

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lutrate Depot 3,75 mg/2 ml pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 3,75 mg de acetato de leuprorrelina (equivalente a 3,57 mg de leuprorrelina).

1 ml da suspensão reconstituída contém 1,875 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 límpida, incolora e isenta de partículas visíveis (pH 5.0-7.0).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lutrate Depot está indicado no tratamento paliativo do cancro da próstata avançado localizado or metastizado.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose comum recomendada de Lutrate Depot é 3,75 mg como uma injeção depot para um mês e administrada como uma injeção intramuscular única todos os meses.

A dose de Lutrate Depot é incorporada numa formulação depot, permitindo a libertação contínua do acetato de leuprorrelina durante um mês. O pó liofilizado deve ser reconstituído e administrado como uma injeção intramuscular única em intervalos mensais. A administração via intra-arterial ou intravenosa tem que 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 medicamentos regularmente administrados por injeção, o local de injeção deve variar periodicamente.

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

A resposta ao tratamento com Lutrate Depot deve ser monitorizada pela medição dos níveis séricos de testosterona e pela medição dos níveis séricos do antigénio específico da próstata (PSA), periodicamente. Estudos clínicos mostraram 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-ótima, será aconselhável confirmar que os níveis séricos de testosterona atingiram, ou permanecem, em níveis de castração. Aumentos transitórios nos níveis de fosfatase ácida, por vezes ocorrem no início do período de tratamento, mas geralmente voltam ao normal, ou próximo dos valores normais, pela 4ª semana de tratamento.

Duração do tratamento

Lutrate Depot tem sido administrado em injeções intramusculares mensais.

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Lutrate Depot em doentes pediátricos ainda não foi determinada. Assim, Lutrate Depot não é recomendado em crianças ou adolescentes até que os dados de segurança e de eficácia estejam disponíveis.

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, a média de idades dos indivíduos estudados foi $71,6 \pm 9,2$ anos. Assim, o resumo das características do medicamento 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 através da via intramuscular. Não administre por qualquer outra via. Se for administrado de forma subcutânea por engano, o doente deve ser cuidadosamente vigiado uma vez que não estão disponíveis dados sobre outras vias de administração para além da via intramuscular para o Lutrate Depot. Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contra-indicações

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 têm sido notificados relatos 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 está indicado para utilização em mulheres.

Lutrate Depot não é indicado na população pediátrica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Na fase inicial do tratamento com Lutrate Depot, pode ocorrer, tal como 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 numa deterioração temporária das condições do doente. Estes sintomas geralmente diminuem com a continuação da terapêutica. A "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 LHRH.

O tratamento deve ser interrompido imediatamente 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 mencionados acima. Doentes com sintomas de reacção de hipersensibilidade à leuprolida devem ser cuidadosamente monitorizados e não devem ser reexpostos ao Lutrate Depot.

Nos 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 durante as primeiras semanas do tratamento. Deve ser considerado uma terapêutica antiandrogénica profilática para estes doentes.

Se ocorrerem complicações a nível urológico/neurológico, estes devem ser tratados com as medidas apropriadas.

Existe o risco aumentado 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.

Tem sido relatada na literatura médica a 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 reacções adversas, tais como problemas de coagulação e edema. Se um antiandrogénico for utilizado por 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.

Com a utilização de acetato de leuprorrelina têm sido notificadas disfunção hepática e icterícia com níveis elevados de enzimas hepáticas. Assim, os doentes devem ser monitorizados atentamente e, se necessário, devem ser instituídas medidas apropriadas.

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

Os doentes podem experienciar alterações metabólicas (p.ex., intolerância à glucose ou agravamento da diabetes), hipertensão, alterações de peso e perturbações cardiovasculares. Como seria de esperar desta classe de medicamento, pode ocorrer o desenvolvimento ou agravamento de diabetes; portanto, os doentes com diabetes podem necessitar de uma supervisão mais frequente da glucose sanguínea durante o tratamento com Lutrate Depot. Os doentes com risco aumentado para alterações metabólicas ou doenças cardiovasculares devem ser cuidadosamente avaliados antes de iniciar o tratamento e monitorizados adequadamente durante a terapia 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 o acetato de leuprorrelina, podem estar alterados.

