

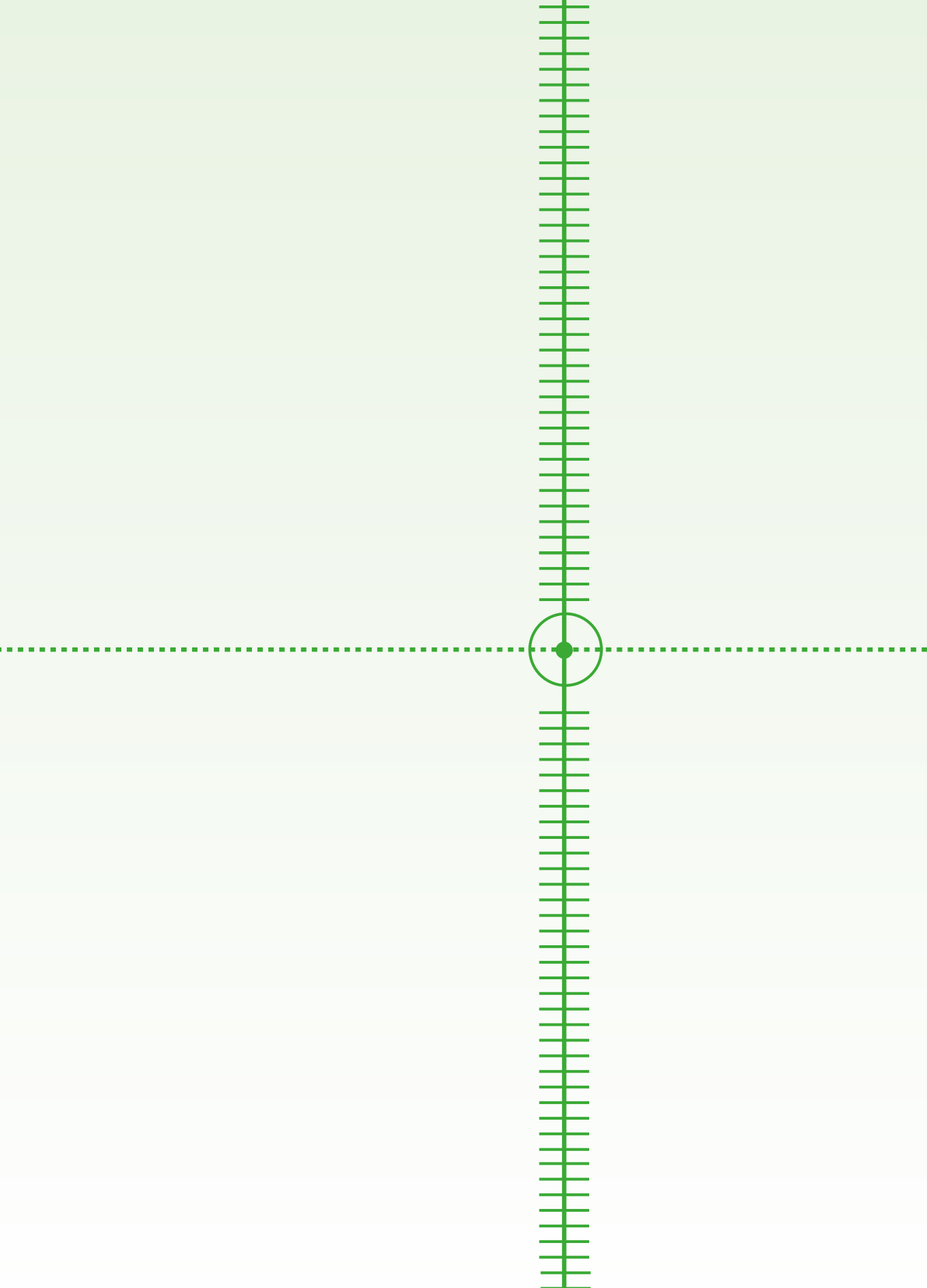
1 Patients First ● Place

Leuprorrelina em câncer de próstata resistente à castração

Dr. Stefany Cardoso Faria
CRM-SP 110.950

Intercalando goserrelina mensal e leuprorrelina trimestral em pacientes com câncer de próstata

Dra. Patricia Medeiros Milhomem Beato
CRM-SP 123.137



Leuprorrelina em câncer de próstata resistente à castração

Dr. Stefany Cardoso Faria

CRM-SP 110.950

Responsável Técnico do Centro de Oncologia do Hospital Beneficência Portuguesa de Campinas, SP; Médico Oncologista Clínico do Centro Clínico Oncológico da Unimed Campinas e do Centro Paulista de Oncologia; *Clinical Research* do Loema – Instituto de Pesquisa Clínica e Consultores; Trainee no MD Anderson Cancer Center, Breast Cancer Department, 2008; Ex-Médico Assistente do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade de Campinas (Unicamp)

Caso clínico

Paciente J.Z., 76 anos de idade. Apresenta hipertensão arterial sistêmica, intolerância à glicose e dislipidemia. É ex-tabagista (24 anos-maço). Faz uso de olmesartana, atenolol, ciprofibrato, sinvastatina e metformina.

