que manifestam com o uso deste medicamento, antes de conduzir veículos, de operar máquinas ou de desenvolver qualquer outra atividade que requiera concentração.

Gravidez e lactação: informar ao médico sobre a ocorrência de gravidez durante o tratamento ou após seu término. Se ocorrer gravidez durante o uso deste medicamento, avise imediatamente ao médico. Informar ao médico se está amamentando. **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação. Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Ingestão concomitante com outras substâncias: informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja utilizando, antes do início, ou durante o tratamento. Nenhum outro medicamento deve ser tomado sem o consentimento de seu médico.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Como devo usar este medicamento?

O pó liofilizado de **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) é de coloração branca.

A administração de **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) deve ser feita somente por pessoas experientes em aplicação de medicação injetável e sob supervisão do médico. Este medicamento deve ser administrado por via intramuscular. Antes da utilização, verificar se há antecedentes alérgicos, especialmente aos componentes da formulação. Só deve ser administrado sob prescrição médica.

Lectrum (acetato de leuprorrelina) é uma medicação hormonal e demora um período de 2 a 4 semanas para alcançar o efeito esperado. No início pode haver uma piora momentânea dos sintomas, melhorando com a continuação do tratamento. Quando **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) é administrado para tratamento de puberdade precoce, é importante continuar o tratamento de acordo com a orientação do médico. Em meninas tratadas para puberdade precoce, a menstruação ou pequenos sangramentos vaginais podem continuar durante os primeiros dois meses de tratamento. Se continuarem após o segundo mês, informe o médico.

Após reconstituição: após misturado com o líquido da ampola, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso isso não aconteça ou não se utilize todo o medicamento no frasco, este deverá ser desprezado, pois pode contaminar-se, já que não contém conservantes.

Siga orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico: qualquer modificação da dose somente deverá ser feita, sob orientação médica. Não interrompa as aplicações quando se sentir melhor; cabe ao médico determinar o tempo de tratamento. A interrupção do uso de **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) não causa efeitos desagradáveis; apenas cessará o efeito do tratamento. Em qualquer situação, deve procurar orientação do médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Quais os males que este medicamento pode causar?

Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: ondas de calor (fogachos), dor de cabeça, tontura, náusea e vômito. Algumas dessas reações podem ser devidas ao efeito terapêutico da medicação. No local da aplicação, as reações desagradáveis que podem ocorrer são: inchaço, vermelhidão e coceira.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Em caso de superdose, comunique imediatamente ao médico.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Conservar em temperatura inferior a 25°C. Proteger da luz. Não Congelar.

Após reconstituição, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas

Descrição

O acetato de leuprorrelina, substância ativa do medicamento **Lectrum**, é um neopeptídeo sintético análogo do hormônio liberador da gonadotrofina natural (GnRH ou LH-RH). Possui maior potência que o hormônio natural, atua como um inibidor da produção de gonadotrofina e é quimicamente distinto dos esteróides. Seu nome químico é monoacetato de 5-Oxo-L-profil-L-histidil-L-triptofamil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-prolina etilamida. O acetato de leuprorrelina em **Lectrum** é apresentado como pó liofilizado estéril que, quando adicionado do diluente, tornam-se uma suspensão para uso intramuscular. O acetato de leuprorrelina não é ativo quando administrado por via oral.

Farmacodinâmica

O acetato de leuprorrelina, um agonista LH-RH, age como um potente inibidor da secreção de gonadotrofina, quando administrado continuamente e em doses terapêuticas. Estudos têm indicado que, seguindo-se a uma estimulação inicial de gonadotropinas, a administração crônica de leuprorrelina resulta em suspensão da esteroidogênese ovariana e testicular. Esse efeito é reversível com a descontinuação da terapêutica. Em humanos, a administração de acetato de leuprorrelina resulta num aumento inicial dos níveis circulantes do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH), conduzindo a um transitório aumento dos níveis dos esteróides gonadais (testosterona e diidrotestosterona em homens; e estrona e estradiol em mulheres na pré-menopausa).

Contudo, a administração contínua do acetato de leuprorrelina, nas doses recomendadas, resulta em diminuição dos níveis de LH, FSH e esteróides sexuais. Em homens, a testosterona é reduzida aos níveis de castração. 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. Acetato de leuprorrelina não é ativo quando administrado por via oral.

