

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lutrate Depot 22,5 mg/2 ml pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada.

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 22,50 mg de acetato de leuprorrelina (equivalente a 21,42 mg de leuprorrelina).

1 ml da suspensão reconstituída contém 11,25 mg de acetato de leuprorrelina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada.

Pó: pó branco a esbranquiçado.

Veículo: solução transparente e límpida (pH 5.0-7.0).

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Lutrate Depot é indicado para o tratamento paliativo do cancro da próstata hormono-dependente avançado.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

A dose habitual recomendada de Lutrate Depot é 22,50 mg como uma injeção depot (de depósito) de três meses e administrada como uma injeção intramuscular única a cada três meses.

A dose de Lutrate Depot 22,5 mg é incorporada numa formulação depot, o que permite a libertação contínua de acetato de leuprorrelina durante um período de três meses. O pó liofilizado deve ser reconstituído e administrado como uma injeção intramuscular única em intervalos trimestrais. A administração via intra-arterial ou intravenosa tem de ser evitada. O frasco para injetáveis de pó em microesferas de Lutrate Depot deve ser reconstituído imediatamente antes da administração por injeção intramuscular. Tal como acontece com outros fármacos administrados regularmente por injeção, o local da injeção deve variar periodicamente.

O tratamento com Lutrate Depot não deve ser descontinuado quando ocorre uma melhoria ou remissão.

A resposta ao tratamento com Lutrate Depot deve ser monitorizada pela medição dos níveis séricos de testosterona e pela medição periódica dos níveis séricos do antígeno específico da próstata (PSA). Estudos clínicos demonstraram que os níveis de testosterona aumentam durante os 4 primeiros dias de tratamento na maioria dos doentes não orquiectomizados. Depois diminuem e atingem os níveis de castração médica em 3-4 semanas. Uma vez atingidos, os níveis de castração (definidos por níveis de testosterona inferiores a 0,5 ng/ml) foram mantidos enquanto a terapêutica medicamentosa continuou.

Se a resposta do doente parecer ser sub-ideal, será aconselhável confirmar que os níveis séricos de testosterona atingiram, ou permanecem, em níveis de castração. Por vezes, no início do período de tratamento, ocorrem aumentos transitórios nos níveis de fosfatase ácida, mas geralmente voltam ao normal, ou aproximam-se dos valores normais, por volta da 4ª semana de tratamento.

#### Duração do tratamento

Lutrate Depot deve ser administrado em injeções intramusculares trimestrais. Como regra, o tratamento do cancro da próstata avançado com Lutrate Depot implica uma terapêutica prolongada e que não deve ser descontinuada quando ocorre uma melhoria ou remissão.

#### Populações especiais

##### População pediátrica

A segurança e eficácia de Lutrate Depot em doentes pediátricos não foram estabelecidas. Por conseguinte, Lutrate Depot não é recomendado em crianças ou adolescentes até estarem disponíveis dados de segurança e eficácia.

##### Insuficiência renal/hepática

A farmacocinética de Lutrate Depot em doentes com insuficiência hepática e renal não foi determinada.

##### Idosos

Em ensaios clínicos com Lutrate Depot 22,5 mg, a idade média dos indivíduos estudados foi de  $71,6 \pm 9,02$  anos. Por conseguinte, a rotulagem reflete a farmacocinética, a eficácia e a segurança de Lutrate Depot nesta população.

#### Modo de administração

Lutrate Depot deve ser preparado, reconstituído e administrado apenas por profissionais de saúde familiarizados com estes procedimentos.

Lutrate Depot deve ser administrado apenas por via intramuscular. Não administre por qualquer outra via. Se for administrado por via subcutânea por engano, o doente deve ser cuidadosamente vigiado, uma vez que não existem dados disponíveis sobre outras vias de administração para Lutrate Depot, para além da via intramuscular. Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, aos análogos da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na

secção 6.1. Na literatura médica tem havido notificações de reações anafiláticas à LHRH sintética ou aos agonistas análogos da LHRH.

Orquiectomia anterior.

Lutrate Depot não deve ser utilizado como tratamento único em doentes com cancro da próstata e evidência de compressão da medula espinal ou de metástases espinais.

Lutrate Depot não é indicado para utilização em mulheres.