Paciente com diagnóstico de neoplasia de próstata descoberta em rastreamento aos 58 anos de idade. Antígeno prostático específico (PSA) total inicial de 5,15 ng/mL em 20/01/2001. Foram realizadas biópsias de próstata de 14 fragmentos, sendo que 7 fragmentos foram positivos para doença, sendo também constatada infiltração de ambos os lobos prostáticos, que variavam de 80% a 100% de infiltração por adenocarcinoma de próstata Gleason (3+3) (UCSF-CAPRA score 3 - Risco intermediário).

Submetido a prostatectomia radical em 08/08/2001, apresentava confirmação de adenocarcinoma de próstata Gleason (3+3), infiltrando em ambos os lobos prostáticos, e focalmente a cápsula prostática (estádio clínico: T2CN0MO).

Ficou em seguimento com seu urologista, e em setembro de 2010 foi constatado grande aumento de PSA total, de 4,02 ng/mL (10/2009) para 12,9 ng/mL (09/2010). Foi recomendada radioterapia de resgate, pois o paciente estava com os exames de estadiamento dentro da normalidade.

Após o término da radioterapia de resgate (27/03/2010), apresentou-se com PSA total: 19,7 ng/mL (05/07/2010), sendo solicitados novamente exames de reestadiamento por cintilografia óssea, que vieram dentro da normalidade. Além disso, foram feitos exames para testosterona total: 328,4 ng/dL e uma série de exames de PSA total (Tabela 1).

Cintilografia óssea de 18/03/2013 acusava presença de doença metastática no fêmur direito, bacia, coluna vertebral e arcos costais. Então o paciente foi encaminhado ao oncologista, para dar seguimento ao tratamento da doença metastática.

Iniciou-se em 03/2013 goserrelina 10,8 + bicalutamida 50 mg/dia e ácido zoledrônico e após isso realizou-se uma série de exames de PSA total (Tabela 2).

Tabela 1. Exames de PSA total realizados entre 06/01/2011 e 05/03/2013

Data de realização	06/01/2011	24/05/2011	19/07/2012	05/03/2013
PSA total (ng/mL)	16,52	23,27	33,73	72,39

Arquivo pessoal do autor.

Tabela 2. Exames de PSA total realizados entre 29/07/2013 e 22/12/2015

Data de realização	29/07/2013	23/10/2013	17/01/2014	11/03/2014	31/07/2014	22/12/2015
PSA total (ng/ml)	1,35	0,32	0,39	0,15	0,12	0,11

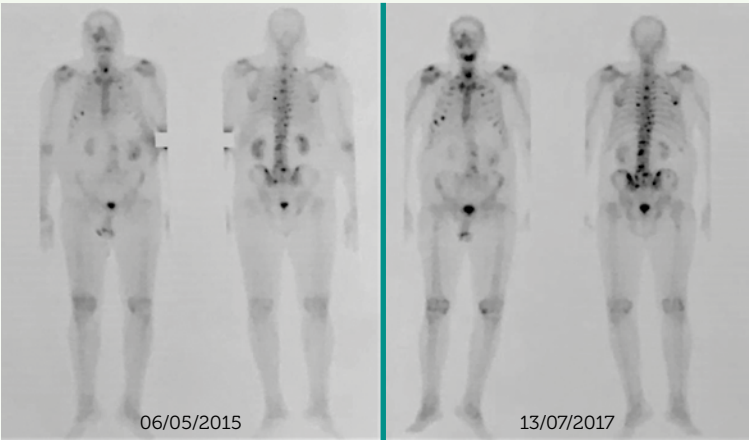
Arquivo pessoal do autor.

Em 2015, as metástases ósseas estavam estáveis e foi constatado aparecimento de osteonecrose de mandíbula após exodontia, por tratamento dentário (Figura 1).

A partir de novembro de 2016 foram ocorrendo aumentos de PSA total (Tabela 3) e em 03/2017 a testosterona total foi de 46,8 ng/dL.

Foi iniciado em 03/2017 leuprorrelina 22,5 mg + denosumabe + abiraterona, para câncer de próstata metastático resistente à castração. Foram realizadas baterias de exames de PSA total (Tabela 4) e também cintilografias ósseas (Figura 2).

Em janeiro de 2018 foi trocada a leuprorrelina 22,5 mg trimestral para 45 mg semestral, associada a abiraterona + denosumabe 120 mg, como bloqueio hipotálamo-hipofisário, pela segurança na manutenção da castração, e conforto do paciente, relacionado à quantidade de aplicações que já vinha realizando. É importante ressaltar que o paciente se mantém com níveis de testosterona menores que 30 ng/dL, com boa melhora (Figura 3) e baixos níveis de PSA (Figura 4 e Tabela 5).