Tem sido notificado aumento do tempo de protrombina em doentes em tratamento com o acetato de leuprorrelina.

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 a que foi associada a ocorrência de convulsões como o bupropiom e inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs). Também foram notificadas convulsões em doentes sem qualquer condição médica descrita anteriormente.

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

O acetato de leuprorrelina deve ser utilizado com cuidado em doentes com perturbações hemorrágicas conhecidas, trombocitopenia ou tratamento com anticoagulantes. Os praticantes desportivos devem utilizar o Lutrate Depot com precaução dado que contém um excipiente que pode originar um resultado positivo em análises de controlo antidoping.

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

O tratamento com antiandrogénios pode prolongar o intervalo QT. Deve avaliar-se a relação benefício/risco, incluindo o potencial para Torsade de pointes, antes de iniciar o tratamento com Lutrín Depot 11,25 mg em doentes com história 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).

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 ao nível da farmacocinética com o acetato de leuprorrelina. Contudo, não se espera que ocorram interações medicamentosas farmacocinéticas porque 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 encontra ligado às proteínas plasmáticas.

Uma vez que o tratamento com antiandrogénios pode prolongar o intervalo QT, deve avaliar-se cuidadosamente o uso concomitante de Lutrín 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

Lutrín Depot não está indicado para utilização em mulheres.

O acetato de leuprorrelina injetável pode causar efeitos prejudiciais para o feto quando administrado a mulheres grávidas.

Existe a possibilidade de ocorrência de aborto espontâneo se o fármaco for administrado durante a gravidez.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A capacidade de conduzir e utilizar máquinas pode ser afetada devido a perturbações visuais e tonturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A menos que haja outra especificação em contrário, o seguinte perfil de segurança de Lutrate Depot baseia-se nos resultados de um ensaio clínico de fase III no qual doentes com cancro da próstata foram tratados com seis doses mensais de Lutrate Depot por via intramuscular e acompanhados durante um período total de 26 semanas. A maioria dos acontecimentos adversos (AAs) notificados relacionados com os tratamentos foram os habitualmente associados à terapêutica supressora de testosterona.

As reações adversas mais frequentemente notificadas com o Lutrate Depot são afrontamentos, dor no local da injeção, irritação no local da injeção, suores noturnos e cefaleias.

As seguintes reações adversas dos estudos clínicos estão listados abaixo classificadas por Classes de Sistemas de Órgãos (SCO) segundo o Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) e por ordem decrescente de frequência (muito frequentes: $\geq 1/10$; frequentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; pouco frequentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raros: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; muito raros: $< 1/10000$; desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Número e frequência das RAMs durante o tratamento com Lutrate Depot

Classe de Sistemas de Órgãos Frequência: PT
Doenças do metabolismo e da nutrição Frequentes: Aumento de apetite Pouco frequentes: Anorexia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
Perturbações do foro psiquiátrico Pouco frequentes: Perturbações do sono, insónias, diminuição da libido, alterações do humor e depressão*
Doenças do sistema nervoso Frequentes: Cefaleias Pouco frequentes: Sonolência Desconhecido: Hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebri) (ver secção 4.4)
Afeções do ouvido e do labirinto Pouco frequentes: Vertigens
Vasculopatias Muito frequentes: Afrontamentos
Doenças gastrointestinais Pouco frequentes: Dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos
Afeções hepatobiliares Pouco frequentes: Hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Frequentes: Hiperidrose, suores noturnos, suores frios Pouco frequentes: Edema periorbital, urticária, prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Frequentes: Dor lombar Pouco frequentes: Artralgia, espasmos musculares, dores nas extremidades
Doenças renais e urinárias Pouco frequentes: Retenção urinária, incontinência urinária, polaquiúria