Neoplasia da próstata: o crescimento e a função da próstata são dependentes do hormônio masculino, a testosterona. A obtenção de um estado de privação androgênica é o objetivo primordial do tratamento da neoplasia avançada da próstata. Em homens, a administração contínua do acetato de leuprorrelina resulta na diminuição da testosterona para níveis pré-puberis ou similares àqueles obtidos com a castração cirúrgica.

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

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

Anemia devido a leiomioma uterino, endometriose e carcinoma de mama: a estimulação inicial de gonadotrofinas desde a pituitária anterior é seguida de uma supressão prolongada. A liberação de gonadotrofina da pituitária anterior aumenta transitoriamente os níveis de estrona e estradiol em mulheres pré-menopáusicas. Não obstante, a administração contínua de leuprorrelina produz uma diminuição na concentração de estradiol, estrona e progesterona a níveis pós-menopáusicos. Como uma consequência da supressão da função ovária, tanto os tecidos endometriais normais como ectópicos, se tornam inativos e atróficos, acarretando em amenorréia nas mulheres.

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

Puberdade precoce: em crianças com puberdade precoce central, os níveis de gonadotrofina basal e estimulada são reduzidas a níveis pré-puberis. Testosterona e estradiol também são reduzidos a níveis pré-puberis em ambos os sexos. A redução das gonadotrofinas permitirá um desenvolvimento e crescimento físico e psicológico normais. A maturação natural ocorre quando as gonadotrofinas retornam a níveis puberais, após descontinuação do acetato de leuprorrelina. Os seguintes efeitos fisiológicos têm sido observados com a administração crônica do acetato de leuprorrelina:

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

Farmacocinética

Absorção: estima-se que a biodisponibilidade após a injeção intramuscular desta formulação é de cerca de 90%.

Distribuição: o volume de distribuição em voluntários sadios homens logo após uma dose intravenosa única foi de 27 L. A ligação às proteínas plasmáticas é moderada (46%). Em humanos, o metabolismo, a distribuição e a excreção do acetato de leuprorrelina não estão totalmente determinados. A farmacocinética da droga em pacientes com disfunção hepática e renal não foi determinada.

Os níveis séricos máximos 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 sub-cutânea ou intramuscular, foram respectivamente de 0,7 ng/mL e 1,0 ng/mL. O pico máximo de concentração plasmática de leuprorrelina após uma injeção de acetato de leuprorrelina 7,5 mg a pacientes adultos, foi de quase 20 ng/mL em 4 horas, declinando para 0,36 ng/mL em 4 semanas. Não há indícios de acúmulo do fármaco no organismo.

Biotransformação: o acetato de leuprorrelina é metabolizado a peptídeos inativos menores. O metabólito I é uma pentapeptidina, os metabólitos II e III são tripeptídeos e o metabólito IV é um dipeptídeo.

A vida média é de aproximadamente 3 horas após a administração de uma dose intravenosa de 1 mg, em voluntários sadios.

Eliminação: Menos de 5% de uma dose de 3,75 mg foi recuperada na urina como droga não metabolizada e como metabólito.

INDICAÇÕES

Neoplasia da próstata: **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg ou **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg são indicados no tratamento paliativo da neoplasia avançada da próstata, especialmente como uma alternativa à orquiectomia ou estrogenoterapia.

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

A leuprorrelina administrada concomitantemente e um tratamento de suplemento de ferro, está indicada para a melhora hematológica, prévia a cirurgias, em pacientes com anemia causada por fibromas. Pelo fato de alguns pacientes responderem somente à terapia com suplementos de ferro, antes de iniciar a terapia de anemia derivada de fibroma, com leuprorrelina, deve-se considerar um período de teste de 1 mês de tratamento com ferro. Caso a resposta ao tratamento com suplementos de ferro seja inadequada deve agregar-se leuprorrelina ao tratamento.

Endometriose: **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg é indicado no tratamento da endometriose por um período de seis meses, incluindo alívio da dor e redução das lesões endométricas. Pode ser utilizado em monoterapia ou como adjuvante ao tratamento cirúrgico.