Arquivo pessoal do autor.
Figura 1. Cintilografia óssea de 06/05/2015 em comparação com a de 13/07/2017.

Tabela 3. Exames de PSA total realizados entre 20/06/2016 e 22/03/2017

Data de realização	20/06/2016	12/11/2016	20/01/2017	22/03/2017
PSA total (ng/mL)	0,06	0,20	0,58	1,3

Arquivo pessoal do autor

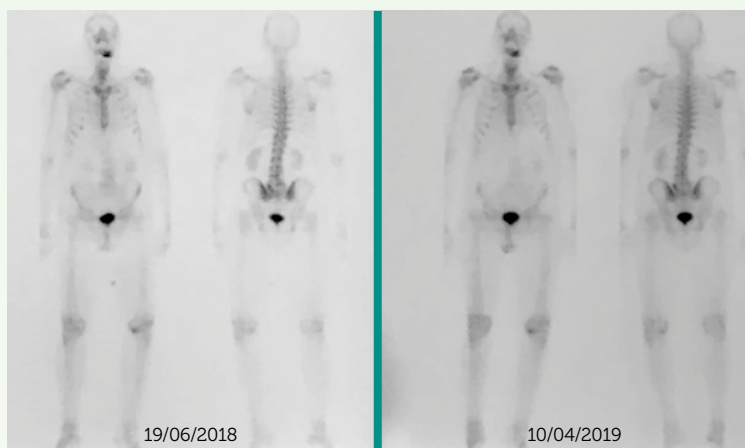
Tabela 4. Exames de PSA total realizados entre 26/07/2017 e 07/03/2019

Data de realização	26/07/2017	17/10/2017	25/01/2018	07/03/2019
PSA total (ng/mL)	0,02	0,01	0,02	0,01

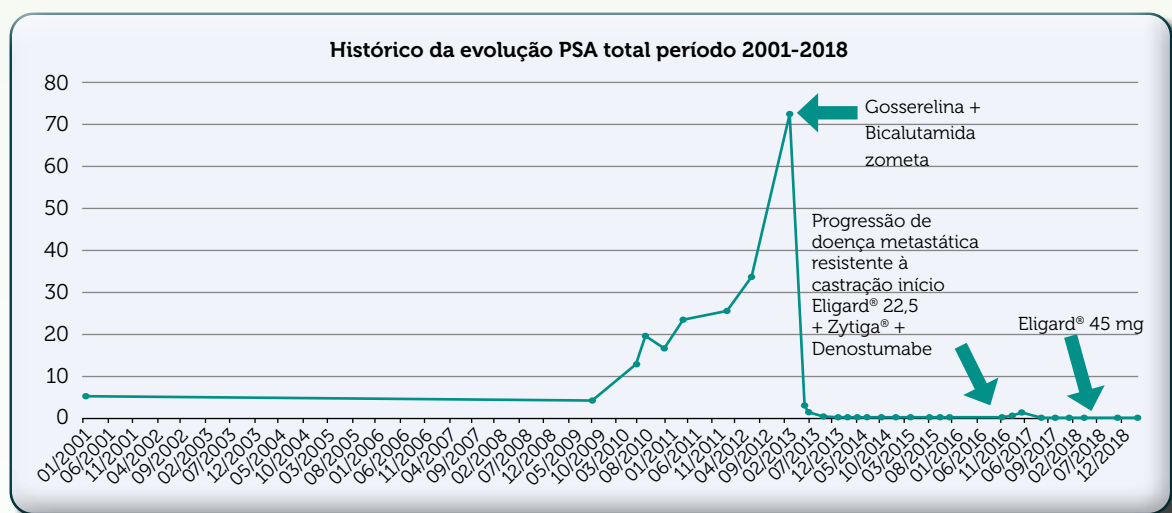
Arquivo pessoal do autor.



Arquivo pessoal do autor.
Figura 2. Cintilografia óssea de 13/07/2017 em comparação com a de 19/06/2018.



Arquivo pessoal do autor.
Figura 3. Cintilografia óssea de 19/06/2018 em comparação com a de 10/04/2019.



Arquivo pessoal do autor.
Figura 4. Gráfico evolutivo do PSA total no período de 2001-2018.

Tabela 5. Quadro evolutivo do PSA total, relacionado com presença de metástase óssea e resistência à castração

Data	PSA total	Testosterona	Cintilografia
19/07/2012	33,73	–	Negativo para metástase óssea
05/03/2013	72,39	–	Positivo para metástase óssea
07/06/2013	2,98	–	Positivo para metástases óssea
22/12/2015	0,11	–	Estabilidade de metástase óssea
12/11/2016	0,20	328,00	Estabilidade de metástases ósseas
23/03/2017	1,3	46,8	Progressão metástases ósseas, resistente à castração
07/03/2019	0,01	20,6	Remissão cintilográfica das metástases ósseas desde 19/06/2018

Arquivo pessoal do autor.