Doenças dos órgãos genitais e da mama Frequentes: Disfunção erétil Pouco frequentes: Inchaço mamário, sensibilidade mamária, insuficiência da ejaculação
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Desconhecido: Doença pulmonar intersticial
Cardiopatias Desconhecido: Alterações no Eletrocardiograma, Prolongamento do intervalo QT (ver secções 4.4 e 4.5)
Perturbações gerais e alterações no local de administração Frequentes: Fadiga, astenia, pirexia, reações adversas locais (ver Tabela 2) Pouco frequentes: Fraqueza, sensação de calor e frio, sensação de agitação
Exames complementares de diagnóstico Pouco frequentes: Aumento da AST e ALT, aumento da bilirrubina, aumento de gama-glutamilttransferase

* num estudo de pós-introdução no mercado, verificou-se como comum a frequência de alterações de humor e a depressão com a utilização prolongada.

Em termos de gravidade, 98% de todos os AAs relacionados com o tratamento foram moderados ou ligeiros. Oitenta e nove por cento (89%) dos afrontamentos foram notificados como ligeiros e nove por cento (9%) como moderados. Apenas foram notificados dois casos (0,2%) graves de afrontamentos.

Durante o estudo foi notificado um total de 35 reações adversas no local da injeção (RAL) por 29 doentes (18,1%).

As reações adversas locais notificadas depois da administração de Lutrate Depot são idênticas às notificações dos medicamentos similares administrados por via intramuscular. As reações adversas locais mais frequentes foram reações de dor no local da injeção, irritação no local da injeção, desconforto no local da injeção, hematoma no local da injeção e eritema. As reações pouco frequentes foram reações no local de administração, edema, lesões e hemorragia (Tabela 2).

Tabela 2. Frequência de doentes com reacção adversa local durante o tratamento com Lutrate Depot.

SOC Primário * Perturbações gerais e alterações no local de administração	Doentes com RAL relacionada %
Frequentes	
Dor no local de injeção	8.1
Irritação no local de injeção	4.4
Desconforto no local de injeção	1.9
Eritema no local de injeção	1.3
Hematoma no local de injeção	1.3
Pouco frequentes	
Reação no local de injeção	0.6
Edema no local de injeção	0.6
Lesão no local de injeção	0.6
Hemorragia no local de injeção	0.6

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

Quando o Lutrate Depot foi administrado repetidamente, as reações adversas locais edema (0,6%), dor (0,6%), hematoma (0,6%) e irritação (0,6%) foram notificadas como reações adversas locais recorrentes. Foram notificadas como não graves e ligeiras. Nenhum doente interrompeu o tratamento devido a reações adversas locais.

Num ensaio clínico de fase I (CRO-02-43) foi realizado em indivíduos saudáveis com Leuprolide Depot GP-Pharm 7,5 mg, administrado em dose única, foi notificado um caso de endurecimento no local da injeção.

Outras reações adversas que foram notificadas no tratamento com acetato de leuprorrelina incluem impotência, diminuição da libido (também relacionado com as consequências farmacológicas de privação de testosterona), edema periférico, embolismo pulmonar, palpitações, mialgia, fraqueza muscular, arrepios, dispneia, vertigens periféricas, erupção cutânea, amnésia, perturbações visuais e sensações cutâneas. Raramente, foram notificados casos de enfarte de adenoma da hipófise pré-existente após a administração de agonistas da LHRH de curta e longa duração de ação. Raramente, foram notificados casos de trombocitopenia e leucopenia. Foram notificadas alterações na tolerância à glucose.

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

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência clínica com os efeitos de uma sobredosagem aguda com o Lutrate Depot ou com o 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 provocaram AAs diferentes das observadas com a dose de 1 mg/dia.