Lutrate Depot não é indicado para utilização na população pediátrica.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Na fase inicial do tratamento com Lutrate Depot, pode ocorrer, tal como acontece outros agonistas da LHRH, um aumento transitório das concentrações séricas da testosterona. Em alguns casos, isto pode estar associado a uma "recidiva" ou exacerbação do crescimento do tumor, resultando num agravamento temporário dos sintomas do cancro da próstata. Geralmente, estes sintomas diminuem com a continuação da terapêutica (ver secção 4.8). A própria "recidiva" pode manifestar-se de forma sistémica ou, em alguns casos, através de sintomas neurológicos (isto é, dor óssea ...). Também foram descritos casos de orquiatrofia e ginecomastia com outros agonistas da LHRH.

O tratamento deve ser interrompido de imediato, se o doente desenvolver quaisquer sinais ou sintomas que sugiram anafilaxia/reacção anafilática (dispneia, asma, rinite, edema angioneurótico ou glote, hipotensão, urticária, exantema, prurido ou pneumonite intersticial). Os doentes devem ser informados antes do início do tratamento, avisando-os para interrompê-lo e consultar o seu médico se ocorrerem alguns dos sintomas acima mencionados. Doentes com sintomas de reacção de hipersensibilidade à leuprorrelina (também conhecida por leuprolida) devem ser vigiados cuidadosamente e não devem ser novamente expostos a Lutrate Depot.

Em doentes em tratamento com o acetato de leuprorrelina, têm sido observados casos isolados de obstrução uretral (com ou sem hematúria) e compressão da medula espinal ou lesões vertebrais metastáticas, que podem contribuir para a paralisia com ou sem complicações fatais. Os doentes com risco de obstrução uretral, compressão da medula espinal ou lesões vertebrais metastáticas devem ser cuidadosamente monitorizados nas primeiras semanas do tratamento. Deve ser considerada uma terapêutica antiandrogénica profilática para estes doentes.

Caso ocorram complicações a nível urológico/neurológico, estas devem ser tratadas com medidas específicas apropriadas.

Há um risco acrescido de ocorrência de depressão (que pode ser grave) em doentes sujeitos a tratamento com agonistas GnRH, como o acetato de leuprolida. Os doentes devem ser informados em conformidade e tratados adequadamente, se ocorrerem sintomas.

Na literatura médica tem havido notificações de diminuição da densidade óssea em homens orquiectomizados ou que foram tratados com um agonista da LHRH. A adição de uma terapêutica antiandrogénica ao tratamento reduz a perda óssea, mas

aumenta o risco de outras reações adversas, tais como problemas de coagulação e edema. Se um antiandrogénico for utilizado durante um longo período, deve ser dada particular atenção às contra-indicações e às precauções associadas ao seu uso prolongado. Os doentes com risco de osteoporose ou antecedentes de osteoporose devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com o acetato de leuprorrelina (ver secção 4.8).

Com a utilização de acetato de leuprorrelina, houve notificações de disfunção hepática e icterícia com níveis elevados de enzimas hepáticas. Por conseguinte, os doentes devem ser vigiados atentamente e, se necessário, devem ser instituídas medidas apropriadas.

A resposta à terapêutica com Lutrate Depot deve ser monitorizada por parâmetros clínicos e pela medição dos níveis séricos de testosterona e PSA, periodicamente.

Os doentes podem ter alterações metabólicas (por exemplo, intolerância à glucose ou agravamento da diabetes), hipertensão, alterações de peso e perturbações cardiovasculares. Como seria previsível com esta classe de medicamento, pode ocorrer o desenvolvimento ou agravamento de diabetes. Por conseguinte, os doentes com diabetes podem necessitar de uma supervisão mais frequente da glucose sanguínea durante o tratamento com Lutrate Depot. Os doentes com risco elevado para alterações metabólicas ou doenças cardiovasculares devem ser cuidadosamente avaliados antes de iniciar o tratamento e monitorizados adequadamente durante a terapêutica de privação androgénica. A terapêutica com o acetato de leuprorrelina resulta na supressão do eixo hipófise-gonádas. Os resultados dos testes de diagnóstico das funções gonadotrópica e gonadal da hipófise, realizados durante e após o tratamento com acetato de leuprorrelina, podem ser afetados.

Tem sido notificado um aumento do tempo de protrombina em doentes sujeitos a tratamento com acetato de leuprorrelina. O acetato de leuprorrelina deve ser utilizado com cuidado em doentes com perturbações hemorrágicas conhecidas, trombocitopenia ou em tratamento com anticoagulantes.

Têm sido notificadas convulsões com a administração de acetato de leuprorrelina. Estes casos foram observados em doentes com antecedentes de convulsões, epilepsia, doença vascular cerebral, anomalias ou tumores no sistema nervoso central, e em doentes com medicação concomitante à qual já foi associada a ocorrência de convulsões, como o bupropiom e os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs). Também foram notificadas convulsões em doentes sem qualquer das condições médicas acima referidas.