Puberdade precoce: **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 7,5 mg e **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg, podem ser combinados para obter a posologia necessária para o tratamento de crianças com puberdade precoce central. A seleção de crianças deve ser feita utilizando-se os seguintes critérios:

- Diagnóstico clínico de puberdade precoce central (idiopática ou neurogênica) com início das características sexuais secundárias antes dos 8 anos de idade em meninas e de 9 anos em meninos.
- Confirmação do diagnóstico clínico antes do início da terapia:
 - Resposta puberal ao teste de estimulação com GnRH. Deve-se conhecer a sensibilidade e a metologia do teste.
 - Idade óssea avançada em um ano, em relação à idade cronológica.
- A avaliação basal deve também incluir:

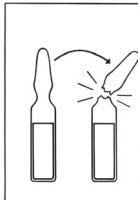
- Medidas de altura e peso.
- Níveis de esteróides sexuais.
- Níveis de esteróides adrenais, para excluir hiperplasia adrenal congênita.
- Nível de β-hCG, para excluir um tumor secretor de esteróides.
- Ultrassom pélvico/adrenal/testicular, para excluir um tumor secretor de esteróides.
- Tomografia cefálica, para excluir um tumor intracraniano.

CONTRA-INDICAÇÕES

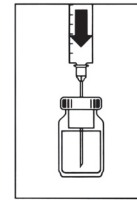
Lectrum (acetato de leuprorrelina) é contra-indicado em mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento. Existe a possibilidade de aborto espontâneo se este medicamento for administrado durante a gravidez. Desconhece-se se o acetato de leuprorrelina é excretado no leite humano. Considerando-se que várias medicações são excretadas no leite humano, **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) não deve ser administrado a mulheres que estejam amamentando. É também contra-indicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao acetato de leuprorrelina, a neopeptídeos similares ou a qualquer um dos demais excipientes da formulação. Os pacientes sensíveis a gonadorelina (hormônio sintético liberador de gonadotrofina (GnRH)), análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), tais como, buserelina, goserelina, histrelina, e nafarelina, podem também ser sensíveis à leuprorrelina. Reação anafilática ao GnRH sintético tem sido relatada na literatura médica.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

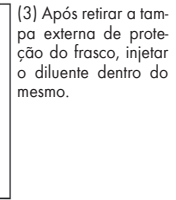
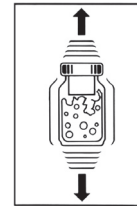
Lectrum (acetato de leuprorrelina) suspensão injetável de 3,75 mg e 7,5 mg é apresentado em frascos-ampola contendo microesferas liofilizadas, para administração mensal através de dose única intramuscular. Para aplicação deve ser previamente reconstituído por meio de adição de diluente. As recomendações para a reconstituição de **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg e 7,5 mg são as seguintes:



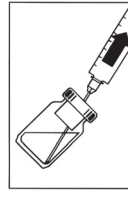
(1) Verificar se todo o conteúdo da ampola de diluente está depositado em seu "corpo", em seguida pressionar a haste até rompê-la.



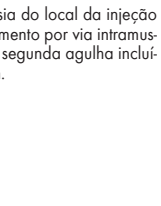
(2) Usando a seringa com uma das agulhas calibre 22, retirar 1 mL do diluente de ampola (qualquer quantidade de remanescente de diluente deve ser desprezada).



(4) Agitar bem o frasco até a obtenção de uma suspensão uniforme. A suspensão pode ter um aspecto leitoso.



(5) Logo em seguida à reconstituição da suspensão, retirar o todo conteúdo do frasco, inclinando levemente o frasco e colocar o bisel da agulha no fundo do mesmo.



(6) Fazer a assepsia do local da injeção e injetar o medicamento por via intramuscular, utilizando a segunda agulha incluída na embalagem.

Estabilidade da suspensão reconstituída

As suspensões de **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) 3,75 mg e 7,5 mg devem ser usadas imediatamente, visto que os produtos não contêm conservantes. Seguindo a mesma orientação para outras medicações administradas por injeção, os locais de aplicação devem ser variados periodicamente.