Discussão

A leuprorrelina é um nanopeptídeo sintético análogo ao gnRH e está indicada para o tratamento do câncer de próstata avançado em primeira linha.¹ Foi patenteada em 1973 e aprovada para uso nos EUA em 1985,² e de acordo com a OMS faz parte da lista dos medicamentos essenciais, por sua eficácia e segurança.³

A potência da leuprorrelina é cerca de cem vezes maior que a do hormônio natural e sua ação pode retardar em até 90% o tempo de progressão da doença, trazendo alívio da dor óssea e dos sintomas urinários, melhorando o status de performance dos pacientes portadores.⁴ A leuprorrelina proporciona eficácia e segurança sustentadas na supressão dos níveis de testosterona.⁵

Inicialmente pode haver aumento transitório dos níveis de LH, porém a administração contínua os suprime; níveis de testosterona compatíveis com castração são atingidos em três a quatro semanas.⁵

No caso aqui apresentado, notamos que a leuprorrelina é um tratamento paliativo eficaz para pacientes com câncer de próstata avançado.

O caso clínico apresentado mostra a história da doença natural do câncer de próstata, que no rastreamento, aos 58 anos de idade do paciente, é descoberto e identificada neoplasia localizada com comprometimento de ambos os lobos prostáticos, Gleason 3+3(6). Infiltração de mais de 34% das amostras da biópsia, classificada pelo nomograma UCSF-CAPRA score como risco intermediário, até a doença metastática resistente à castração em 18 anos de *follow-up*.

O paciente apresentou-se com recidiva bioquímica, sendo encaminhado para radioterapia de resgate pelo seu urologista, porém permaneceu com exame de estadiamento, cintilografia e tomografias normais e persistência do aumento bioquímico do PSA total. Ainda assim manteve-se tempo de PSA “*doubling time*” menor que 6 meses, apesar dos exames

negativos para metástase óssea não indicarem doença mensurável nas tomografias.

O paciente foi encaminhado ao oncologista em 03/2013 com PSA total elevado (72,39 ng/dL) e sinais de múltiplas lesões ósseas, para continuidade de tratamento oncológico. Optado por iniciar bloqueio hormonal com ADT + ácido zoledrônico 4 mg a cada 28 dias durante 9 meses e em seguida, trimestralmente. O paciente evoluiu com estabilidade de doença óssea.

Em março de 2017 a doença tornou-se resistente à castração, com o paciente sendo então submetido a leuprorrelina 22,5 mg + abiraterona + denosumabe 120 mg. No terceiro mês de tratamento, a cintilografia óssea demonstrou

presença de doença ativa, mas queda importante do PSA total, que chegou a níveis inferiores a 0,02 em 07/2017 e 0,01 em 10/2017.

Manteve-se controle de PSA total e remissão das lesões ósseas, com resposta sustentada confirmada em novo exame cintilográfico de abril de 2019.

Em janeiro de 2018 foi transicionada leuprorrelina 22,5 para 45 mg, por opção do paciente, que já estava cansado de receber as aplicações abdominais trimestralmente desde 2013. O medicamento manteve o controle dos níveis de castração (testosterona) menores que 30 ng/dL, mantendo conforto e qualidade de vida do paciente, com bom controle de doença.

Referências

1. Drugs of choice for cancer. Treat Guidel Med Lett. 2003;1(7):41-52.
2. Fischer J, Ganellin CR (eds.). Analogue-based drug discovery. Weinheim: John Wiley & Sons; 2006. p. 514. ISBN 9783527607495.
3. Organização Mundial da Saúde. Model List of Essential Medicines. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponível em: <<https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>>.
4. Chrisp P, Sorkin EM. Leuprorrelin. A review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic disorders. Drugs Aging. 1991;1(6):487-509.
5. Chu FM, Jayson M, Dineen MK, et al. A clinical study of 22.5 mg. La-2550: A new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. J Urol. 2002;168(3):1199-203.

Intercalando goserrelina mensal e leuprorrelina trimestral em pacientes com câncer de próstata

Dra. Patricia Medeiros Milhomem Beato

CRM-SP 123.137

Oncologista Clínica; Preceptora da Residência em Oncologia Clínica; Coordenadora Médica do Centro de Pesquisas do Hospital Amaral Carvalho

Introdução

A terapia de privação hormonal androgênica é universalmente aceita como o tratamento de primeira linha em casos avançados de câncer de próstata.¹ O intercâmbio entre terapias de privação hormonal neste cenário pode ocorrer em virtude de inúmeras situações na prática clínica (alteração de protocolo institucional, falta de medicação disponível, alteração de posologia focando comodidade e adesão, situações financeiras).

A despeito de evidências sobre a eficácia e a segurança de troca de tratamentos hormonais em pacientes com câncer de próstata,² os dados clínicos de pacientes brasileiros ainda são escassos, porém essa é uma situação de prática clínica.