O acetato de leuprorrelina deve ser utilizado com precaução na presença de doença cardiovascular (incluindo insuficiência cardíaca congestiva), tromboembolismo, edema, depressão e apoplexia hipofisária.

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

A terapêutica antiandrogénica pode prolongar o intervalo QT.

Em doentes com antecedentes ou fatores de risco de prolongamento do intervalo QT e em doentes sujeitos a tratamento concomitante com outros medicamentos que possam prolongar o intervalo QT (ver secção 4.5), os médicos devem avaliar a

relação benefício/risco, incluindo o potencial para Torsade de Pointes antes de iniciar o tratamento com Lutrate Depot.

#### Hipertensão intracraniana idiopática

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

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação farmacológica, a nível de farmacocinética, com o acetato de leuprorrelina. Contudo, como o acetato de leuprorrelina é um péptido essencialmente degradado por peptidases e não pelas enzimas citocromo P-450, como observado em estudos específicos, e apenas cerca de 46% do fármaco se ligam às proteínas plasmáticas, não é esperado que ocorram interações medicamentosas farmacocinéticas.

Como o tratamento com antiandrogénios pode prolongar o intervalo QT, deve avaliar-se cuidadosamente o uso concomitante de Lutrate Depot com outros medicamentos capazes de prolongar o intervalo QT ou de induzir Torsades de Pointes, como os antiarrítmicos da classe IA (por exemplo, quinidina, disopiramida) ou da classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc. (ver secção 4.4).

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez:

Lutrate Depot não é indicado para utilização em mulheres grávidas.

O acetato de leuprorrelina injetável pode causar efeitos nocivos ao feto, quando administrado a mulheres grávidas.

Por conseguinte, a possibilidade de ocorrência de aborto espontâneo, se o fármaco for administrado durante a gravidez.

##### Amamentação:

Lutrate Depot não deve ser utilizado em mulheres que estejam a amamentar.

##### Fertilidade:

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos específicos sobre os efeitos de Lutrate Depot sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, a capacidade de conduzir e utilizar máquinas pode ser afetada devido a perturbações visuais e tonturas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de segurança de Lutrate Depot baseia-se nos resultados de um ensaio clínico de fase III realizado com doentes com cancro da próstata, que foram tratados com duas doses sequenciais de Lutrate Depot, administradas por via intramuscular com

um intervalo de 3 meses, e acompanhados durante um período total de 6 meses. A maioria dos acontecimentos adversos (AAs) notificados relacionados com o tratamento deveu-se principalmente à ação farmacológica específica do acetato de leuprorrelina e que está associada à terapêutica supressora de testosterona.

As reações adversas notificadas mais frequentemente com Lutrate Depot são afrontamentos, fadiga, astenia, hiperhidrose, náuseas e dor óssea.

As seguintes reações adversas dos estudos clínicos foram listadas abaixo de acordo com as classes de sistemas de órgãos e por ordem decrescente de frequência (muito frequentes:  $\geq 1/10$ ; frequentes:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; pouco frequentes:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; raros:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; muito raros:  $< 1/10.000$ ).

Tabela 1: Número e frequência de RAMs durante a terapêutica com Lutrate Depot 22,5 mg.

Categoria	
CSO	
Frequência:	PT
Doenças do metabolismo e da nutrição:	
Frequentes:	Diminuição do apetite
Pouco frequentes:	Hipercolesterolemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes:	Insónias, diminuição da libido Utilização prolongada: Alterações do humor, depressão
Pouco frequentes:	Perturbações do sono, perturbação emocional, ansiedade, raiva Utilização breve: Alterações do humor, depressão
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	Tonturas
Pouco frequentes:	
Desconhecido:	Disgeusia, formigueiro, cefaleia, letargia Hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebri) (ver secção 4.4)
Afeções oculares	
Pouco frequentes:	Visão enevoada
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes:	Pleurisia
Desconhecido:	Pneumonia, doença pulmonar intersticial
Afeções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes:	Acufeno
Vasculopatias:	
Muito frequentes:	Afrontamentos
Frequentes:	Rubores
Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Náuseas, diarreia
Pouco frequentes:	Dor abdominal superior, obstipação