POSOLOGIA

Lectrum (acetato de leuprorrelina) deve ser administrado sob supervisão de um médico. A posologia mensal recomendada de **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) é:

Uso adulto:

- Anemia devido a leiomioma uterino (fibroma) - intramuscular, 3,75 mg uma vez ao mês, por no máximo de três meses.
- Neoplasia prostática - intramuscular, 3,75 mg a 7,5 mg, uma vez ao mês, pelo tempo determinado pelo médico.
- Endometriose - intramuscular, 3,75 mg, uma vez ao mês, pelo período máximo de 6 meses.

Uso pediátrico:

- Puberdade precoce: a dose de **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) deve ser individualizada para cada criança. A dose está baseada na proporção de mg de leuprorrelina por kg de peso corporal (mg/kg). Crianças mais jovens requerem maiores doses, de acordo com a proporção mg/kg. Após 1 a 2 meses do início do tratamento ou quando há alterações de doses, a criança deve ser monitorada com testes de estimulação do GnRH, dosagem dos níveis de esteróides sexuais e determinação do estadiamento de Tanner para confirmar a *downregulation*. O avanço da idade óssea deve ser monitorado a cada 6 a 12 meses. A dose deve ser titulada até não ser observada, por parâmetros clínicos e/ou laboratoriais, qualquer progressão da doença. A primeira dose que resulte em adequada *downregulation* pode provavelmente ser mantida por todo o tratamento na maioria das crianças. Entretanto, os dados existentes são insuficientes para guiar os ajustes de dose, à medida em que os pacientes passam para categorias superiores de peso, tendo eles iniciado o tratamento muito jovens e com doses baixas. Recomenda-se que se verifique se a *downregulation* permanece adequada nesses pacientes cujo peso aumentar significativamente durante o tratamento. A descontinuação do **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) deve ser considerada antes dos 11 anos para as meninas e dos 12 anos para os meninos. A dose inicial recomendada é de 0,3 mg por kg de peso corporal a cada 4 semanas (usando uma dose total mínima de 7,5 mg), administrada em dose única por via intramuscular. A dose inicial pode ser determinada pelo peso corporal da criança:

Peso corporal	Dose inicial
≤ 25,0 kg	7,50 mg, intramuscular, a cada 4 semanas
> 25 a 37,5 kg	11,25 mg, intramuscular, a cada 4 semanas
> 37,5 kg	15,00 mg, intramuscular, a cada 4 semanas

Dose de manutenção: a dose deve ser aumentada, conforme necessário, em incrementos de 3,75 mg a cada 4 semanas, até uma dose total máxma de 15 mg a cada 4 semanas.

ADVERTÊNCIAS

Neoplasia da próstata: pacientes com lesões vertebrais metastáticas e/ou obstrução do trato urinário devem ser observados atentamente nas primeiras semanas de tratamento. 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 pelo fim da 2ª 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. Aumentos transitórios nos níveis de fosfatase ácida algumas vezes ocorrem no início do tratamento; entretanto, em torno da 4ª semana estes valores retornam aos valores basais.

Casos isolados de piora dos sinais e sintomas durante as primeiras semanas de tratamento foram relatados com os análogos do LH-RH. A piora dos sintomas pode contribuir para paralisias, com ou sem complicações fatais.

Uso ginecológico: durante a fase inicial da terapêutica, os esteróides sexuais aumentam acima dos valores basais devido ao efeito fisiológico da medicação. Portanto, um aumento nos sinais e sintomas clínicos pode ser observado durante os dias iniciais da terapêutica que, porém, desaparecerá com a terapêutica continuada em doses adequadas. Acetato de leuprorrelina não deve ser administrado a pacientes com sangramento vaginal anormal não diagnosticado.

Perda óssea pode ocorrer quando um medicamento provoca um estado hipoestrogênico, à semelhança do que ocorre na menopausa natural. A perda óssea pode ser reversível após a conclusão de período de tratamento por seis meses; entretanto, não existem dados disponíveis sobre o uso do acetato de leuprorrelina em mulheres por um período maior.

Puberdade precoce: Durante a fase inicial da terapêutica um aumento nos sinais e sintomas clínicos pode ser observado. A não adesão ao tratamento ou doses inadequadas podem resultar em controle inadequado do processo puberal. As conseqüências deste controle inadequado incluem o retorno dos sinais de puberdade, tais como, menstruação, desenvolvimento das mamas e crescimento testicular. As conseqüências a longo prazo do controle inadequado da secreção esteróide gonadal são desconhecidas, mas podem incluir um comprometimento na estatura adulta.

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

Endometriose e câncer de mama metastático: Teste de gravidez é recomendado para mulheres potencialmente férteis se o tratamento não for iniciado durante a menstruação, ou em pacientes com ciclos irregulares ou se o plano de doses for demorado.

A administração regular, a cada 4 semanas, de uma aplicação de 3,75 mg de acetato de leuprorrelina podev constantemente uma amenorréia hipogonadotrófica. A ocorrência de metrorragia durante o tratamento é anormal. Neste caso, deve-se conduzir à verificação da taxa de estradiol plasmático e, se este for inferior a 50 pg/mL, verificar as eventuais lesões orgânicas.

Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade, teratogênese: estudos de carcinogenicidade conduzidos em animais (ratos e camundongos) por um período de dois anos evidenciaram que em ratos, houve incidência dose-relacionada de hiperplasia pituitária e adenomas pituitários benignos, quando a medicação foi administrada subcutaneamente por 24 meses, em altas doses diárias (0,6 a 4mg/kg). Também se observou um significante aumento de adenomas de ilhotas pancreáticas em mulheres e de adenomas de células intersticiais testiculares em homens, mas sem relação com a dose (incidência maior em grupos com baixas doses). Em camundongos, não foi observada qualquer anormalidade pituitária com doses tão altas quanto 60 mg/kg por 2 anos. Pacientes receberam leuprorrelina durante mais de 3 anos em doses tão altas quanto 10 mg/dia e por 2 anos em doses tão altas quanto 20 mg/dia. Sinais clínicos de anormalidades pituitárias não foram observados em quaisquer desses pacientes. Estudos de mutagenicidade têm sido realizados com leuprorrelina em sistemas bacterianos e de mamíferos. Tais estudos não mostraram evidências de um potencial mutagênico para esse fármaco. Estudos clínicos e farmacológicos em adultos, com análogo similar ou com o acetato de leuprorrelina, têm mostrado completa reversão da supressão da fertilidade quando a medicação é interrompida após administração contínua por períodos de até 24 semanas. Embora não tenham sido completados estudos clínicos em crianças para avaliar a reversibilidade de supressão da fertilidade, estudos com acetato de leuprorrelina e outros análogos, em animais têm mostrado recuperação funcional. Entretanto, estudo com acetato de leuprorrelina em ratos machos imaturos demonstrou degeneração tubular nos testículos, mesmo após o período de recuperação. Apesar da falha na recuperação histológica, os animais tratados mostraram ser tão férteis quanto os controles. Não foram observadas alterações histológicas em ratos fêmeas.

Em pacientes adultos masculinos: a supressão da secreção de testosterona pode prejudicar a fertilidade. Contudo, em estudos feitos em adultos, aos quais foram administrados leuprorrelina, a fertilidade foi normalizada em um período de até 24 semanas após a interrupção do tratamento.

Em pacientes adultas femininas, a leuprorrelina geralmente induz a anovulação e a amenorréia. Este efeito é reversível e o tempo médio para retorno da menstruação é cerca de 60 a 90 dias após a interrupção do tratamento. Durante a terapia com leuprorrelina, recomenda-se usar um método contraceptivo não hormonal.

A prole de animais tratados, de ambos os sexos, foi normal. O efeito do tratamento dos pais no desempenho reprodutivo da geração F1 não foi estudado. O significado clínico de todos esses achados não é conhecido. Quando administrado no 6º dia de gravidez nas posologias teste de 0,00024, 0,0024 e 0,024 mg/kg (1/600 a 1/6 da dose humana) em coelhos, acetato de leuprorrelina produziu um aumento nas malformações fetais dose relacionado. Houve um aumento na mortalidade fetal e uma diminuição nos pesos fetais com a utilização das duas maiores posologias em coelhos e da posologia mais elevada em ratos. Os efeitos sobre a mortalidade fetal são conseqüência lógicas das alterações nos níveis hormonais causados por essa medicação.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e / ou operar máquinas