Uma metanálise comparou, quanto a segurança e eficácia, o uso de análogos LHRH, a orquiectomia e alguns antiandrogênicos, elucidando que o uso de análogos LHRH e a orquiectomia resultam em sobrevida global equivalentes (HR 1,1262 [IC 95% 0,915-1,386]). Além disso, não se observaram diferenças com relação ao tempo de progressão e tempo de falência ao tratamento.³

Caso clínico

Apresentação do perfil do paciente

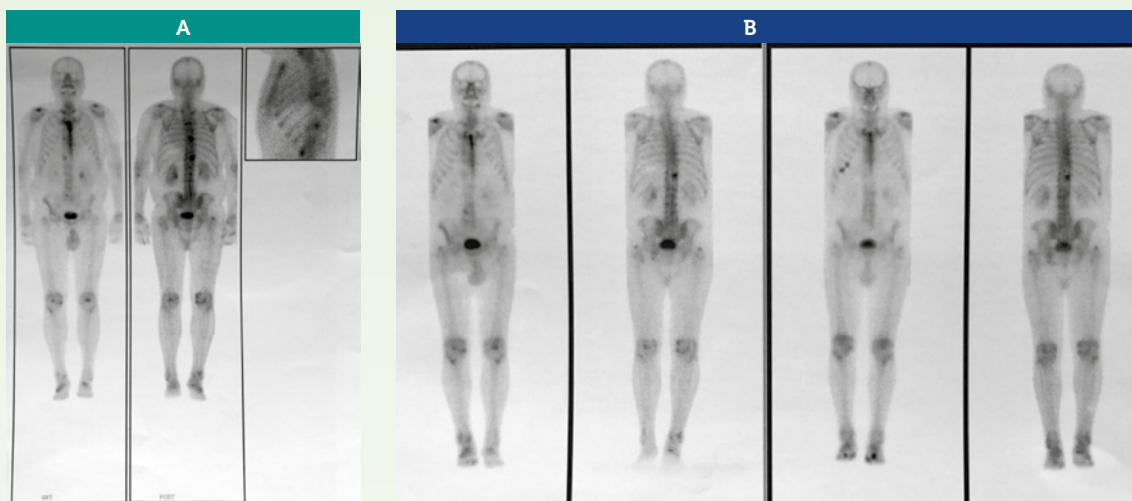
Paciente S.C.F., 72 anos de idade, branco, casado, previamente hígido, sem histórico de etilismo e tabagismo e sem antecedentes familiares de neoplasias malignas.

Histórico

Durante exame preventivo urológico, negando alterações urinárias, apresentou ao toque retal próstata aumentada (30 g) e 1 nódulo endurecido em lobo esquerdo. PSA em 5,90 ng/mL em 17/04/2015.

O paciente foi então submetido a biópsia prostática, com retirada de 12 fragmentos em 18/05/2015; todos eles evidenciaram ausência de neoplasia, exceto fragmentos denominados 2 e 7, respectivamente de base direita e de base esquerda, com a informação de presença de ácinos prostáticos com atipias citológicas e arquiteturais, correspondendo a aproximadamente 20% do fragmento da base direita e 10% da extensão do fragmento da base esquerda. Esse bloco de parafina foi submetido sequencialmente a exame imuno-histoquímico, revelando tratar-se de lesão com PSA (ER-PR8) (DAKO) positiva em ambos os fragmentos.

Tratando-se de câncer de próstata, o urologista solicitou exames de imagem para estadiamento (Figura 1). A cintilografia óssea de 25/11/2015 revelou lesão óssea blástica em T11; raio X de tórax sem alterações apreciáveis e a ressonância nuclear magnética de coluna torácica de 01/12/2015 elucidava lesão óssea em vértebra torácica T11, predominantemente esclerótica, com hipossinal em T1 e T2, com



Arquivo pessoal da autora.

Figura 1. Imagens de cintilografia óssea de 2015 (A) e 2017/2018 (B).

tênue realce periférico envolvendo a porção lateral direita do corpo vertebral, com extensão ao respectivo pedículo direito – lesão neoplásica secundária a patologia primária de próstata. PSA total de 09/12/2015 em 5,38 ng/mL. Estadiamento T1c N0 M1 = IVB.

Neste contexto clínico, foi admitido em caso novo oncológico em dezembro de 2015, iniciando goserrelina 3,6 mg subcutânea mensal e submetendo-se a tratamento radioterápico conformacional paliativo em Acelerador Linear com energia de 6 MV, área tratada de T10 A T12, dose de 3.000 cGy de 15/01/2016 a 01/02/2016.

Manteve-se a goserrelina mensal até 26/07/2016, com o paciente apresentando regressão do PSA para 0,1 ng/mL com testosterona em 22,8 ng/dL. Nessa data realizou transição para leuprorrelina 22,5 mg subcutânea trimestral, evoluindo com PSA 0,08 ng/mL (04/10/2016), 0,13 ng/mL (08/08/2017), 0,38 ng/mL (26/06/2018), 0,51 ng/mL (25/09/2018), 0,74 ng/mL (19/03/2019) e testosterona em 16,9 ng/dL (mantendo bloqueio hormonal adequado).

Status atual

O paciente, em virtude de doença estágio IV em 2015, não foi submetido a prostatectomia. Atualmente com 76 anos, durante todo o tratamento mantendo fogachos grau 1, revelando sentir-se com qualidade de vida satisfatória dentro do cenário de tratamento paliativo.

Cintilografia óssea de 2015, como achado mais relevante quando comparada à reavaliação de dezembro de 2018, informa que a alteração descrita em T11 encontra-se inalterada, sem progressão de doença.

Discussão

O tratamento da doença clínica metastática sensível à castração é baseado em castração química ou castração cirúrgica (orquiectomia). Leuprorrelina apresenta-se como uma das drogas agonistas GnRH seguras para uso neste cenário,⁴ com objetivos e expectativas de redução dos níveis de testosterona simulando a castração cirúrgica (alvo desejado), em que a definição de níveis de testosterona abaixo de 50 ng/dL é o

limite aceitável e abaixo de 20 ng/dL é o valor limite ideal (Tabela 1).⁵⁻⁷

Tabela 1. Comparação entre leuprorrelina e agonistas LHRH convencionais

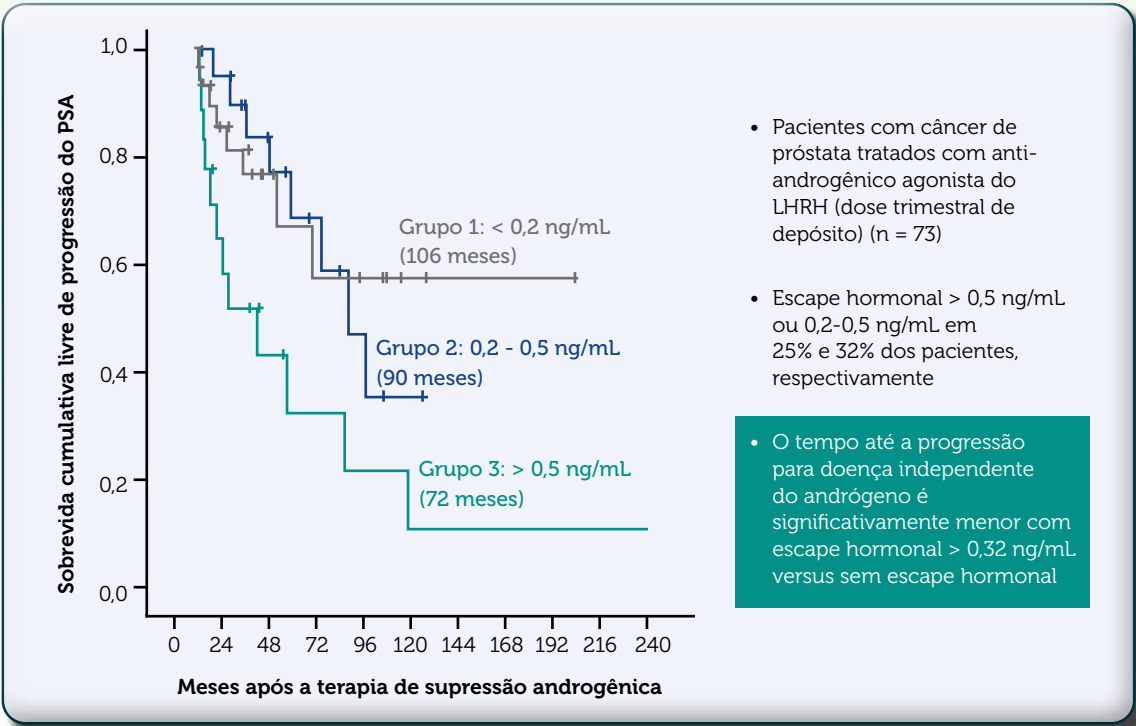
Resultado	Agonistas LHRH Convencionais	Leuprorrelina Depot
Não atingem T < 50 ng/dL	2 - 12,5%	0 - 1%
Não atingem T < 20 ng/dL	13 - 46%	2,5 - 12%
Breakthrough/ Rebote	4 - 12 %	0 - 1%

Adaptada de Oefelein et al., 2000,⁸ e Berges et al., 2008.⁹

Como efeitos esperados há, durante este tipo de terapia, o efeito rebote (Breakthrough)

(Figura 2), em que a elevação da testosterona sérica (após níveis de castração) em qualquer momento pode ocorrer e a resposta aguda no tratamento crônico (RATC) com elevação aguda de testosterona imediatamente após nova dose de análogo LHRH.^{8,9}

A importância clínica é que o tempo de progressão para doença androgênio-independente é mais curto com o aumento dos eventos de Breakthrough.^{10,11} Portanto, o sistema ATRI-GEL desta medicação, em que após a aplicação ocorre a solidificação e liberação controlada, confere estabilidade e segurança em aplicações mensal/trimestral ou semestral, trazendo conforto com possibilidades ao paciente, mantendo benefícios esperados em sobrevida global e tempo para progressão de doença.



Adaptada de Oefelein et al., 2000,⁸ e Berges et al., 2008.⁹

Figura 2. Escape hormonal de testosterona.

Conclusão

No caso em questão, observa-se de forma clínica que após a migração de goserrelina mensal para leuprorrelina trimestral, o paciente manteve benefício em relação a sobrevida, controle de doença com baixo potencial

de efeitos colaterais em uma posologia mais confortável, mantendo controle de níveis de PSA e controle e estabilidade de resposta por RECIST. A posologia trimestral ocorre de forma independente do tempo de consulta e coleta de PSA.

Referências

1. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: long term safety and patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas*. 2014;5:63-70.
2. Williams G, Lindsay S, Bowsher WG. Randomised crossover trial to assess the tolerability of LHRH analogue administration. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2003;6(2):187-9.
3. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2000; 132(7):566-77.
4. Tolis G, Ackman D, Stellos A, et al. Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *PNAS USA*. 1982;79(5):1658-62.
5. Berges R, Bello U. Effect of a new leuporelin formulation on testosterone levels in patients with advanced prostate cancer. *Curr Med Res Opi*. 2006;22(4):649-55.
6. Chu FM, Jayson M, Dineen MK, et al. A clinical study of 22.5mg. La-2550: A new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol*. 2002;168(3):1199-203.
7. Sartor O, Dineen MK, Perez-Marreno R, et al. Na eight-month clinical study of La-2575 30.0mg: a new 4-month, subcutaneous delivery system for leuprolide acetate in the treatment of prostate cancer. *Urol*. 2003;62(2):319-23.
8. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urol*. 2000;56(6):1021-4.
9. Berges R. New trends in managing the prostate cancer patient. *Eur Urol Suppl* 2008;7:758-64.
10. Morote J, Orsola A, Planas J, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2007;178:1290-5.
11. Morote J, Planas J, Salvador C, et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int*. 2009;103(3):332-5.



©2020 Planmark Editora EIRELI – Todos os direitos reservados. www.grupoplanmark.com.br
O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição da Planmark Editora EIRELI. Todas as imagens e fotos apresentadas são do arquivo pessoal do(s) autor(es), e possuem permissão para publicação. OS 9429 - fev20

Eligard®

acetato de leuprorrelina



MENSAL



TRIMESTRAL



SEMESTRAL



>
CONTROLE
da doença

EFICÁCIA

ELIGARD® é o ÚNICO* análogo que mantém nível de testosterona < 20 ng/dL de forma consistente, estável e duradoura.^{1,3}

ADESÃO

ELIGARD® é o ÚNICO acetato de leuprorrelina com apresentação SEMESTRAL.^{3,5}

SEGURANÇA

ELIGARD® é o ÚNICO análogo com tecnologia exclusiva ATRIGEL®^{3,5,6}

* Único: até 2018 não foram publicados estudos onde fossem atingidos níveis de testosterona <20 ng/dL com uso de agonista de LHRH, subcutâneo e em monoterapia.

T<20
ng/dL

Ele garante

Menor nível de testosterona
com maior controle da doença.^{1,3}

1. Pieczonka CM et al. Effectiveness of Subcutaneously Administered Leuprolide Acetate to Achieve Low Nadir Testosterone in Prostate Cancer Patients. Rev Urol. 2018;20(2):63-68. 2. Gomella LG et al. Effective testosterone suppression for prostate cancer: is there a best castration therapy? Rev Urol. 2009 Spring;11 (2):52-60. 3. Schulman C. et al. Expert opinion on 6-monthly luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment with the single-sphere depot system for prostate cancer. BJU Int. 2007 Jul;100 Suppl 1:1-5. 4. Klotz L et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. J Clin Oncol. 2015 Apr 1;33(10):1151-6. 5. Saltzstein D et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of subcutaneous versus intramuscular leuprolide acetate formulations in male subjects. Ther Adv Urol. 2017 Nov 22;10(2):43-50. 6. Bula do produto Eligard®.

ELIGARD® 7,5 mg, 22,5 mg e 45 mg (acetato de leuprorrelina). Pó liófilo injetável. Embalagem contendo duas seringas (Seringa "B" contendo acetato de leuprorrelina e Seringa "A" contendo sistema polimérico ATRIGEL®), agulha e sachê dessecante para controle de umidade do produto. Uso subcutâneo. Uso adulto. **Indicações:** Tratamento paliativo do câncer de próstata avançado. **Contraindicações:** ELIGARD® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao GnRH, análogos agonistas de LHRH ou qualquer um dos componentes da formulação. É contraindicado em mulheres e em pacientes pediátricos, não sendo estudado nessa população. ELIGARD® poderá causar lesão fetal quando administrado a gestantes. Há possibilidade de ocorrência de aborto espontâneo. Não se sabe se Eligard é excretado no leite materno e devido ao potencial de reações adversas sérias em lactentes deve-se descontinuar a amamentação. **Advertências:** ELIGARD® ocasiona aumento temporário nas concentrações séricas de testosterona nas primeiras semanas de tratamento. Portanto, pode ocorrer piora dos sintomas da doença de base ou aparecimento de novos sinais e sintomas nessas primeiras semanas, incluindo dor óssea, neuropatia, hematuria ou obstrução do trato urinário. Foram observados casos isolados de obstrução ureteral e/ou compressão da medula espinhal, que podem contribuir para paralisia (com ou sem complicação fatal). Pacientes com metástases vertebrais e/ou obstrução do trato urinário devem ser monitorados de perto no início do tratamento e caso ocorra compressão da medula espinhal ou obstrução ureteral, o tratamento padrão dessas complicações deverá ser instituído. Hiperglicemia e aumento no risco de desenvolvimento de diabetes têm sido reportados em homens recebendo análogos de GnRH, bem como aumento no risco de infarto do miocárdio, morte súbita e acidente vascular cerebral. A monitoração cuidadosa dos níveis glicêmicos e de eventos cardiovasculares deve ser feita e o manejo de acordo com a prática clínica. **Alterações nos Exames Laboratoriais:** Os resultados de testes diagnósticos das funções hipofisária gonadotrófica e gonadal realizados durante e após a terapia com ELIGARD® podem ser afetados. **Precauções:** **Gerais:** **Testes laboratoriais:** A resposta ao ELIGARD® deverá ser monitorizada por meio da avaliação periódica das concentrações séricas de testosterona e antígeno prostático específico (PSA). Os níveis de castração foram geralmente atingidos no período de duas a quatro semanas, e depois de atingidos, mantidos durante todo o tratamento. Não houve aumento acima dos níveis de castração em nenhum dos pacientes. **Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade:** Nos pacientes tratados com ELIGARD® com doses de até 10 mg/dia, por até três anos, e com doses de até 20 mg/dia durante dois anos, não se observou anormalidades hipofisárias. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com ELIGARD®. Os estudos de mutagenicidade com ELIGARD® não forneceram evidências de potencial mutagênico. **Efeito sobre o intervalo QT/QTc:** A terapia de privação androgênica pode resultar no prolongamento do intervalo QT/QTc. O médico deve avaliar se os benefícios dessa terapia superam os potenciais riscos em pacientes em situações clínicas específicas como os portadores de Síndrome congênita do QT longo, insuficiência cardíaca congestiva, alterações eletrolíticas frequentes e nos pacientes que fazem uso de drogas com potencial conhecido de alargamento do intervalo QT. Distúrbios eletrolíticos devem ser corrigidos, devendo-se monitorar periodicamente o ECG e as dosagens de eletrólitos. **Interações Medicamentosas:** Não foram realizados estudos de interação medicamentosa farmacocinética com ELIGARD®. **Reações Adversas:** **Sistêmicas:** os eventos adversos sistêmicos possivelmente ou provavelmente relacionados à droga e que foram relatados em ≥ 2% dos pacientes são mal estar, fadiga, ondas de calor/sudorese, atrofia testicular; fraqueza, tontura; colite, gastroenterite; dor articular, dor muscular, dor nos membros; alopecia; dor testicular, redução da libido, ginecomastia; aumento da frequência urinária, noctúria; náusea; sudorese noturna; prurido. Diminuição da densidade óssea foi relatada na literatura médica pela orquiectomia ou pelo uso de agonistas de GnRH. **No local da injeção:** queimação e dor transitória na "picada"; eritema; hematoma; prurido, endurecimento e ulceração. Pode causar doping. **Posologia:** Conservar sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Após a reconstituição, deverá ser administrado no período de 30 minutos. Depois deste período, a suspensão injetável não utilizada deve ser desprezada. De acordo com a apresentação prescrita, a administração subcutânea será mensal (7,5mg), trimestral (22,5mg) ou semestral (45mg), uma vez que a liberação contínua de leuprorrelina ocorrerá durante estes intervalos de administração especificados. O local de injeção deve ser alterado periodicamente. Caso ocorra suposição recomendam-se medidas gerais de monitorização frequente dos sinais vitais e observação estrita do paciente. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Reg. MS - 1.2214.0074. SAC: 0800-166575. "Informações adicionais disponíveis aos profissionais de saúde mediante solicitação a Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A - www.zodiac.com.br.

CONTRAINDICAÇÃO: ELIGARD® 7,5 MG, 22,5 MG E 45 MG É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE AO GnRH, ANÁLOGOS AGONISTAS DE GnRH OU QUALQUER UM DOS COMPONENTES DE ELIGARD® 7,5 MG, 22,5 MG E 45 MG. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS DE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA FARMACOCINÉTICA COM ELIGARD®.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