frequentes:	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes:	Hiperidrose, prurido, suores frios
Pouco frequentes:	Pápulas, erupção cutânea, prurido generalizado, suores noturnos
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes:	Dor óssea, artralgia
Pouco frequentes:	Dor lombar, dor musculoesquelética, dor cervical
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Polaquiúria, noctúria, dor no trato urinário, diminuição do fluxo urinário
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes:	Disfunção erétil
Pouco frequentes:	Dor mamilar, dor pélvica, atrofia testicular, perturbação testicular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes:	Fadiga, astenia, dor, reações adversas locais (ver tabela 2).
Pouco frequentes:	Sensação de calor, hiperidrose
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes:	Aumento da alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase, aumento dos triglicéridos no sangue, aumento da creatinina fosfoquinase no sangue, aumento da glicemia
Pouco frequentes:	Aumento do cálcio no sangue, aumento da ceratina no sangue, aumento da lactato desidrogenase no sangue, diminuição do potássio no sangue, aumento do potássio no sangue, aumento da ureia no sangue, prolongamento do intervalo QT no ECG (ver secções 4.4 e 4.5), redução do intervalo QT no ECG, inversão de ondas T no ECG, aumento da gama-glutamilttransferase, diminuição da taxa de filtração glomerular, diminuição dos hematócritos, alterações nos testes hematológicos, diminuição da hemoglobina, aumento do volume globular médio, diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, aumento do volume de urina residual

Em termos de gravidade, 84,7% de todos os AAs relacionados com o tratamento foram ligeiros ou moderados. O AA notificado mais frequentemente foi afrontamentos (77,3%), sendo que, 57,7% dos afrontamentos foram notificados como ligeiros e 17,2% como moderados. Foram notificados cinco casos (3,1%) de afrontamentos graves.

Durante o estudo foi notificado um total de 38 reações adversas no local da injeção (RAL) por 24 doentes (14,7%).

As reações adversas locais notificadas depois da administração de Lutrate Depot 22,5 mg são idênticas às notificações dos medicamentos similares administrados por via intramuscular. As reações adversas locais notificadas mais frequentemente foram reações de dor, eritema e ulceração no local da injeção. As reações notificadas pouco frequentemente no local da injeção foram desconforto, urticária, sensação de calor,

dor no local da perfuração, artralgia, dor musculoesquelética e hemorragia no local da injeção. (Tabela 2).

Tabela 2: Frequência de doentes com reações adversas locais durante o tratamento com Lutrate Depot.

CSO Primária*	Doentes com RAL relacionadas
PT: Perturbações gerais e alterações no local de administração	%
Muito frequentes	
Dor no local da injeção	10.4
Frequentes	
Eritema no local da injeção	3.1
Ulceração no local da injeção	2.5
Pouco frequentes	
Desconforto no local da injeção	0.6
Urticária no local da injeção	0.6
Sensação de calor no local da injeção	0.6
Hemorragia no local da injeção	0.6
Artralgia	0.6
Dor musculoesquelética	0.6
Dor no local da perfuração	0.6

\*Os indivíduos podem estar incluídos em mais do que uma categoria; RAL: reação adversa local; SOC: Classe de Sistemas de Órgãos.

Estas reações foram notificadas como não sendo graves e ligeiras ou moderadas em termos de intensidade. Nenhum doente descontinuou o tratamento devido a reações adversas locais.

Outras reações adversas, notificadas por ocorrerem geralmente com o tratamento com acetato de leuprorrelina, incluem:

Edema periférico, embolismo pulmonar, palpitações, mialgia, fraqueza muscular, arrepios, vertigens periféricas, erupção cutânea, amnésia, perturbações visuais e alterações na sensibilidade cutânea. Raramente, foram notificados casos de enfarte de adenoma da hipófise preexistente, após a administração de agonistas da LHRH de curta e longa duração de ação. Houve notificações de casos raros de trombocitopenia e leucopenia. Foram notificadas alterações na tolerância à glucose.

Alterações na densidade óssea

Na literatura médica tem havido notificações de diminuição da densidade óssea em homens orquiectomizados ou que foram tratados com análogos da LHRH. É de esperar que longos períodos de tratamento com leuprorrelina possam evidenciar

sinais acrescidos de osteoporose. Relativamente ao risco acrescido de fraturas devido à osteoporose, ver secção 4.4.

#### Exacerbação de sinais e sintomas da doença

O tratamento com acetato de leuprorrelina pode causar exacerbações dos sinais e sintomas da doença nas primeiras semanas. Se for registado um agravamento de certas condições, como metástases vertebrais e/ou obstrução urinária ou hematúria, podem ocorrer problemas neurológicos, como fraqueza e/ou paraestesia dos membros inferiores ou agravamento dos sintomas urinários (ver secção 4.4).

#### 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.:

Portugal

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

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Não existe experiência clínica com os efeitos de uma sobredosagem aguda com o Lutrate Depot ou com acetato de leuprorrelina. Nos ensaios clínicos, a utilização diária de acetato de leuprorrelina por via subcutânea em doentes com cancro da próstata, em doses até 20 mg/dia, por períodos até dois anos, não provocou AAs diferentes das observadas com a dose de 1 mg/dia.

Em estudos realizados em animais, doses até 500 vezes superiores à dose recomendada em seres humanos resultaram em dispneia, diminuição da atividade local e irritação no local da injeção. Em casos de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado e o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.2.1.4 - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Hormonas e anti-hormonas. Hormonas. Análogos da hormona libertadora de gonadotropina; Código ATC: L02AE02.

#### Mecanismo de ação

O nome químico do acetato de leuprorrelina é 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-L-prolil-etilamida.

O acetato de leuprorrelina é inativo quando administrado por via oral, devido à fraca permeabilidade da membrana celular e à inativação praticamente total pelas enzimas proteolíticas intestinais.

O acetato de leuprorrelina é um agonista potente das propriedades da agonista LHRH quando administrada em terapêutica intermitente e de curta duração, mas, quando administrados continuamente, de forma não intermitente, os análogos da LHRH induzem a inibição da secreção da gonadotrofina e a supressão da esteroidogénese testicular.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Após a ligação aos recetores hipofisários da LHRH, o acetato leuprorrelina produz um aumento inicial nos níveis circulantes da hormona luteinizante (LH) e da hormona foliculo-estimulante (FSH), conduzindo a um aumento agudo nos níveis de testosterona e de dihidrotestosterona. No entanto, cinco a oito dias após a administração do medicamento, os análogos da LHRH produzem dessensibilização do complexo recetor LHRH e/ou regulação negativa da hipófise anterior. Devido ao facto de existirem poucos recetores na superfície celular, a estimulação celular está diminuída, e é sintetizada e segregada menos gonadotropina. Finalmente, após várias semanas de terapêutica com o agonista da LHRH, a secreção de FSH e LH é suprimida. Como resultado, as células de Leydig nos testículos deixam de produzir testosterona, e as concentrações séricas de testosterona diminuem para um nível de castração (menos de 0.5 ng/ml) em cerca de duas a quatro semanas após o início do tratamento.

#### Eficácia e segurança clínicas

Num ensaio clínico multicêntrico, aberto com Lutrate Depot 22,5 mg, foram incluídos 163 doentes com cancro da próstata. Os objetivos eram determinar a eficácia e a segurança do Lutrate Depot, quando administrado como um tratamento para doentes com cancro da próstata que poderiam beneficiar da terapêutica de privação de androgénios. Lutrate Depot foi administrado por via intramuscular em 2 doses com um intervalo de 3 meses.

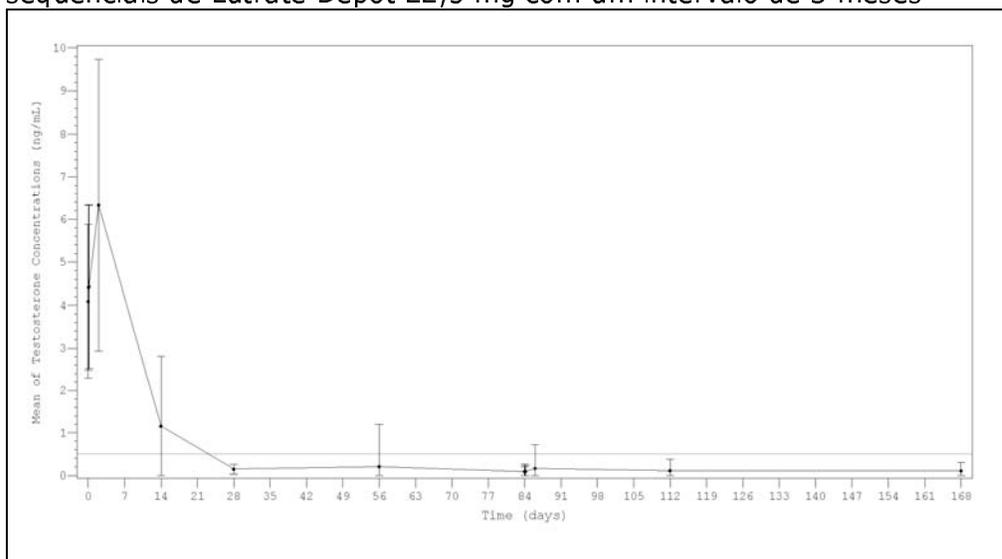
Os níveis de testosterona foram monitorizados em diferentes dias durante 168 dias. O registo dos níveis de testosterona foi realizado nos dias (1 e 4 horas), 2, 14, 28, 56, 84 pré-dose, 84 (1h e 4 horas), 86, 112 e 168. O objetivo primário principal foi definido em valores de testosterona  $\leq 0.5$  ng/ml, e não foram avaliados dados em falta nos dias 28, 84 e 168. Para cada doente, se a testosterona era superior a 0,5 ng/ml ou se não existiam dados sobre a testosterona em qualquer dos pontos cruciais (isto é, dias 28, 84 e 168), o doente era classificado como um fracasso, a não ser que os dados em falta se devessem a um acontecimento não relacionado com o fármaco em estudo, como um óbito. Especificamente, se em qualquer ponto crucial (Dias 28, 84 e 168), os dados em falta se deveram a um AA relacionado com o fármaco em estudo ou com o tratamento, o doente foi considerado um fracasso.

Após a primeira injeção, a média dos níveis de testosterona aumentou rapidamente a partir dos níveis basais ( $4,09 \pm 1,79$  ng/ml), atingindo níveis máximos ( $C_{max}$ ) de  $6,33 \pm 3,40$  ng/ml no segundo dia. Após um pico, os níveis de testosterona desceram e, no dia 28, 98,8% (159/161) dos doentes avaliados tinham atingido a

castração médica (definida como testosterona inferior a 0,5 ng/ml). Adicionalmente, na mesma altura, 77,0% dos doentes atingiram os níveis mais baixos de testosterona  $\leq 0,2$  ng/ml (Figura 1). No dia 168, 99,4% dos doentes avaliados (150/151) apresentaram níveis de testosterona inferiores a 0,5 ng/ml e 90,7% atingiram valores inferiores a  $\leq 0.2$  ng/ml.

De acordo com a definição do objetivo primário principal (ver definição acima), a taxa de doentes que mantiveram a castração durante o estudo foi de 98,1% (158/161).

Figura 1: Média ( $\pm$ DP) dos níveis plasmáticos de testosterona durante 2 doses IM sequenciais de Lutrate Depot 22,5 mg com um intervalo de 3 meses



Os resultados de uma análise de sensibilidade, realizada tendo em conta quer fugas individuais de testosterona ou dados em falta como fracassos, demonstraram taxas de castração que ronda ou ultrapassam os 92% em qualquer ponto crucial (Dia 28: 97,5% (157/161); Dia 56: 93,2% (150/161); Dia 84 pré-dose: 96,9% (156/161); Dia 84 1 hora pós-dose: 91,9% (148/161); Dia 84 4 horas pós-dose: 91,9% (148/161); Dia 86: 93,8% (151/161); Dia 112: 92,5% (149/161) e Dia 168: 93,2% (150/161)).

A frequência de fugas após a segunda administração foi de 6,8% (11/161) e a frequência de resposta da testosterona foi de 6,2% (10/161). Nenhuma das fugas transitórias foi associada a um aumento da LH, sintomas clínicos ou subidas do PSA.

Não foram notificados quaisquer acontecimentos adversos relacionados com o medicamento de uma "recidiva" clínica da testosterona (retenção urinária, compressão da medula espinal ou exacerbação da dor óssea) em qualquer dos doentes que demonstrou um efeito de resposta da testosterona.

Os objetivos primários de eficácia secundária incluíram determinação das concentrações séricas da LH, FSH e PSA. No dia 14 após a primeira injeção de Lutrate Depot, a média dos níveis séricos da LH e FSH desceu abaixo das concentrações basais. As concentrações permanecerem bem abaixo dos valores

basais desde o dia 28 até ao final do estudo. Durante o tratamento, a média dos níveis séricos de PSA diminuiu gradualmente (primeiro mês) e, em seguida, manteve-se constantemente abaixo do nível basal inicial até ao final do estudo. No entanto, durante todo o estudo foi observado uma grande variação interindividual nas concentrações PSA.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após duas injeções sequenciais de Lutrate Depot, administradas com um intervalo de 3 meses, as concentrações plasmáticas máximas de acetato de leuprorrelina, numa amostra de doentes com cancro da próstata (N=30) foi semelhantes nos 2 ciclos. Após a primeira administração (Dias 0-28), a C<sub>max</sub> foi de 46,79±18,008 ng/ml. O tempo médio para alcançar a C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>) foi de 0,07 dias, correspondendo a 1,68 horas (intervalo 1,008 – 4,008 horas).

### Distribuição

Não foi realizado qualquer estudo de distribuição com Lutrate Depot. No entanto, em voluntários saudáveis do sexo masculino, o volume médio de distribuição do acetato de leuprorrelina no estado estacionário, após administração de uma dose de 1,0 mg por bólus intravenoso (IV) foi de 27 L. In vitro, a ligação às proteínas plasmáticas humanas variou entre 43% a 49%.

### Eliminação

Não foram realizados estudos de metabolismo ou eliminação com Lutrate Depot.

É esperado que a leuprorrelina seja metabolizada para péptidos inativos mais pequenos que possam ser excretados ou catabolizados posteriormente.

Em voluntários saudáveis do sexo masculino, a administração de 1,0 mg de acetato de leuprorrelina por bólus intravenoso (IV) revelou que a depuração sistémica média foi de 7,6 L/h, com uma semivida de eliminação terminal de, aproximadamente, 3 horas com base num modelo de dois compartimentos.

Após administração de acetato de leuprorrelina a 3 doentes, menos de 5% da dose foi recuperada sob a forma de fármaco inalterado e metabolito M-I na urina.

### Populações especiais

#### Insuficiência renal/hepática

A farmacocinética do fármaco em doentes com insuficiência hepática e renal não foi estabelecida.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo os estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade realizados com acetato de leuprorrelina.

Como expectável devido às suas propriedades farmacológicas já conhecidas, os estudos não clínicos demonstraram efeitos sobre o sistema reprodutivo, que foram reversíveis. Nos estudos de toxicidade reprodutiva, o acetato de leuprorrelina não

demonstrou teratogenicidade. Contudo, foi observada embriotoxicidade/letalidade em coelhos.

Estudos de carcinogenicidade realizados em ratos, com a administração de acetato de leuprorrelina por via subcutânea (0,6 a 4 mg/kg/dia), demonstraram um aumento de adenomas da hipófise relacionado com a dose. Adicionalmente, foi observado um aumento significativo mas não relacionado com a dose de adenomas das células dos ilhéus pancreáticas nos ratos fêmea e adenomas das células intersticiais testiculares nos ratos macho, observando-se a maior incidência no grupo a receber a dose mais baixa. A administração de acetato de leuprorrelina resultou na inibição do crescimento de certos tumores hormono-dependentes (tumores da próstata em ratos macho Noble e Dunning e tumores mamários DMBA-induzida em ratos fêmea). Estes efeitos não foram observados nos estudos de carcinogenicidade realizados em ratinhos. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com Lutrate Depot.

Os estudos realizados in vitro e in vivo demonstraram que o acetato de leuprorrelina não é mutagénico. Não foram realizados estudos de mutagenicidade com Lutrate Depot.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Excipientes do liofilizado (frasco para injetáveis):

Polissorbato 80

Manitol (E-421)

Carmelose sódica (E-466)

Citrato de trietilo

Ácido poliláctico (PLA)

Excipientes do veículo (seringa pré-cheia):

Manitol (E-421)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

### 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Nenhum outro solvente pode ser utilizado para a reconstituição do pó de Lutrate Depot a não ser o veículo estéril fornecido.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos antes da abertura.

Após a reconstituição, a suspensão deve ser administrada imediatamente.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima dos 25°C. Não congelar.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A embalagem comercial inclui:

Um (1) frasco para injetáveis de vidro tipo I contendo 22,5 mg de acetato de leuprorrelina sob a forma de pó liofilizado, selado com uma rolha elastomérica e uma tampa de alumínio com flip-off de plástico.

Uma (1) seringa pré-cheia de vidro tipo I contendo 2 ml de veículo estéril, selada com uma tampa elastomérica.

Um (1) sistema adaptador em policarbonato/PEAD, incluindo uma (1) agulha estéril de 20 Gauge.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

#### Modo de administração

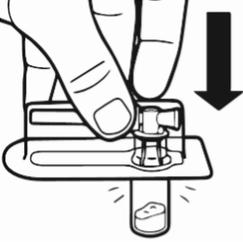
O frasco para injetáveis de Lutrate Depot deve ser reconstituído imediatamente antes da administração por injeção intramuscular única. Certifique-se de que segue uma técnica assética.