Pacientes particularmente sensíveis, em que os medicamentos podem induzir reações infreqüentes devem estar atentos para as reações que manifestam com o uso deste medicamento, antes de conduzir veículos, de operar máquinas ou de desenvolver qualquer outra atividade que requiera concentração.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em idosos - Não há recomendações especiais para o uso de **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) em neoplasia prostática de pacientes idosos. De todos os modos este medicamento é freqüentemente utilizado em pacientes idosos e muitos dos dados disponíveis provêm dessa faixa etária, especialmente para o tratamento de carcinoma prostático. Nas patologias ginecológicas, não se justifica o uso de **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) em pacientes idosas, por já estarem na pós-menopausa. Não se espera o aparecimento de problemas geridático específicos que limitem o uso de leuprorrelina em pacientes idosos.

Uso Pediátrico (crianças e lactentes) - O uso em crianças só se justifica para o tratamento de puberdade precoce. Não há justificativa, pelos conhecimentos atuais, para uso em lactentes.

Gravidez e lactação

Gravidez: a segurança do uso de acetato de leuprorrelina em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não se recomenda o uso de leuprorrelina durante a gravidez, pois existe a possibilidade da ocorrência de aborto espontâneo, caso a medicação seja administra- da durante a gravidez. Se uma paciente engravidar durante o tratamento, a medicação deverá ser descontinuada. Recomenda-se o uso de contraceptivos não hormonais durante o tratamento. Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez. **Lactação:** desconhece-se se o acetato de leuprorrelina é excretado no leite humano. Já que várias medicações são excretadas no leite humano e considerando os efeitos adversos potenciais para os lactentes, **Lectrum** (acetato de leuprorrelina) não deve ser administrado a mulheres que estejam amamentando.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo farmacocinético de interações entre medicamentos foi conduzido com acetato de leuprorrelina injetável. Entretanto não se espera que ocorram interações medicamentosas, uma vez que o acetato de leuprorrelina é um peptídeo inicialmente degradado pela peptidase e não por enzimas do citocromo P450 como observado em estudos específicos, e o medicamento é somente 46% ligado a proteínas plasmáticas.

Interações em testes laboratoriais

A resposta ao acetato de leuprorrelina deve ser monitorada pela avaliação dos níveis séricos de testosterona, bem como pelo antígeno prostático específico (PSA) a pela fosfatase ácida prostática. Na maioria dos pacientes, os níveis de testosterona aumentam acima do basal durante a primeira semana, declinando aos níveis basais, ou abaixo, no final da segunda semana de tratamento.

Laboratório: Aumento de cálcio e de ácido úrico, hipoproteïnemia, aumento da uréia e de creatinina.

As seguintes interações foram selecionadas, considerando seu potencial significado clínico:

- Resultados de testes de diagnóstico: testes de função gonadal e testes de função pituitária gonadotrófica: a dose terapêutica da leuprorrelina suprime o sistema de feedback pituitário gonadal, a função inicial se recupera dentro de 3 meses após a interrupção do tratamento.
- Com ensaios fisiológicos/ testes de laboratório:
 - Concentração da fosfatade ácida sérica: podem-se produzir aumentos transitórios ao início do tratamento do carcinoma prostático, porém os valores diminuem até próximo dos valores iniciais na quarta semana;
 - Alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase (AST) e lactato desidrogenase (LDH): os valores poderão apresentar-se aumentados;
 - Estradiol: as concentrações séricas estão geralmente aumentadas durante as primeiras semanas de terapia em mulheres adulta, porém logo diminuem a valores pós menopausa;
 - Lipoproteínas de baixa densidade, colesterol total e triglicérides: as concentrações podem estar aumentadas.
 - Plaquetas e leucócitos: podem diminuir, a redução de plaquetas pode ser transitória retornando à normalidade durante o tratamento.
 - Concentrações de testosterona sérica: geralmente aumenta durante a primeira semana de terapia para carcinoma prostático porém, logo diminuem; os níveis de castração são alcançados dentro de 2 a 4 semanas.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Neoplasia de próstata: Na maioria dos pacientes tratados com acetato de leuprorrelina, 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 com uma piora temporária dos sinais e sintomas. Atenção especial deve ser dedicada aos pacientes com metástases vertebrais e/ou obstrução urinária ou hematúria, 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 pacientes que receberam acetato de leuprorrelina: **Sistema cardiovascular:** Edema; **Sistema gastrointestinal:** Náusea e vômito; **Sistema endócrino:** Diminuição do tamanho testicular*, fogaços*, sudorese*, impotência*; **Sistema nervoso central/periférico:** Dor em geral; **Sistema respiratório:** Dispnéia; **Miscelânea:** Astenia. Nesses mesmos estudos, as seguintes reações adversas foram relatadas em menos de 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 músculo-esquelético:** Dor óssea, mialgia; **Sistema nervoso central/periférico:** Parestesia, insônia; **Sistema respiratório:** Hemoptise; **Sistema tegumentar:** Dermatite, reações locais da pele, crescimento de pêlos; **Sistema urogenital:** Disúria, polaciúria, urgência urinária; **Miscelânea:** Diabetes, febre, calafrios, nódulos duros na orofaringe, cálcio sérico aumentado, ganho