Em estudos com modelos 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 caso de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado e deve ser instituído tratamento 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: L02A E02

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 inactivo 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, no entanto, 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

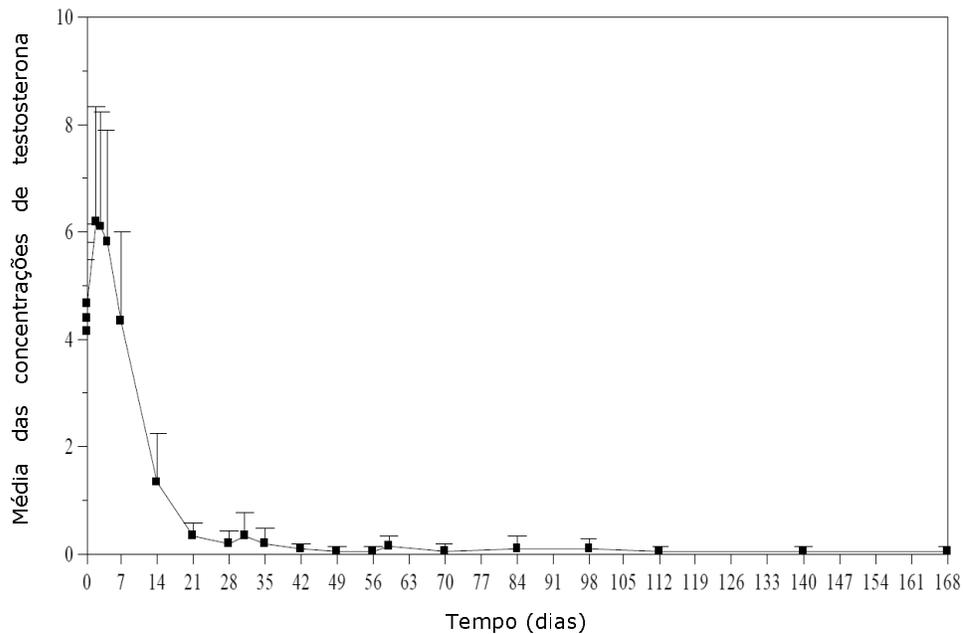
Após a ligação aos recetores hipofisários da LHRH, o acetato leuprorrelina produz um aumento inicial nos níveis circulantes da hormona luteinizante (LH) e da hormona folículo-estimulante (FSH), conduzindo a um aumento agudo nos níveis de testosterona e de dihidrotestosterona. No entanto, cinco a oito dias após a administração do medicamento, os análogos da LHRH produzem dessensibilização do complexo receptor 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 a um nível de castração (menos de 50 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, foram incluídos 160 doentes com cancro da próstata e sem tratamento sistémico anterior, terapêutica hormonal anterior para o tratamento do cancro da próstata, cirurgia da próstata ou orquiectomia anterior. Os objetivos foram 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 6 doses mensais.

Os níveis de testosterona foram monitorizados em diferentes dias durante 168 dias. Como esperado, após a primeira injeção, a média dos níveis de testosterona aumentou rapidamente a partir dos níveis basais ($4,119 \pm 1,341$ ng/mL), alcançando níveis máximos (Cmax) de $6,598 \pm 2,249$ ng/mL, no terceiro dia. Após um pico, os níveis de testosterona caíram, e pelo dia 21, 78,7% dos doentes avaliados tinham atingido a castração médica (definida como testosterona abaixo de 0,5 ng/mL). No dia 28, 96,8% dos doentes tinham alcançado níveis de castração e 73,1% tinham atingido níveis de $\leq 0,2$ ng/mL (Figura 1).

Figura 1. Média (\pm DP) dos níveis plasmáticos de testosterona durante 6 meses de tratamento com injeções IM de Lutrate Depot



Os parâmetros de avaliação secundários da eficácia incluíram a determinação dos níveis séricos de concentrações de LH, FSH e PSA. No dia 14 e dia 4, após a primeira injeção de Lutrate Depot, a média de níveis séricos de FSH e LH diminuiu abaixo do nível de concentrações basal. As concentrações permaneceram abaixo dos valores basais a partir do dia 28 até o 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 inter-individual nas concentrações PSA.

A frequência de resposta crónica ou aguda foi de 10,5 % e a frequência de resposta de aumento da testosterona foi de 11,8 %. Nenhuma reação adversa relacionada com o medicamento que sugira um aumento clínico da testosterona (retenção urinária, compressão da medula espinal, ou aumento de dor óssea) foi reportado em qualquer dos doentes com um efeito do aumento da testosterona.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após três injeções mensais de Lutrate Depot numa amostra de doentes com cancro da próstata (N=12), as concentrações plasmáticas máximas de acetato de leuprorrelina nos 3 ciclos foram semelhantes. Após a primeira administração (Dias 0-28), a Cmax foi de $13,145.6 \pm 3,070.6$ pg/mL. O tempo médio para alcançar a Cmax (Tmax) foi de 0,04 dias, correspondendo a 0,96 horas (intervalo 0,96 – 4,08 horas).

Distribuição

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

Biotransformação

Não foram realizados estudos de metabolismo com Lutrate Depot. No entanto, a administração de 1,0 mg de acetato de leuprorrelina em voluntários saudáveis do sexo masculino por bólus intravenoso (IV) revelou que a depuração sistémica média foi de 7,6 L/h, com uma semi-vida de eliminação terminal de, aproximadamente, 3 horas com base num modelo de dois compartimentos.

Espera-se que a leuprorrelina seja metabolizada para péptidos inativos mais pequenos que possam ser excretados ou posteriormente catabolizados.

Eliminação

Não foram realizados estudos de eliminação com Lutrate Depot. Contudo, após administração de acetato de leuprorrelina a 3 doentes, menos de 5% da dose foi recuperada na urina como fármaco inalterado e metabolito M-I.

Populações especiais

Insuficiência Renal/hepática

Não foi determinada a farmacocinética do fármaco em doentes com insuficiência hepática e renal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Como expectável devido às suas propriedades farmacológicas, 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 foram realizados em ratos com a administração de acetato de leuprorrelina 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 injectáveis):

Polissorbato 80

Manitol (E-421)

Carmelose sódica (E-466)

Citrato de trietilo

Poli (D,L -láctico-co-glicólico) (PLGA)

Excipientes do veículo (seringa pré-cheia):

Manitol (E-421)

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

Ácido hidrolórico (para ajuste de pH)

Água para preparações injectáveis

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 senão o veículo fornecido para o Lutrate Depot.

6.3 Prazo de validade

3 anos fechado.

Após reconstituição, a suspensão deve ser administrada imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A embalagem comercial inclui:

Um (1) frasco para injetáveis de vidro tipo I contendo 3,75 mg de acetato de leuprorrelina sob a forma de liofilizado, selados com uma rolha bromobutílica e com 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 de elastómero.

Um (1) sistema adaptador em policarbonato/PEAD contendo Uma (1) agulha estéril de calibre 20

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 única injeção intramuscular. Certifique-se de que segue uma técnica assética.

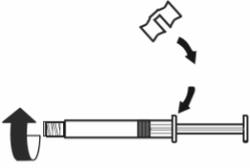
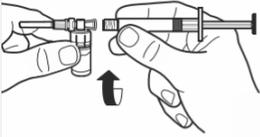
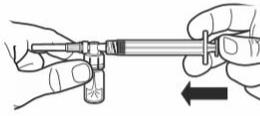
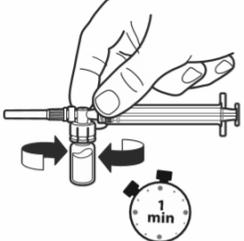
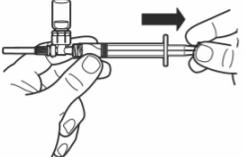
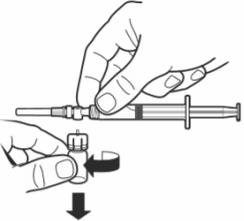
A solução reconstituída é uma suspensão leitosa, de aspeto esbranquiçado.

Utilizar apenas o solvente incluído no kit do produto. Não é possível a utilização de qualquer outro veículo para a reconstituição do Lutrate Depot.

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

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

1 	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.
2 	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>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.
Polígono Industrial Els Vinyets –els Fogars. Sector 2
Carretera comarcal 244, km22
08777 Sant Quinti de Mediona.
Espanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5411301

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

30 de Setembro de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO