

Ref.: MT194767/10**Reg. I.S.P. N° F-17910/10**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT PDS POLVO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
DE DEPÓSITO 30 mg, CON SOLVENTE

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

LUPRON DEPOT 30 mg – 6 MESES PDS PARA INYECCIONNOMBRE DEL PRODUCTO

LUPRON DEPOT 30 mg – 6 MESES PDS PARA INYECCION
(PDS = Jeringa prellenada de cámara doble)

Nombre del Principio Activo

Leuprorelina Acetato

DESCRIPCIÓN

Leuprorelina acetato es un nonapéptido sintético análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH o LHRH) que se encuentra en forma natural. El análogo posee mayor potencia que la hormona natural.

El nombre químico es: acetato de 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-prolinamida (sal).

Lupron Depot 30 mg – 6 meses PDS para inyección es una forma de dosificación de depósito 6-meses, que consiste de un liofilizado que contiene 30 mg del ingrediente activo Leuprorelina acetato en microesferas de liberación prolongada (MC) mezcladas con los excipientes, que se administra como una inyección intramuscular o subcutánea cada seis meses.

Ingredientes Activos/Inactivos

Lupron Depot 30 mg – 6 meses PDS para inyección contiene:

Cámara anterior (cámara):

Leuprorelina acetato (30 mg)

Excipientes: manitol, ácido poli láctico (PLA).

Cámara posterior (vehículo):

Excipientes: manitol, carboximetilcelulosa sódica, polisorbato 80, ácido acético glacial y agua para inyección.

INDICACIONESCáncer de Próstata

Lupron Depot 30 mg – 6 meses PDS se indica en el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACIONGeneral

Lupron Depot 30 mg – 6 meses PDS se debe administrar bajo supervisión médica.



**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Producto Lupron Depot 30 mg – 6 meses PDS
Aprobado ISP 15/01/10*RW 1053/10 RF 149138/09
CCDS 02910907 modificada

Abbott
A Promise for Life

Ref.: MT194767/10 Reg. I.S.P. N° F-17910/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT PDS POLVO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
DE DEPÓSITO 30 mg, CON SOLVENTE

Como con otras drogas administradas por inyección, los sitios de inyección deben variar periódicamente.

La dosis recomendada de Lupron Depot 30 mg – 6 meses PDS administrada como una inyección única subcutánea o intramuscular cada seis meses.

Preparación para la Administración

Acetato de Leuprorelina jeringa prellenada de cámara doble

1. Para preparar la inyección, atornille el émbolo blanco en el tapón del extremo hasta que el tapón comience a dar vuelta.
2. Sostenga la jeringa en forma VERTICAL. Inyecte el diluyente EMPUJANDO LENTAMENTE (6 a 8 segundos) el émbolo hasta el primer tapón, está en la línea azul en el centro del barril.
3. Mantenga la jeringa en forma VERTICAL. Mezcle suavemente las microesferas (partículas) para formar una suspensión uniforme. La suspensión aparecerá lechosa.
4. Sostenga la jeringa en forma VERTICAL. Con la mano opuesta de un tirón a la tapa de la aguja hacia arriba sin torcer.
5. Mantenga la jeringa en forma VERTICAL. Avance el émbolo para sacar el aire de la jeringa.

Inyecte todo el contenido de la jeringa vía intramuscular o subcutánea en el momento de la reconstitución. La suspensión se administra muy rápidamente después de la reconstitución; por lo tanto, el acetato de leuprorelina se debe mezclar y utilizar inmediatamente.

NOTA: La sangre aspirada debe ser visible apenas por debajo de la conexión luer lock, si es que un vaso sanguíneo es puncionado accidentalmente. Si se presenta, la sangre puede ser vista a través de la porción transparente de la aguja.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

CONTRAINDICACIONES

1. Lupron Depot 30 mg – 6 meses PDS está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al acetato de Leuprorelina, nonapéptidos similares, ó a cualquiera de los excipientes.
2. Se han informado casos aislados de anafilaxis con la formulación mensual de Lupron Depot Polvo para Suspensión Inyectable 11.25 mg.
3. Lupron Depot 30 mg – 6 meses PDS no está indicado para el uso en mujeres.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Inicialmente, Lupron Depot 30 mg – 6 meses PDS, como otros agonistas LH-RH, produce aumento en los niveles séricos de testosterona a aproximadamente 50% sobre el estado basal durante la primera semana de tratamiento. Durante las primeras semanas de tratamiento con

Ref.: MT194767/10**Req. I.S.P. N° F-17910/10**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT PDS POLVO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
DE DEPÓSITO 30 mg, CON SOLVENTE

Lupron Depot 30 mg – 6 meses PDS se puede desarrollar ocasionalmente un empeoramiento transitorio de los síntomas u ocurrencia de signos y síntomas adicionales de cáncer de próstata. Un pequeño número de pacientes puede experimentar un aumento temporal del dolor óseo, el que puede ser manejado sintomáticamente. Como con otros agonistas LH-RH, se han observado casos aislados de obstrucción ureteral y compresión de la médula espinal, que pueden contribuir a parálisis con o sin complicaciones fatales. Para pacientes en riesgo, se puede considerar el inicio de la terapia con inyecciones diarias de acetato de Leuprorelina durante las dos primeras semanas para facilitar el retiro del tratamiento.

General

Pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario se deben observar cuidadosamente durante las primeras semanas de la terapia.

Densidad Mineral Ósea

Pueden ocurrir cambios en la densidad mineral ósea durante cualquier estado hipoestrogénico. La pérdida de la densidad mineral ósea puede ser reversible después del retiro del acetato de Leuprorelina.

Pruebas de Laboratorio

La respuesta al acetato de Leuprorelina se debe monitorear midiendo niveles séricos de testosterona, así como el antígeno prostático específico. En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron sobre los valores basales durante la primera semana, descendiendo de allí en adelante a los niveles basales o por debajo a fines de la segunda semana de tratamiento. Los niveles de castración se alcanzaron dentro de las dos a cuatro semanas y una vez logrados se mantuvieron mientras los pacientes recibieron sus inyecciones a tiempo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

INTERACCIONES DE MEDICAMENTOS

No se han realizado estudios con base farmacocinética de interacción medicamento-medicamento con Lupron Depot 30 mg – 6 meses PDS. Sin embargo, debido a que el acetato de Leuprorelina es un péptido que se degrada primariamente por la peptidasa y no por las enzimas del citocromo P-450, como se observó en estudios específicos, y a que el medicamento sólo está unido en alrededor de 46% a las proteínas plasmáticas, no se espera que ocurran interacciones medicamentosas.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Se entiende que Lupron Depot 30 mg – 6 meses PDS no está indicado en mujeres.

Ver CONTRAINDICACIONES*Madres Amamantando*

Se entiende que Lupron Depot 30 mg – 6 meses PDS no está indicado en mujeres.

Ref.: MT194767/10 Reg. I.S.P. N° F-17910/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT PDS POLVO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
DE DEPÓSITO 30 mg. CON SOLVENTE

~~Se desconoce si el acetato de Leuprorolina es excretado en la leche materna. Por consiguiente, deberá administrarse con precaución a las mujeres en período de lactancia.~~

REACCIONES ADVERSAS

Cáncer de Próstata

En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron sobre los valores basales durante la primera semana, declinando de allí en adelante a niveles basales o por debajo a fines de la segunda semana de tratamiento.

Las exacerbaciones potenciales de signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento son una preocupación en pacientes con metástasis vertebral y/o obstrucción urinaria o hematuria que, si se agrava, puede conducir a problemas neurológicos tales como debilidad temporal y/o parestesia de los miembros inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.)

La Tabla 1 resume los resultados de un estudio abierto fase II/III que fue conducido para determinar la eficacia, farmacocinéticas y seguridad de Lupron Depot 30 mg – 6 meses PDS.

Los eventos adversos presentados por sistema órgano clase (SOC), informados son los siguientes:

Tabla 1
EVENTOS ADVERSOS MAS COMUNES EN LOS SUJETOS QUE PRESENTARON EA*
 Estudio EC 403

Eventos Adversos por SOC	Grupo de Tratamiento 30 mg – 6 meses N=31 Sujetos (%)
Cualquier evento adverso	20 (64.5%)
Trastornos vasculares	6 (19.4%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de inyección	7 (22%)
Infecciones e Infestaciones	8 (25.8%)
Trastornos del sistema reproductivo y mamas	4 (12.9%)
Trastornos renales y urinarios	2 (6.5%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	2 (6.5%)
Trastornos del oído y laberinto	2 (6.5%)
Injuria, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	1 (3.2%)
Trastornos del sistema nervioso	1 (3.2%)
Neoplasias: benigna, maligna y no especificadas (inc. quistes y pólipos)	1 (3.2%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	1 (3.2%)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	2 (6.5%)
Trastornos cardíacos	2 (6.5%)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT194767/10**Reg. I.S.P. N° F-17910/10**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT PDS POLVO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
DE DEPÓSITO 30 mg, CON SOLVENTE

Trastornos oculares	1 (3.2%)
Investigaciones	1 (3.2%)
Trastornos del metabolismo y nutrición	1 (3.2%)
Trastornos psiquiátricos	1 (3.2%)

Vigilancia Post-Marketing

Los siguientes eventos adversos se han observado con ésta u otras formulaciones de acetato de Leuprorelina inyectable. Debido a que la Leuprorelina tiene múltiples indicaciones, y por lo tanto poblaciones de pacientes, algunos de estos eventos adversos pueden no ser aplicables a cada paciente. Para la mayoría de estos eventos adversos, no se ha establecido una relación de causa y efecto.

Cuerpo como un Todo: abdomen agrandado, astenia, escalofríos, fiebre, dolor general, cefalea, infección, inflamación, reacciones de fotosensibilidad, hinchazón (hueso temporal), ictericia

Cardiovascular: angina, bradicardia, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, cambios ECG/isquemia, hipertensión, hipotensión, soplo, infarto al miocardio, flebitis, embolia pulmonar, accidente vascular, síncope/amaurosis, taquicardia, trombosis, ataque isquémico transitorio, venas varicosas.

Digestivo: constipación, diarrea, boca seca, úlcera duodenal, disfagia, hemorragia gastrointestinal, molestias gastrointestinales, disfunción hepática, aumento del apetito, exámenes anormales de la función hepática, náuseas, úlcera péptica, pólipos rectales, sed, vómitos.

Endocrino: diabetes, agrandamiento de la tiroides.

Hemático Linfático: anemia, equimosis, linfedema, aumento de PT, aumento de PTT, disminución de plaquetas, disminución o aumento de recuento de glóbulos blancos.

Metabólico y Nutricional: aumento de BUN, aumento de calcio, aumento de creatinina, deshidratación, edema, hiperlipidemia (colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos), hiperfosfatemia, hipoglicemia, hipoproteinemia, disminución de potasio, aumento de ácido úrico, incremento de la bilirrubina.

Musculoesquelético: espondilosis anquilosante, trastornos articulares, dolor articular, mialgia, fibrosis pélvica, fractura espinal, parálisis, síntomas tipo tenosinovitis.

Nervioso: ansiedad, delirios, depresión, mareos, hipoestesia, insomnio, letargo, aumento de la libido, aturdimiento, trastorno en la memoria, cambios de ánimo, nerviosismo, trastornos neuromusculares, entumecimiento, parestesia, neuropatía periférica, trastornos del sueño.

Respiratorio: tos, disnea, epistaxis, hemoptisis, faringitis, efusión pleural, roce pleural, neumonía, fibrosis pulmonar, infiltrado pulmonar, trastornos respiratorios, congestión sinusal.

Piel y Apéndices: carcinoma de piel/oído, dermatitis, piel seca, crecimiento del cabello, pérdida del cabello, nódulos duros en la garganta, pigmentación, prurito, alergia, lesiones en la piel, urticaria.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Producto Lupron Depot 30 mg – 6 meses PDS
 Aprobado ISP 15/01/10*RW 1053/10 RF 149138/09
 CCDS 02910907 modificada



Ref.: MT194767/10**Reg. I.S.P. N° F-17910/10**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT PDS POLVO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
DE DEPÓSITO 30 mg, CON SOLVENTE

Sentidos Especiales: visión anormal, ambliopía, visión borrosa, ojos secos, trastornos auditivos, trastornos oftalmológicos, trastornos del gusto, tinitus.

Urogenital: espasmos de la vejiga, dolor de mamas, sensibilidad de mamas, ginecomastia, hematuria, incontinencia, trastornos menstruales que incluyen su suspensión y sangramiento vaginal sostenido, hinchazón peneal, trastornos del pene, dolor prostático, atrofia testicular, dolor testicular, disminución del tamaño testicular, trastornos urinarios, frecuencia urinaria, obstrucción urinaria, infección del tracto urinario, urgencia urinaria.

Se han informado casos aislados de anafilaxis.

Se han informado reacciones en el sitio de inyección incluyendo dolor, inflamación, absceso estéril, endurecimiento y hematoma.

Han habido muy raros reportes de intento o ideas de suicidio.

Como con otros agentes en esta clase, se han reportado casos muy raros de apoplejía pituitaria después de la administración inicial en pacientes con adenoma pituitario.

Cambios en la Densidad Ósea

En la literatura médica se ha informado disminución de la densidad ósea en hombres que han tenido orquiectomía o que han sido tratados con un análogo agonista LH-RH. En un estudio clínico, 25 hombres con cáncer de próstata, 12 de ellos habían sido tratados previamente con leuprorelina acetato por al menos seis meses, tuvieron estudios de densidad ósea por presentar dolor. El grupo tratado con leuprorelina tenía puntajes menores de densidad ósea comparado con el grupo control no tratado. Se puede anticipar que períodos prolongados de castración médica en hombres tendrá efectos sobre la densidad ósea.

SOBREDOSIFICACION

La administración subcutánea en ratas de 250 y 500 veces la dosis recomendada en humanos, expresada sobre una base de peso corporal, dieron por resultados disnea, disminución de la actividad e irritación local en el sitio de inyección. Hasta ahora, no existe evidencia de una contraparte clínica para este fenómeno. En estudios clínicos usando leuprorelina acetato subcutánea diariamente en pacientes con cáncer de próstata, dosis tan altas como 20 mg/día por hasta dos años no causaron efectos adversos que difirieran de aquellos observados con la dosis de 1 mg/día.

FARMACOLOGIA CLINICA

Farmacodinámica

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

El Acetato de Leuprorelina, un agonista GnRH, actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropinas cuando es dado sobre una base continua y en dosis terapéuticas. Estudios en animales y en seres humanos indican que después de una estimulación inicial, la administración crónica de acetato de Leuprorelina da por resultado la supresión de la esteroidogénesis ovárica y testicular. Este efecto es reversible con la discontinuación de la terapia.

Ref.: MT194767/10**Reg. I.S.P. N° F-17910/10**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT PDS POLVO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
DE DEPÓSITO 30 mg. CON SOLVENTE

La administración de acetato de Leuprorelina ha resultado en la inhibición del crecimiento de ciertos tumores hormonodependientes (tumores prostáticos en ratas macho Nobel y Dunning y tumores mamarios DMBA-inducidos en ratas hembras), así como en la atrofia de los órganos reproductores.

En los seres humanos, la administración de acetato de Leuprorelina da por resultado un aumento inicial de los niveles circulantes de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo estimulante (FSH), conduciendo a un aumento transitorio en los niveles de los esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en los hombres, y estrona y estradiol en las mujeres pre-menopáusicas).

Sin embargo, la administración continua de acetato de Leuprorelina da por resultado niveles disminuidos de LH y FSH y esteroides sexuales. En los hombres, la testosterona se reduce a niveles de castración o pre-puberales. En las mujeres pre-menopáusicas, los estrógenos se reducen a niveles post-menopáusicos. Estas disminuciones ocurren dentro de dos a cuatro semanas después del inicio del tratamiento.

Farmacocinética

Leuprorelina acetato no es activo cuando se administra en forma oral.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Absorción

Esta formulación de liberación sostenida proporciona una liberación estable de la droga para mantener la supresión de los niveles de testosterona en el rango de castración y es una alternativa equivalente a la formulación establecida de Depot 3 Meses.

A continuación de la administración única de Lupron Depot 30 mg – 6 meses PDS, se observó un rápido aumento de la concentración de acetato de Leuprorelina. Se observó una concentración plasmática media peak de Leuprorelina de 96.04 (± 28.62) ng/mL dos horas después de la inyección. Luego declinó a una concentración plasmática media de Leuprorelina < 0.1 (± 0.08) ng/mL a las 20 semanas.

Distribución

El volumen de distribución de estado estable medio de Leuprorelina después de la administración de un bolo intravenoso a voluntarios masculinos sanos fue de 36 L. La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas humanas varió desde 43% a 49%.

Metabolismo

En voluntarios masculinos sanos, un bolo de 1 mg de Leuprorelina administrado por vía intravenosa, reveló que el clearance sistémico medio fue de 7.6 L/h, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente tres horas basado en un modelo de dos compartimentos.

Estudios en animales han demostrado que la Leuprorelina marcada con C¹⁴ se metaboliza en péptidos inactivos más pequeños, un pentapéptido (Metabolito I), tripéptidos (Metabolitos II y III) y un dipéptido (Metabolito IV). Estos fragmentos pueden ser metabolizados nuevamente.

Las concentraciones plasmáticas del principal metabolito (M-I) medidas en cinco pacientes con cáncer de próstata que recibieron acetato de Leuprorelina en suspensión de depósito alcanzaron una concentración máxima de dos a seis horas después de la administración y

Ref.: MT194767/10 Req. I.S.P. N° F-17910/10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT PDS POLVO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
DE DEPÓSITO 30 mg. CON SOLVENTE

fueron aproximadamente 6% de la concentración máxima de la droga original. Una semana después de la administración, las concentraciones plasmáticas medias de M-I fueron aproximadamente un 20% de las concentraciones medias de Leuprorelina.

Excreción

Luego de la administración de Lupron Depot Polvo para Suspensión Inyectable 3.75 mg a tres pacientes, se recuperó menos de un 5% de la dosis como droga original y metabolito M-I en la orina a los 27 días.

Poblaciones Especiales

No se ha determinado la farmacocinética de la droga en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLINICA

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

Se realizó un estudio de carcinogenicidad a dos años en ratas y ratones. En ratas, un aumento relacionado con la dosis de hiperplasia pituitaria benigna y adenomas pituitarios benignos se observó en 24 meses cuando la droga se administró subcutáneamente en dosis diarias altas (0.6 a 4 mg/kg). Existió un aumento significativo pero no relacionado con la dosis de adenomas de células de los islotes pancreáticos en hembras y de adenomas de células intersticiales testiculares en machos (la incidencia más alta en el grupo de baja dosis). En ratones, no se observaron tumores o anomalías pituitarias inducidas por acetato de Leuprorelina en una dosis tan alta como 60 mg/kg por dos años. Los pacientes se han tratado con acetato de Leuprorelina por hasta tres años con dosis tan altas como 10 mg/día y por dos años con dosis tan altas como 20 mg/día sin anomalías pituitarias demostrables.

Se han realizado estudios de mutagenicidad con acetato de Leuprorelina usando sistemas bacterianos y mamíferos. Estos estudios no proporcionaron evidencia de un potencial mutagénico.

Estudios clínicos y farmacológicos en adultos con acetato de Leuprorelina y análogos similares han mostrado total reversibilidad de la supresión de fertilidad cuando la droga se discontinúa después de la administración continua por hasta 24 semanas.

PRESENTACIÓN

Lupron Depot 30 mg – 6 meses PDS para inyección está disponible en un kit de administración de dosis única como:

Kit que contiene una jeringa prellenada de cámara doble con aguja calibre 23, un émbolo y dos apósitos con alcohol.

ALMACENAMIENTO

Almacenar a no más de 25° C. Proteger de la luz. No congelar.