de peso, ácido úrico sérico aumentado. Foram relatadas reações no local da injeção, incluindo dor, inflamação, abscesso estéril, endureção e hematoma.

* Efeitos fisiológicos da diminuição da testosterona

Uso ginecológico: Os níveis de estradiol podem aumentar durante as primeiras semanas após a 1ª injeção de acetato de leuprorrelina 3,75 mg, mas depois caem a valores basais. Este aumento transitório do estradiol pode estar associado com uma piora temporária dos sinais e sintomas. Os achados laboratoriais têm demonstrado alterações na relação HDL/LDL, quando se induz um transitório estado menopáusico terapêutico; entretanto, a implicação clínica dessas alterações nessa população de pacientes por um período terapêutico restrito não é clara. Foram observadas elevações isoladas da aspartato aminotransferase sérica. Em estudos clínicos para tratamento de endometriose e de fibroma uterino, as seguintes reações adversas ocorreram em 5% ou mais das pacientes que receberam acetato de leuprorrelina 3,75 mg: **Sistema cardiovascular:** Edema; **Sistema gastrointestinal:** Náusea e vômito, distúrbios gastrintestinais*; **Sistema endócrino:** Fogachos* e sudorese*, alterações mamárias* (dor e hipersensibilidade), diminuição da libido*, efeitos andrógeno-de-pendentes (virilismo, acne, seborréia, hirsutismo, alteração da voz); **Sistema músculo-esquelético:** Mialgia*, desordens articulares*; **Sistema nervoso central/periférico:** Depressão*/labilidade emocional*, cefaléia*, tontura, insônia*/distúrbios do sono*, dores gerais, desordens neuromusculares*, nervosismo*, parestesias; **Sistema tegumentar:** Reações locais da pele; **Sistema urogenital:** Vaginite*; **Miscelânea:** Astenia, ganho ou perda de peso. Nesses mesmos estudos, as seguintes reações adversas foram relatadas em menos da que 5% das pacientes sob o uso de acetato de leuprorrelina 3,75 mg: **Sistema cardiovascular:** Palpitações, síncope, taqui-cardia; **Sistema gastrointestinal:** Boca seca, constipação, diarreia, flatulência, alterações do apetite; **Sistema músculo-esquelético:** Mialgia, hipertonia; **Sistema nervoso central/periférico:** Ansiedade, desordens da personalidade, desordens da memória, delírios; **Sistema tegumentar:** Equimose, alopecia, distúrbios de pêlos, alterações ungueais; **Sistema urogenital:** Disúria, lactação; **Miscelânea:** Distúrbios oftalmológicos, linfadenopatia, perda ou ganho de peso, alterações do paladar, odor vaginal, sintomas gripais. Foram relata-das reações no local da injeção, incluindo dor, inflamação, abscesso estéril, endureção e hematoma. Outras reações adversas em mulheres adultas: amenorréia ou hemorragia vaginal leve e irregular.

(* Efeitos fisiológicos da diminuição do estrógeno)

Puberdade precoce: Em estudos clínicos, as seguintes reações adversas ocorreram em 2% ou mais dos pacientes que tratados com acetato de leuprorrelina: **Corpo como um todo:** Dor generalizada; **Sistema tegumentar:** Acne/seborréia, reação no local da injeção, incluindo abscesso, erupção cutânea, eritema multiforme; **Sistema urogenital:** Vaginite, sangramento, corrimento. Nesses mesmos estudos, as seguintes reações adversas ocorreram em menos de 2% dos pacientes que receberam tratados com acetato de leuprorrelina: **Corpo como um todo:** Dor no corpo, febre, dor de cabeça; infecção; **Sistema cardiovascular:** síncope, vasodila-tação; **Sistema digestivo:** Disfagia, gengivite, náusea e vômito; **Sistema endócrino:** Aceleração da maturidade sexual, desordens metabólicas e nutricionais, edema periférico, ganho de peso; **Sistema nervoso:** Nervosismo, desordens da personalidade, sonolên-cia, labilidade emocional; **Sistema respiratório:** Epistaxe; **Sistema tegumentar:** Alopecia; estrias na pele; **Sistema urogenital:** Alterações do cervix, ginecomastia/alterações da mama; incontinência urinária.

Reações adversas adicionais: **Sistema cardiovascular:** Insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, hipotensão, alterações no ECG/isquemia, infarto do miocárdio, murmúrio, flebite/trombose, embolia pulmonar, episódio isquêmico transitório; **Sistema gastrin-testinal:** Constipação, dislágia, distúrbios e sangramento gastrintestinais, disfunção hepática, úlcera péptica, pólipos retais; **Sistema respiratório:** Tosse, atrito pleural, fibrose pulmonar, infiltrado pulmonar, alterações respiratórias, congestão sinusal; **Sistema endó- crino:** Sensibilidade ou dor na mama, aumento da tireóide; **Sistema sanguíneo e linfático:** Anemia, diminui-ção de glóbulos brancos; **Sistema músculo-esquelético:** Sintomas similares aos de tenossinovite, espondilite anquilosante, dores articulares, fibrose pélvica; **Sistema nervoso central / periférico:** Ansiedade, neuropatia periférica, fraturas/paralisia espinalh, visão borrada, tontura, alterações auditivas e do paladar, letargia, desordens de memória, oscilações de humor, entorpecimento, síncope/perda de consciência; **Sistema tegumentar:** Exantema, urticária, reações de fotossensibilidade, carcinoma de pele/orelha, pele seca, equimoses, perda de cabelos, prurido, pigmentação e lesões de pele; **Sistema urogenital:** Dor prostática, espasmos de bexiga, incontinência, aumento de volume peniano, obstrução urinária, infecção do trato urinário. **Miscelânea:** Reações no local da injeção, incluindo dor, inflamação, abscesso estéril, endureção e hematoma, hipoglicemia, depressão, infecção/inflamação, alterações oftalmológicas, tumorações (osso temporal) e casos isolados de anafilaxia. Como outras drogas desta classe, casos de instabilidade de humor, incluindo depressão, têm sido registrados como efeito psicológico da diminuição dos níveis de esteróides sexuais, sendo muito raros os casos de idéias e tentativas de suicídios.

SUPERDOSE

Em ratos, a administração subcutânea de concentração de 125 a 250 vezes e 250 a 500 vezes superiores à posologia recomendada

para crianças e adultos de acordo com o peso corporal, resultou em dispnéia, atividade diminuída e irritação no local da injeção. Não há, contudo, um quadro clínico característico desta situação. Nos estudos clínicos iniciais, em que houve o emprego 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.

ARMAZENAGEM

Conservar em temperatura inferior a 25°C. Proteger da luz. Não Congelar.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Para a sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total deste medicamento.

Reg. MS -1.0047.0410

Farm. Resp.: Luciana A. Perez Bonilha
CRF-PR nº 16.006

Fabricado por:

Eriochem S/A

Rua 12, km 452 (161/2)-(3100),

Colônia Avellaneda, Dto. Paraná,

Entre Rios, Argentina.

Importado por:

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16 - Indústria Brasileira



SANDOZ[®]

Uma decisão saudável

Código: 5102705845 Laetus: 1091 Dimensões: 650 x 150mm



SAC
0800 4009192