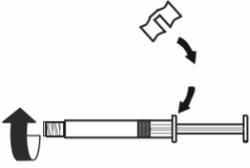
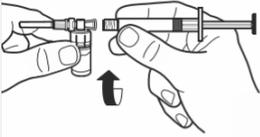
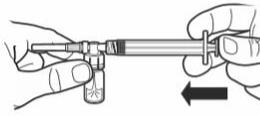
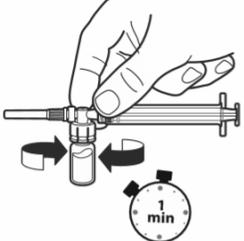
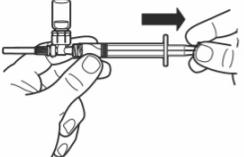
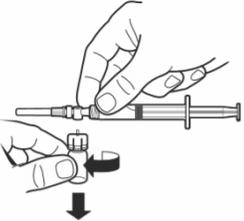
A solução reconstituída é uma suspensão leitosa, de aspeto esbranquiçado.

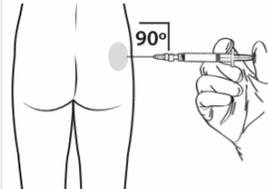
Utilizar apenas o solvente incluído no kit do produto. Não se pode utilizar qualquer outro veículo para a reconstituição de Lutrate Depot.

O medicamento destina-se a uma única injeção. Qualquer solução remanescente deve ser eliminada.

Proceda à reconstituição de Lutrate Depot de acordo com as seguintes instruções. Lea com atenção antes de administrar o produto:

<p>1</p> 	<p>Remova totalmente a cápsula de fecho flip-off do topo do frasco para injetáveis, revelando a tampa de borracha. Verifique que não restam quaisquer partes da cápsula de fecho flip-off no frasco para injetáveis.</p>
<p>2</p> 	<p>Coloque o frasco para injetáveis numa posição vertical direita sobre uma mesa. Retire a proteção da embalagem de blister que contém o adaptador do frasco para injetáveis (MIXJECT). Não retire o adaptador do frasco para injetáveis da embalagem de blister. Posicione a embalagem de blister contendo o adaptador do frasco para injetáveis firmemente por cima do frasco para injetáveis, perfurando o frasco para injetáveis numa posição totalmente vertical. Empurre suavemente para baixo até sentir que encaixou corretamente.</p>

<p>3</p> 	<p>Coloque o suporte para os dedos -branco na seringa até encaixar no lugar. Desaperte a tampa de borracha da seringa, rodando para a esquerda. Depois remova o blister do MIXJECT.</p>
<p>4</p> 	<p>Encaixe a seringa no adaptador do frasco apertando-a para a direita para dentro da abertura que se situa na lateral do adaptador do frasco. Rode a seringa com cuidado até que deixe de rodar para garantir que está bem apertada.</p>
<p>5</p> 	<p>Mantendo a seringa e o frasco firmemente encaixados na posição vertical, empurre lentamente o êmbolo para transferir todo o diluente para o frasco.</p>
<p>6</p> 	<p>Com a seringa ainda encaixada no frasco, agite o frasco com cuidado durante aproximadamente um minuto até obter uma suspensão uniforme de cor branca leitosa. Para evitar a separação da suspensão, avance para os passos seguintes sem demora.</p>
<p>7</p> 	<p>Inverta o sistema MIXJECT para a posição contrária de modo a que o frasco fique na parte superior. Segure firmemente o sistema MIXJECT pela seringa e puxe a haste do êmbolo para trás lentamente para extrair o produto reconstituído para dentro da seringa. Parte do produto poderá acumular-se ou ficar presa na parede do frasco. Isto é normal.</p>
<p>8</p> 	<p>Desencaixe o adaptador do frasco do conjunto da seringa MIXJECT: Segure firmemente a seringa e rode o frasco (agarrando a tampa de plástico do adaptador) para a direita.</p>

9 	Mantenha a seringa na posição VERTICAL. Com a outra mão, puxe a tampa de agulha para cima. Faça avançar o êmbolo para expelir o ar da seringa. A seringa que contém o produto está pronta para administração imediata.
10 	Para administrar a injeção intramuscular, insira a agulha a um ângulo de 90 graus na região glútea. É necessário injetar a quantidade total do produto. Os locais de injeção devem ser alternados.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GP-PHARM, S.A.  
Pol ind Els Vinyets –els Fogars. Sector 2  
Carretera comarcal 244, km22  
08777 Sant Quintí de Mediona.  
Espanha

#### 8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5652615

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

Data da primeira autorização: 02 de Junho 2015

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO