

Ref.: MT2352596/24

Reg. ISP. N° F-28066/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN
INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE
(LEUPRORELINA ACETATO)**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE
(LEUPRORELINA ACETATO)**

INDICACIONES

ELIGARD está indicado para el tratamiento paliativo de cáncer de próstata avanzado en adultos.

ELIGARD 45 mg también está indicado para el tratamiento de pubertad precoz central (CPP) en pacientes pediátricos de 2 años en adelante.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo terapéutico: Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

Código ATC: L02A E02.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

ELIGARD 22,5 mg

Cada caja de Eligard 22,5 contiene:

1 jeringa prellenada A con solvente para suspensión inyectable

1 jeringa prellenada B con liofilizado para suspensión inyectable

1 aguja

1 émbolo

Fórmula

El producto reconstituido entrega:

Leuprorelina acetato 22,5 mg

Excipientes (c.s) ácido poli(DL-Láctido-co-glicólico), N-metil-2-pirrolidona.

ELIGARD 22.5 mg se presenta con dos jeringas prellenadas separadas, estériles, cuyos contenidos son mezclados de inmediato previo a la administración. Ambas jeringas son unidas y el producto de dosis única es mezclado hasta homogeneización. Leuprorelina acetato 22.5 mg es administrado una vez cada tres meses por vía subcutánea, donde forma un depósito sólido de liberación de droga.

La Jeringa A contiene el Sistema de Liberación ATRIGEL y la Jeringa B contiene leuprorelina acetato. ATRIGEL es un sistema de liberación polimérico (sin contenido de gelatina) que consiste en una formulación polimérica (poli-DL-láctido-co-glicólido) (PLG) biodegradable disuelto en un solvente biocompatible, N-metil-2-pirrolidona (NMP). PLG es un co-polímero con una ratio molar 75:25 de DL-láctido conteniendo grupos hexanodiol, La segunda jeringa contiene leuprorelina acetato y el producto constituido libera 22,5 mg de leuprorelina acetato en el momento de la inyección subcutánea (equivalente a 21 mg de leuprorelina base libre) disuelto en 193,9 mg de N-metil-2-pirrolidona y 158,6 mg poli (DL-láctido-co-glicólido). El peso aproximado de la formulación administrada es de 375 mg. El volumen aproximado a inyectar es de 0.375 mL.

ELIGARD 45 mg

Cada caja de Eligard 45 contiene:

1 jeringa prellenada A con solvente para suspensión inyectable

1 jeringa prellenada B con liofilizado para suspensión inyectable

1 aguja

1 émbolo

Fórmula

El producto reconstituido entrega:

Leuprorelina acetato 45 mg

Excipientes (c.s) ácido poli(DL-Láctido-co-glicólico), N-metil-2-pirrolidona.

ELIGARD 45 mg se presenta con dos jeringas prellenadas separadas, estériles, cuyos contenidos son mezclados de inmediato previo a la administración. Ambas jeringas son unidas y el producto de dosis única es mezclado hasta homogeneización. Leuprorelina acetato 45 mg es administrado una vez cada seis meses por vía subcutánea, donde forma un depósito sólido de liberación de droga.

Ref.: MT2352596/24Reg. ISP. N° F-28066/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN

INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE

(LEUPRORELINA ACETATO)

La Jeringa A contiene el Sistema de Liberación ATRIGEL y la Jeringa B contiene leuporelina acetato. ATRIGEL es un sistema de liberación polimérico (sin contenido de gelatina) que consiste en una formulación polimérica (poli-DL-láctido-co-glicólido) (PLG) biodegradable disuelto en un solvente biocompatible, N-metil-2-pirrolidona (NMP). PLG es un co-polímero con una ratio molar 85:15 de DL-láctido conteniendo grupos hexanodiol, La segunda jeringa contiene leuporelina acetato y el producto constituido libera 45 mg de leuporelina acetato en el momento de la inyección subcutánea (equivalente a 42 mg de leuporelina base libre) disuelto en 165 mg de N-metil-2-pirrolidona y 165 mg poli (DL-láctido-co-glicólido). El peso aproximado de la formulación administrada es de 375 mg. El volumen aproximado a inyectar es de 0.375 mL.

DESCRIPCIÓN

ELIGARD es una formulación polimérica estéril de acetato de leuporelina, un agonista de la GnRH, para inyección subcutánea. Está diseñado para liberar acetato de leuporelina a una velocidad controlada a lo largo de un período terapéutico de uno, tres o seis meses.

El acetato de leuporelina es un análogo nonapéptido sintético de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que se encuentra en forma natural. Cuando se administra en forma continua, inhibe la secreción de gonadotropina hipofisaria y suprime la esteroidogénesis testicular y ovárica. El análogo posee mayor potencia que la hormona natural. El nombre químico es 5-oxo-L-prolii-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-acetato de prolinamida (sal).

ELIGARD es prellenado y suministrado en dos jeringas estériles distintas cuyo contenido se mezcla inmediatamente antes de la administración. Las dos jeringas se unen y el producto de dosis única se mezcla hasta que esté homogéneo. ELIGARD se administra por vía subcutánea, donde se forma un sólido depósito para la liberación del fármaco. Una jeringa contiene el sistema de liberación ATRIGEL y la otra contiene acetato de leuporelina. ATRIGEL es un sistema de liberación polimérico (sin contenido de gelatina) que consiste en una formulación polímera poli(DL-láctido-co-glicólido) (PLGH o PLG) biodegradable disuelta en un solvente biocompatible, N-metil-2-pirrolidona (NMP).

Tabla 1. Composición del Sistema de liberación y Formulación del Producto Reconstituido ELIGARD

ELIGARD		22.5 mg	45 mg
Jeringa ATRIGEL Sistema de Liberación	Polímero	PLG	PLG
	Descripción Polímero	Copolímero con hexanodiol	Copolímero con hexanodiol
	Relación molar de polímero DL-lactido a glicólido	75:25	85:15
Producto reconstituido	Polímero liberado	158.6 mg	165 mg
	NMP liberado	193.9 mg	165 mg
	Acetato de leuporelina liberado	22.5 mg	45 mg
	Leuporelina base libre equivalente aproximada	21 mg	42 mg
	Peso aproximado de formulación administrada	375 mg	375 mg
	Volumen de inyección aproximado	0.375 mL	0.375 mL

ACCIÓN FARMACOLÒGICA

Mecanismo de acción

El acetato de leuporelina, un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropina cuando se administra en forma continua en dosis terapéuticas. Después de una estimulación inicial de los receptores GnRH, la administración crónica de acetato de leuporelina resulta en la regulación a la baja de los receptores de GnRH, reducción en la liberación de LH, FSH y consecuentemente en la supresión de la esteroidogénesis testicular y ovárica. Este efecto se revierte al suspender el tratamiento farmacológico.

Ref.: MT2352596/24Reg. ISP. N° F-28066/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN

INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE

(LEUPRORELINA ACETATO)

En humanos, la administración de acetato de leuporelina resulta en un incremento inicial de los niveles de circulación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo-estimulante (FSH), lo cual lleva a un aumento pasajero de los niveles de los esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en hombres, y estrona y estradiol en mujeres premenopáusicas). No obstante, la administración continua de acetato de leuporelina resulta en la disminución de los niveles de LH y FSH. En los hombres, la testosterona se reduce por debajo del umbral de castración (≤ 50 ng/dL). Estas disminuciones se producen dentro de dos a cuatro semanas después del inicio del tratamiento. Estudios a largo plazo demostraron que la continuación de la terapia con acetato de leuporelina mantiene la testosterona por debajo del nivel de castración por hasta siete años.

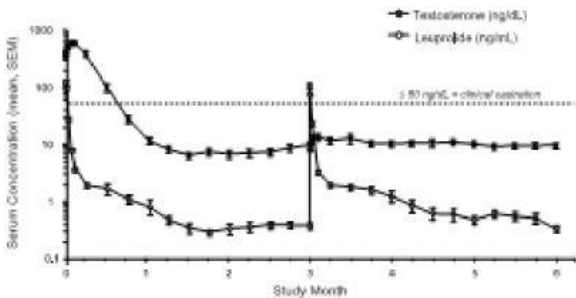
FARMACOCINÉTICA:

Absorción:

ELIGARD 22.5 mg

En la Figura 1, se muestra la farmacocinética/farmacodinamia observada durante dos inyecciones administradas cada tres meses (ELIGARD 22.5 mg) a 22 pacientes con cáncer de próstata avanzado. La media de las concentraciones séricas de leuporelina aumentó a 127 ng/mL y 107 ng/mL aproximadamente 5 horas después de la aplicación de la primera y la segunda inyección, respectivamente. Después del incremento inicial tras cada inyección, las concentraciones séricas se mantuvieron relativamente constantes (0.2 – 2.0 ng/mL).

Figura 1. Respuesta farmacocinética/farmacodinámica (n = 22) a ELIGARD 22.5 mg – Pacientes que recibieron dosis al inicio y en el Mes 3



ELIGARD 45 mg

Cáncer de próstata avanzado

En la Figura 2, se muestra la farmacocinética/farmacodinamia observada durante inyecciones administradas al inicio y a los seis meses (ELIGARD 45 mg) a 27 pacientes con cáncer de próstata avanzado. La media de las concentraciones séricas de leuporelina aumentó a 82 ng/mL y 102 ng/mL (C_{máx}) aproximadamente 4.5 horas después de la aplicación de la primera y la segunda inyección, respectivamente. Después del incremento inicial tras cada inyección, la media de las concentraciones séricas se mantuvo relativamente constante (0.2 – 2.0 ng/mL).

Figura 2. Respuesta farmacocinética/farmacodinámica (n = 27) a ELIGARD 45 mg – Pacientes que recibieron dosis al inicio y en el Mes 6

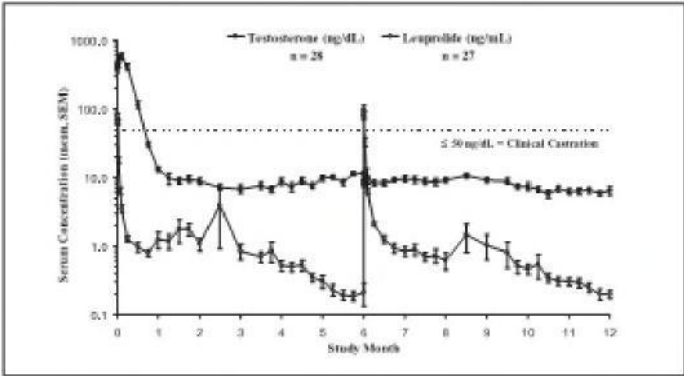
Ref.: MT2352596/24Reg. ISP. N° F-28066/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN

INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE

(LEUPRORELINA ACETATO)



No hubo evidencia de acumulación significativa durante la repetición de la dosis. Ocasionalmente, se observaron concentraciones plasmáticas no detectables de leuprorelina durante la administración de ELIGARD, pero los niveles de testosterona se mantuvieron en los niveles de castración.

Pubertad Precoz Central

Después de una inyección subcutánea inicial de ELIGARD 45 mg en niños de 4 a 9 años con Pubertad Precoz Central, los niveles de leuprorelina alcanzaron su punto máximo 4 horas después de la dosis con una C_{máx} media de 212.3 ng/mL. La absorción se produjo en dos fases, una fase de explosión seguida de una fase de meseta. El nivel medio de leuprorelina sérica en meseta de 4 a 48 semanas fue de aproximadamente 0.37 ng/mL con un rango de 0.18 a 0.63 ng / ml. No hubo acumulación de leuprorelina después de la segunda dosis.

Distribución: La media del volumen de distribución de leuprorelina en estado estacionario tras la administración como bolo intravenoso a voluntarios sanos masculinos fue de 27 L. La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas humanas osciló entre el 43% y el 49%.

La distribución de leuprorelina tras la administración de ELIGARD 45 mg no fue evaluada en niños.

Metabolismo: En voluntarios sanos masculinos, 1 bolo de 1 mg de leuprorelina administrado por vía intravenosa reveló que la media de aclaramiento sistémico fue de 8.34 L/h, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 3 horas sobre la base de un modelo bicompartimental. No se realizó ningún estudio de metabolismo con ELIGARD 45 mg. Tras la administración de diferentes formulaciones de acetato de leuprorelina, el metabolito principal de acetato de leuprorelina es un metabolito pentapéptido (M-1).

Excreción: No se realizó ningún estudio de excreción del fármaco con ELIGARD 45 mg.

Geriátricos: ver uso en Poblaciones Especiales

Raza: En los pacientes estudiados, la media de las concentraciones séricas de leuprorelina fue similar independientemente de la raza. Consultar la Tabla 2 a fin de obtener información sobre la distribución de los pacientes en estudio por raza.

Tabla 2. Caracterización de los pacientes en estudio según la raza

Raza	ELIGARD 7.5 mg	ELIGARD 22.5 mg	ELIGARD 45 mg
Blanca	26	19	17
Negra	-	4	7
Hispanica	2	2	3

Insuficiencia renal y hepática: No se determinó la farmacocinética de ELIGARD en pacientes con insuficiencia hepática y renal.

Ref.: MT2352596/24Reg. ISP. N° F-28066/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN

INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE

(LEUPRORELINA ACETATO)

FARMACODINAMIA:

Después de la primera dosis de ELIGARD, las concentraciones medias de testosterona sérica aumentaron temporalmente. Luego, cayeron por debajo del umbral de castración (≤ 50 ng/dL) en el período de tres semanas para todas las concentraciones de ELIGARD.

El tratamiento mensual continuo con ELIGARD 7.5 mg mantuvo la supresión de testosterona a nivel de castración durante todo el estudio. Una vez lograda la supresión a nivel de castración, no se produjeron elevaciones de las concentraciones de testosterona por encima del umbral de castración (> 50 ng/dL) en ningún momento durante el estudio (Figura 3).

Un paciente recibió menos de una dosis completa de ELIGARD 22.5 mg en el basal, nunca alcanzó la supresión y se retiró del estudio el Día 73. De los 116 pacientes que permanecieron en el estudio, 115 (99%) tuvieron niveles séricos de testosterona por debajo del umbral de castración para el Mes 1 (Día 28). Para el Día 35, 116 (100%) tuvieron niveles séricos de testosterona por debajo del umbral de castración. Una vez que se logró la supresión de testosterona, un paciente ($<1\%$) demostró elevación aislada (concentraciones > 50 ng/dL después de alcanzar los niveles de castración) tras la inyección inicial. Ese paciente permaneció por debajo del umbral de castración tras la segunda inyección (Figura 5).

Un paciente el Día 1 y otro paciente el Día 29 fueron retirados del estudio de ELIGARD 45 mg. De los 109 pacientes que permanecieron en el estudio, 108 (99.1%) tuvieron niveles séricos de testosterona por debajo del umbral de castración para el Mes 1 (Día 28). Un paciente no logró la supresión a nivel de castración y fue retirado del estudio el Día 85. Una vez que se logró la supresión de testosterona a nivel de castración, un paciente ($< 1\%$) demostró elevación (concentraciones > 50 ng/dL después de lograr niveles de castración) (Figura 6).

En el ensayo clínico que evaluó ELIGARD 45 mg en pacientes pediátricos con Pubertad Precoz Central hubo un aumento transitorio en los niveles circulantes de LH, FSH, estradiol y testosterona después de la primera administración. Se observó una disminución sostenida en los niveles de LH y FSH estimulados por agonistas basales y de GnRH junto con reducciones marcadas en estradiol basal y testosterona después de la administración repetida.

Cuando se administra por vía oral, el acetato de leuprorelina no es activo.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudios Clínicos en pacientes con cáncer de próstata avanzado

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, con cada formulación de ELIGARD (7.5 mg; 22.5 mg y 45 mg) en pacientes con cáncer de próstata en estadios A a D (según el sistema Jewett) que recibieron por lo menos una única inyección del fármaco en estudio (Tabla 3). Estos estudios evaluaron el logro y el mantenimiento de la supresión de la testosterona sérica a nivel de castración durante la terapia (Figuras 3-5).

Durante el estudio AGL9904 en el que se utilizó ELIGARD 7.5 mg, una vez que se logró la supresión de la testosterona, ningún paciente (0%) demostró elevación (concentración >50 ng/dL) en ningún momento del estudio.

Durante el estudio AGL9909 en el que se utilizó ELIGARD 22.5 mg, una vez que se logró la supresión de testosterona, sólo un paciente ($< 1\%$) demostró elevación tras la inyección inicial. Ese paciente permaneció por debajo del umbral de castración luego de la segunda inyección.

Durante el estudio AGL0205 en el que se utilizó ELIGARD 45 mg, una vez que se logró la supresión de testosterona, un paciente ($< 1\%$) demostró elevación. Este paciente alcanzó la supresión a nivel de castración el Día 21 y la mantuvo hasta el Día 308 cuando el nivel de testosterona se elevó a 112 ng/dL. En el Mes 12 (Día 336), la testosterona fue de 210 ng/dL.

Tabla 3. Resumen de los estudios clínicos con ELIGARD

		7.5 mg	22.5 mg	45 mg
Número del estudio		AGL9904	AGL9909	AGL0205
Cantidad total de pacientes		120 (117 finalizaron)	117 ² (111 finalizaron ³)	111 (103 finalizaron ⁴)
Estudios según Jewett	Estadio A	-	2	5
	Estadio B	-	19	43
	Estadio C	89	60	19
	Estadio D	31	36	44

Ref.: MT2352596/24Reg. ISP. N° F-28066/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN

INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE

(LEUPRORELINA ACETATO)

Tratamiento		6 inyecciones mensuales	1 inyección (4 pacientes)	1 inyección (5 pacientes)
			2 inyecciones, 1 cada 3 meses (113 pacientes)	2 inyecciones, 1 cada seis meses (106 pacientes)
Duración del tratamiento		6 meses	6 meses	12 meses
Media de la concentración de testosterona (ng/dL)	Basal	361.3	367.1	367.7
	Día 2	574.6 (Día 3)	588.0	588.6
	Día 14	Por debajo del basal (Día 10)	Por debajo del basal	Por debajo del basal
	Día 28	21.8	27.7(Día21)	16.7
	Final	6.1	10.1	12.6
Cant. de pacientes por debajo del umbral de castración (≤ 50 ng/dL)	Día 28	112 de 119 (94.1%)	115 de 116 (99%)	108 de 109 (99.1%)
	Día 35	-	116 (100%)	-
	Día 42	119 (100%)	-	-
	Final	117 ¹ (100%)	111 (100%)	102 (99%)

1. Dos pacientes abandonaron por razones no relacionadas con el fármaco.
2. Un paciente recibió menos de una dosis completa en el basal, nunca logró la supresión, y fue retirado el Día 73 y recibió un tratamiento alternativo.
3. Todos los pacientes no evaluables que lograron el nivel de castración para el Día 28 mantuvieron ese nivel en cada punto temporal hasta la retirada, inclusive.
4. Dos pacientes fueron retirados antes de la extracción de sangre del Mes 1. Un paciente no logró el nivel de castración y fue retirado el Día 85. Los 5 pacientes no evaluables que lograron el nivel de castración para el Día 28 mantuvieron ese nivel en cada punto temporal hasta la retirada, inclusive.

Figura 3. ELIGARD 7.5 mg - Media de concentraciones séricas de testosterona (n = 117)

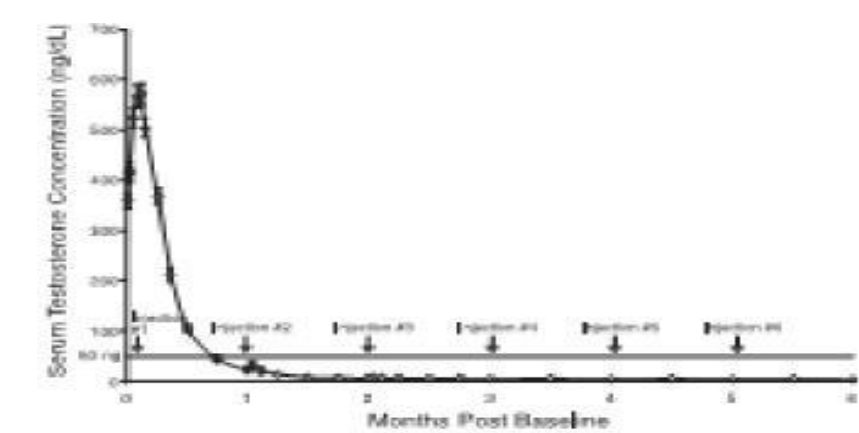


Figura 4. ELIGARD 22.5 mg - Media de concentraciones séricas de testosterona (n = 111)

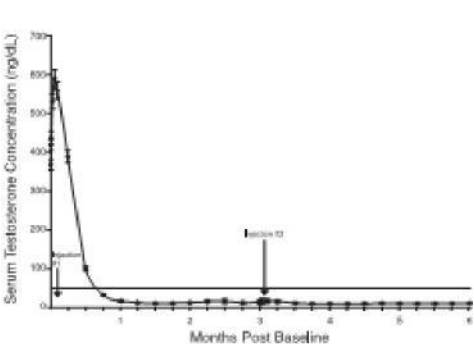


Figura 5. ELIGARD 45 mg - Media de concentraciones séricas de testosterona (n = 103)

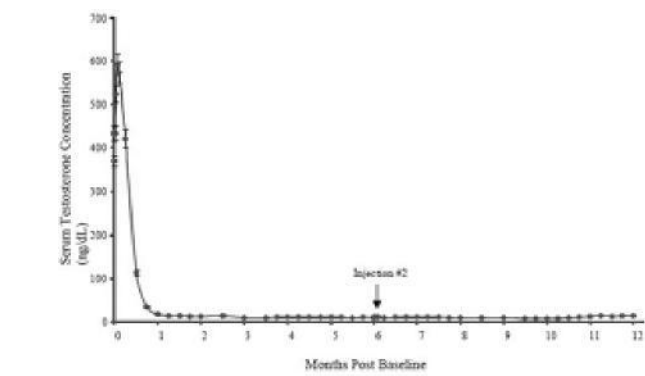
Ref.: MT2352596/24Reg. ISP. N° F-28066/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN

INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE

(LEUPRORELINA ACETATO)



El PSA sérico disminuyó en todos los pacientes en todos los estudios cuyos valores basales se encontraban por encima del límite normal. Consultar la Tabla 4 para obtener un resumen de la efectividad de ELIGARD para reducir los valores séricos de PSA.

Tabla 4. Efecto de ELIGARD sobre los valores séricos del PSA en el paciente

ELIGARD	7.5 mg	22.5 mg	45 mg
Media de reducción del PSA al final del estudio	94%	98%	97%
Pacientes con PSA normal al final del estudio*	94%	91%	95%

*Entre pacientes que presentaron niveles elevados en el basal.

Otros criterios secundarios de valoración de eficacia incluyeron estado de desempeño de la OMS, dolor en los huesos, dolor al orinar y signos y síntomas que involucran el sistema urinario. Consulte la Tabla 5 para obtener un resumen de estos criterios de valoración.

Tabla 5. Criterios secundarios de valoración de eficacia

ELIGARD		7.5 mg	22.5 mg	45 mg
Basal	Estado de la OMS = 0 ¹	88%	94%	90%
	Estado de la OMS = 1 ²	11%	6%	7%
	Estado de la OMS = 2 ³			3%
	Media del dolor en los huesos ⁴ (rango)	1.22 (1-9)	1.20 (1-9)	1.38 (1-7)
	Media del dolor al orinar (rango)	1.12 (1-5)	1.02 (1-2)	1.22 (1-8)
	Media de signos y síntomas del sistema urinario (rango)	Baja	1.09 (1-4)	Baja
	Cantidad de pacientes con anomalías prostáticas	102 (85%)	96 (82%)	89 (80%)
		Mes 6	Mes 6	Mes 12
	Estado de la OMS = 0	Sin cambios	96%	94%

Ref.: MT2352596/24Reg. ISP. N° F-28066/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN

INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE

(LEUPRORELINA ACETATO)

Seguimiento	Estado de la OMS = 1	Sin cambios	4%	5%
	Estado de la OMS = 2			1%
	Media de dolor en los huesos (rango)	1.26 (1-7)	1.22 (1-5)	1.31 (1-8)
	Media de dolor al orinar (rango)	1.07 (1-8)	1.10 (1-8)	1.07 (1-5)
	Media de signos y síntomas del sistema urinario (rango)	Disminuyó de forma moderada	1.18 (1-7)	Disminuyó de forma moderada
	Cantidad de pacientes con anomalías prostáticas	77 (64%)	76 (65%)	60 (58%)

1. Estado de la OMS = 0 clasificado como “completamente activo”.
2. Estado de la OMS = 1 clasificado como “limitado en actividades que requieren esfuerzo, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajo liviano o sedentario”.
3. Estado de la OMS = 2 clasificado como “ambulatorio pero incapaz de realizar actividades”.
4. Escala de puntaje del dolor: 1 (sin dolor) a 10 (máximo dolor).

Estudios Clínicos de ELIGARD 45 mg en pacientes con Pubertad Precoz

La eficacia de ELIGARD 45 mg fue evaluada en un estudio clínico no controlado, de un solo grupo, abierto en el cual 64 pacientes pediátricos (62 mujeres y 2 varones, sin tratamiento previo con agonista de GnRH) con Pubertad Precoz Central recibieron al menos una dosis de ELIGARD 45 mg con intervalos de dosis de 24 semanas y fueron observados durante 12 meses. La edad promedio era 7.5 años (rango de 4 a 9 años) al comienzo del tratamiento.

En pacientes pediátricos con Pubertad Precoz Central, ELIGARD 45 mg redujo las gonadotropinas basales a niveles pre-pubertad. La supresión del pico de las concentraciones de LH estimulada a < 4 UI/L fue alcanzado en 87% de los pacientes al mes 6 y en 86% de los pacientes al mes 12.

La supresión de la concentración de estradiol o testosterona a los niveles pre-pubertad en la evaluación de 6 meses se logró en 97% y 100% de pacientes, respectivamente. La supresión de estradiol o testosterona se mantuvo en la evaluación de 12 meses con el 98% (55/56 mujeres) y el 50% (1/2 hombres) manteniendo la supresión. ELIGARD 45 mg suprimió o revirtió la progresión de los signos clínicos de la pubertad con reducciones en la velocidad de crecimiento y la edad ósea. La velocidad media de crecimiento disminuyó de 8.9 ± 13.1 cm/año a 1 mes a 6.9 ± 3.1 cm/año a 6 meses y a 6.4 ± 1.9 cm/año a 12 meses.

Tabla 6: Niveles de hormonas reproductivas en pacientes pediátricos con CPP tratados con ELIGARD 45 mg cada 6 meses^a

Resultado ^b	% (n/N) de pacientes que alcanzan resultados			
	Mes 3	Mes 6	Mes 9	Mes 12
Nivel de LH < 4 UI/L ^b	85 (51/60)	87 (54/62) ^c	85 (50/59)	86 (50/58)
Nivel estradiol< 73.4 pmol/L (<20 pg/mL)	98 (56/57)	97 (58/60)	98 (56/57)	98 (55/56)
Nivel testosterona <1 nmol/L (<28.4 ng/dL)	100(2/2)	100 (2/2)	100 (2/2)	50 (1/2)
Nivel FSH < 2.5 UI/L	62 (37/60)	66 (41/62)	44 (26/59)	55 (32/58)

^a Para Poblaciones con Intención de prueba (N=62)

^b Post estimulación con agonista GnRH

^c Resultado primario de eficacia

Ocho de 62 pacientes mujeres no cumplieron el criterio primario de eficacia para LH < 4 UI/L a los 6 meses. En 4 de los 8 pacientes, el nivel de LH a los 6 meses estuvo entre 4.2 y 4.8 UI/L. Los 4 pacientes remanentes tuvieron niveles de LH > 5 UI/L. Sin embargo, el estradiol posterior a la estimulación se suprimió a niveles prepúberes (<20 pg/mL) en siete de los ocho pacientes al mes 6 y se mantuvo hasta el mes 12.

Ref.: MT2352596/24Reg. ISP. N° F-28066/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN

INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE

(LEUPRORELINA ACETATO)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

ELIGARD debe ser administrado por profesionales de la salud. ELIGARD se administra de manera subcutánea y proporciona una liberación continua de acetato de leuporelina durante un período de tratamiento de uno, tres o seis meses (Tabla 7). La inyección entrega la dosis de acetato de leuporelina incorporada en una formulación polimérica.

Tabla 7. Dosis recomendada de ELIGARD

Dosis	22.5 mg	45 mg
Dosis recomendada	1 inyección cada3 meses	1 inyección cada6 meses

Al igual que con otros fármacos administrados mediante inyección subcutánea, el sitio de inyección debe variar periódicamente. El lugar específico elegido para aplicar la inyección debe ser un área con suficiente tejido subcutáneo blando o flojo. En ensayos clínicos, la inyección se administró en la parte superior o media del abdomen. Evitar áreas con tejido subcutáneo fibroso o grueso o lugares que podrían restregarse o comprimirse (por ejemplo, con un cinturón o ropa ajustada en la cintura).

Monitoreo en Pubertad Precoz

La respuesta a la administración subcutánea de ELIGARD 45 mg debe ser monitoreada con un test de estimulación con agonista GnRH, niveles basales de hormona luteinizante sérica (LH) o niveles de concentración sérica de hormonas sexuales en 1 a 2 meses después de iniciar la terapia y posteriormente de acuerdo al criterio clínicamente apropiado, y progresión de las características sexuales secundarias. Adicionalmente, deben evaluarse cada 3 a 6 meses la altura (para el cálculo de la velocidad de crecimiento) y la edad ósea.

El no cumplimiento del tratamiento o recibir dosis inadecuadas podría conducir a un aumento de los valores de gonadotropinas y/o hormonas sexuales por encima de los niveles prepuberales resultando en un control inadecuado del proceso puberal. Si la dosis de ELIGARD 45 mg no es adecuada, puede ser necesario cambiar a un agonista de GnRH alternativo para el tratamiento de la pubertad precoz central con la capacidad de ajustar la dosis.

Instrucciones de reconstitución

Use técnica aséptica incluyendo el uso de guantes durante la reconstitución (mezclado) y la administración. Deje que el producto alcance temperatura ambiente antes de la reconstitución de manera de facilitar la administración. Una vez abierta la bandeja, el producto debe prepararse y utilizarse de inmediato. Para un solo uso.

ELIGARD se envasa en un cartón conteniendo 2 bandejas termoformadas y este inserto:

Tabla 8. Contenido de las dos bandejas en el cartón de ELIGARD

Bandeja Jeringa A	Bandeja Jeringa B
Jeringa A prellenada con diluyente para reconstitución (Sistema de Liberación ATRIGEL)	Jeringa B prellenada con polvo de acetato de leuporelina
Un vástago del émbolo blanco largo (para ser usada con jeringa B)	Aguja de seguridad
Paquetes de desecantes	Paquetes de desecantes

Siga las instrucciones para garantizar la preparación adecuada de ELIGARD antes de la administración:

Paso 1: En un lugar limpio, abra ambas bandejas y extraiga el contenido. Elimine los paquetes de desecantes. Abra el empaque de la aguja de seguridad retirando la lengüeta de papel.

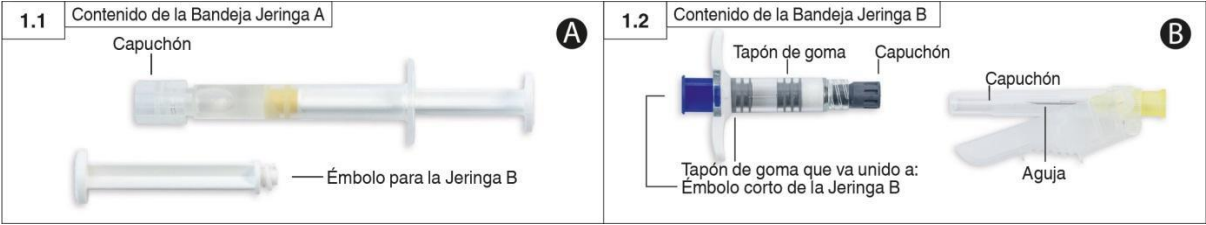
Ref.: MT2352596/24Reg. ISP. N° F-28066/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

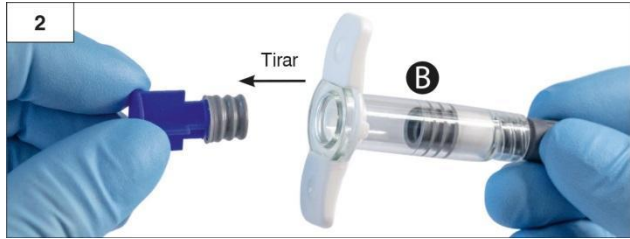
ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN

INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE

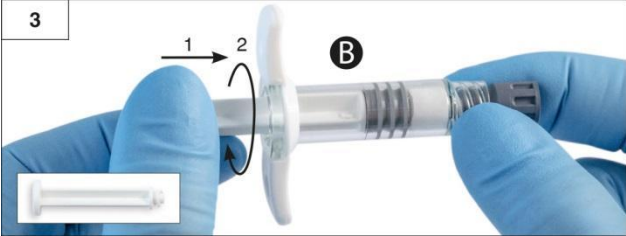
(LEUPRORELINA ACETATO)



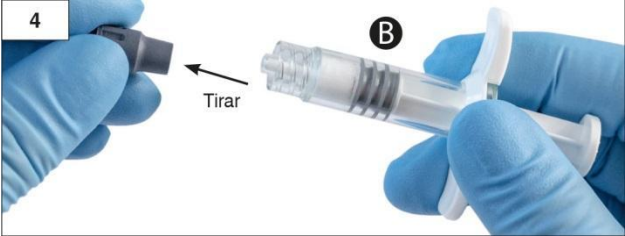
Paso 2: Tire (no desenrosque) del vástago émbolo corto de color azul de la jeringa B junto con el tapón gris al que va unido y descártelos. No intente mezclar el producto si quedan dos tapones en la jeringa.



Paso 3: Enrosque suavemente el vástago del émbolo blanco en el tapón primario gris que queda en la jeringa B.



Paso 4: Retire y descarte el tapón de goma gris de la jeringa B.



Paso 5: Sujete la Jeringa A en posición vertical para asegurarse que no se derrama líquido y desenrosque su capuchón transparente.



Paso 6: Acople ambas jeringas presionando y enroscando suavemente hasta que estén bien sujetas. No apriete en exceso.

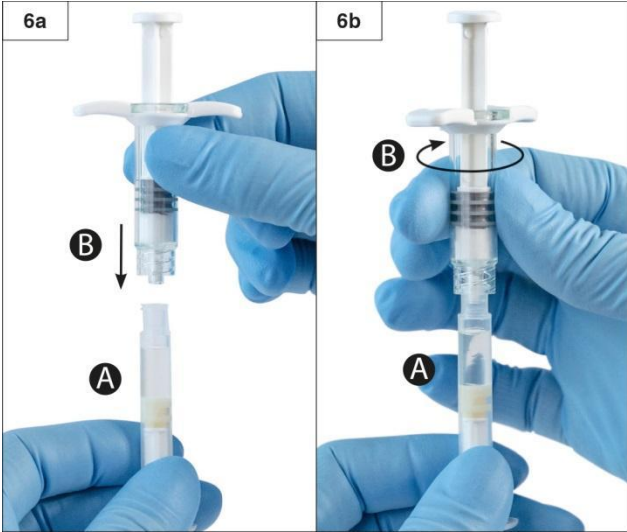
Ref.: MT2352596/24Reg. ISP. N° F-28066/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

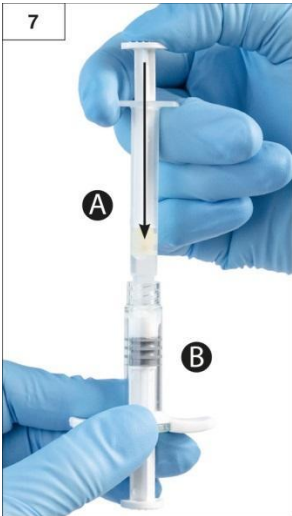
ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN

INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE

(LEUPRORELINA ACETATO)



Paso 7: Inyecte el contenido del líquido de la Jeringa A en el polvo de Acetato de Leuporelina contenido en la Jeringa B.



Paso 8: Mezcle bien el producto durante aproximadamente 45 segundos empujando el contenido de ambas jeringas hacia atrás y adelante entre ambas jeringas para obtener una suspensión uniforme. Una vez que se mezcla por completo, la suspensión tendrá un aspecto marrón claro a marrón (ELIGARD 7.5 mg) o incoloro a amarillo claro (ELIGARD 22.5 mg y 45 mg). NOTA: el producto debe mezclarse tal como se describe. No lo agite ya que no se mezclará adecuadamente.



Paso 9: Después de mezclar, mantenga las jeringas en forma vertical con la Jeringa B en la parte inferior. Las jeringas deben mantenerse acopladas de manera segura. Vierta todo el producto mezclado en la Jeringa B oprimiendo el émbolo de la jeringa A y retrayendo ligeramente el émbolo de la Jeringa B.

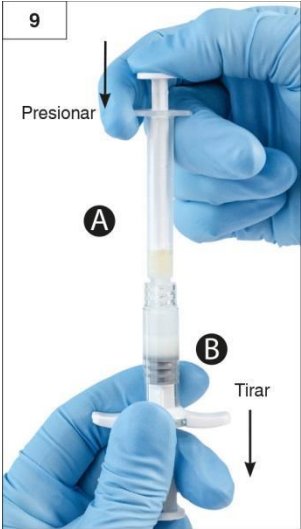
Ref.: MT2352596/24 Reg. ISP. N° F-28066/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

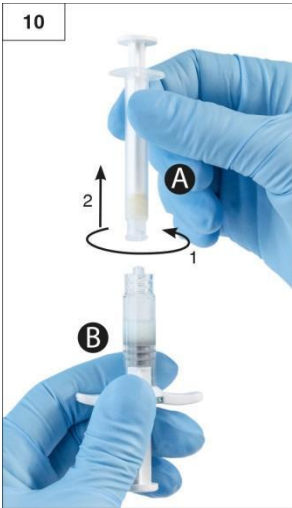
ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN

INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE

(LEUPRORELINA ACETATO)



Paso 10: Desenrosque la Jeringa A para desacoplar las jeringas mientras continúa re trayendo el émbolo de la Jeringa B. **Nota: en la formulación quedarán pequeñas burbujas de aire. Esto es aceptable.**



Paso 11: Continúe sosteniendo la Jeringa B vertical con el extremo abierto hacia arriba. Mantenga el émbolo blanco de la jeringa B hacia atrás para prevenir pérdida de producto y coloque el cartucho de la aguja de seguridad. Gire suavemente en sentido horario dando aproximadamente $\frac{3}{4}$ de vuelta hasta que la aguja quede segura. No apriete demasiado porque puede dañarse el casquillo de la jeringa resultando en una pérdida de producto durante la inyección. La cubierta de seguridad también puede dañarse si la aguja se gira con demasiada fuerza.



Paso 12: (1) Mueva la cubierta de seguridad fuera de la aguja y hacia la jeringa y (2) quitar el cartucho protector transparente de la aguja inmediatamente antes de la administración.

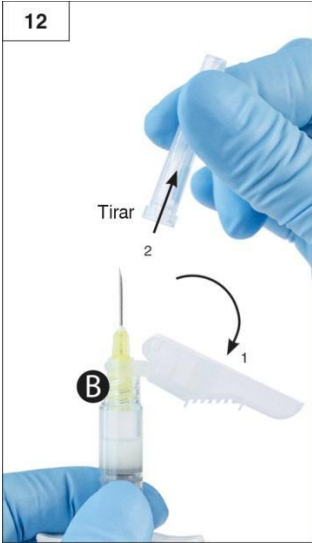
Ref.: MT2352596/24Reg. ISP. N° F-28066/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN

INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE

(LEUPRORELINA ACETATO)



Nota: Si el casquillo de la aguja de seguridad parece dañado o tiene pérdidas, el producto no debe ser usado. La aguja dañada NO debe ser reemplazada y el producto NO debe ser inyectado. En el caso de que el casquillo de la aguja esté dañado o se observen pérdidas, debe usarse una nueva unidad de ELIGARD.

Procedimiento de administración

	1. Elija un lugar para la inyección subcutánea en el abdomen, parte superior de los glúteos u otro lugar con suficiente tejido subcutáneo que no posea exceso de pigmentación, nódulos, lesiones o vello y que no haya sido usada recientemente 2. Limpie el lugar de inyección con un algodón embebido en alcohol 3. Utilizando el pulgar y el dedo índice, tome y abulte el área de la piel en torno al lugar de inyección
	4. Utilizando su mano dominante, coloque la aguja rápidamente a un ángulo de 90° con respecto a la superficie de la piel. La profundidad de penetración dependerá de la cantidad y del volumen del tejido subcutáneo y de la longitud de la aguja. Una vez insertada la aguja, suelte la piel con su mano no dominante 5. Inyecte el fármaco empujando lenta y sostenidamente. Presione el émbolo hasta que la jeringa esté vacía 6. Retire la aguja rápidamente en el mismo ángulo de 90° utilizado para la inserción

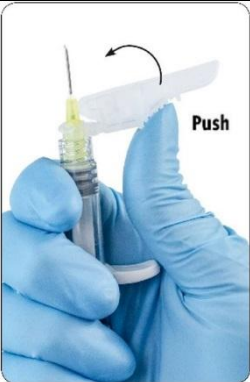
Ref.: MT2352596/24Reg. ISP. N° F-28066/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN

INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE

(LEUPRORELINA ACETATO)

 	7. Inmediatamente después de retirar la aguja, active la cubierta de seguridad usando un dedo/pulgar o una superficie plana y empuje hasta que está completamente cubierto el extremo de la aguja y trábelo en su lugar.
 	8. Un “click” audible y táctil verifica la posición trabada. 9. Chequee que el cartucho de seguridad está completamente cerrado. Descarte en forma segura todos los componentes en un contenedor de materiales biológicos apropiado.

PRESENTACIONES

ELIGARD está disponible en las siguientes concentraciones:
ELIGARD 22.5 mg ELIGARD 45 mg

ELIGARD es una suspensión inyectable de acetato de leuporelina que está disponible en un kit para uso único. El kit consiste en un sistema de mezclado de dos jeringas, una aguja de seguridad estéril (Tabla 9), un desecante con gel de sílice para controlar la absorción de humedad y un prospecto con información respecto de los procedimientos de reconstitución y administración. Cada jeringa se envasa individualmente. La jeringa A contiene diluyente para reconstitución (sistema de liberación ATRIGEL) y la Jeringa B contiene el polvo liofilizado de acetato de leuporelina. Una vez reconstituido, ELIGARD se administra como una dosis única.

Tabla 9. Especificaciones de la aguja de seguridad estéril de ELIGARD

Formulación de ELIGARD	Aguja de seguridad estéril	
	Calibre	Longitud
22.5 mg	Calibre 20	5/8 pulgadas
45 mg	Calibre 18	5/8 pulgadas

POBLACIONES ESPECIALES

Uso pediátrico
No se establecieron la seguridad y la eficacia de ELIGARD en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico
La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 70%) estudiados en los ensayos clínicos tenían 70 años o más.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN
INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE
(LEUPRORELINA ACETATO)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad: ELIGARD está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la GnRH, análogos agonistas de la GnRH o cualquier componente de ELIGARD. En la literatura, se han informado reacciones anafilácticas a la GnRH sintética o a análogos agonistas de la GnRH.

Embarazo: ELIGARD puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Los cambios hormonales esperados que ocurren con el tratamiento de ELIGARD aumentan el riesgo de pérdida de embarazo y daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. ELIGARD está contraindicado en mujeres que están o que podrían quedar embarazadas. Por lo tanto, se debe advertir a la paciente sobre los posibles daños para el feto si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:**ELIGARD 22.mg y 45 mg usado en tratamiento de cáncer de próstata avanzado****Reacción de llamarada**

ELIGARD 22.5 mg, al igual que otros agonistas de la GnRH, provoca un incremento pasajero en las concentraciones séricas de testosterona durante la primera semana de tratamiento. ELIGARD 45 mg provoca un aumento pasajero de las concentraciones séricas de testosterona durante las primeras dos semanas de tratamiento. Los pacientes pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas o la aparición de nuevos signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento, incluido dolor en los huesos, neuropatía, hematuria u obstrucción de la salida de la vejiga.

En el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado utilizando agonistas de GnRH, se observaron casos de obstrucción ureteral y/o compresión medular, que pueden contribuir a la parálisis con o sin complicaciones fatales.

Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario deben ser observados de cerca durante las primeras semanas de terapia. Si se desarrolla compresión medular u obstrucción ureteral, debe implementarse el tratamiento estándar para estas complicaciones.

Pruebas de laboratorio

Se debe controlar la respuesta a ELIGARD midiendo las concentraciones séricas de testosterona y del antígeno prostático específico de forma periódica.

En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona se incrementaron por encima de los valores basales durante la primera semana, y disminuyeron de ahí en más a niveles basales o por debajo de estos hacia fines de la segunda o tercera semana. Por lo general, los niveles de castración se alcanzaron dentro de dos a cuatro semanas.

Generalmente, los niveles de castración se mantuvieron durante el tratamiento con ELIGARD 22.5 mg.

Una vez que se alcanzaron niveles de castración con ELIGARD 45 mg, sólo un paciente (< 1%) experimentó un rebrote, con niveles de testosterona >50 ng/dL.

Los resultados de las determinaciones de testosterona dependen del método de valoración. Es aconsejable tener en cuenta el tipo y la precisión del método de valoración para tomar decisiones clínicas y terapéuticas adecuadas.

Interacciones entre fármacos y pruebas de laboratorio: la terapia con acetato de leuporelina resulta en la supresión del sistema hipofisario-gonadal. Pueden verse afectados los resultados de estudios diagnósticos de las funciones hipofisarias, gonadotrópicas y gonadales llevados a cabo durante y después de la terapia con leuporelina.

Hiperglucemia y diabetes

Se han informado casos de hiperglucemia y un mayor riesgo de desarrollar diabetes en hombres que reciben agonistas de la GnRH. La hiperglucemia puede representar un desarrollo de diabetes mellitus o un empeoramiento del control de la glucemia en pacientes con diabetes. Monitoree periódicamente la glucosa en sangre y/o la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes que reciben agonistas de la GnRH y maneje estas situaciones con las prácticas vigentes para el tratamiento de la hiperglucemia o diabetes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN

INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE

(LEUPRORELINA ACETATO)

Enfermedades cardiovasculares

Se ha informado un mayor riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular en relación con el uso de agonistas de la GnRH en hombres. El riesgo parece bajo sobre la base de los odds ratios informados y debe evaluarse cuidadosamente junto con los factores de riesgo cardiovasculares al momento de determinar un tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes que reciben un agonista de la GnRH deben ser monitoreados para detectar síntomas y signos que puedan indicar desarrollo de enfermedad cardiovascular y deben ser manejados de acuerdo con las prácticas clínicas vigentes.

Efecto en el intervalo QT/QTc

La terapia de privación de andrógeno puede prolongar el intervalo QT/QTc. El médico debe considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógeno superan los posibles riesgos en pacientes con síndrome de QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, anomalías electrolíticas frecuentes, y en pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Las anomalías electrolíticas deben corregirse. Considerar el monitoreo periódico de electrocardiogramas y electrolitos.

Toxicidad Embrío-fetal

Según los hallazgos en estudios en animales y el mecanismo de acción, el acetato de leuporelina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de desarrollo y reproducción en animales, se observaron anomalías fetales importantes después de la administración de acetato de leuporelina durante la gestación en ratas. Informar a las pacientes embarazadas y a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto.

Convulsiones

Se han observado casos posteriores a la comercialización de convulsiones en pacientes en tratamiento con acetato de leuporelina. Estos incluyeron pacientes con antecedentes de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos concomitantes que se han asociado con convulsiones como el bupropión y los ISRS. También se han informado convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente. Los pacientes que reciben un agonista de GnRH que experimentan convulsiones deben tratarse de acuerdo con la práctica clínica actual.

ELIGARD 45 mg usado en tratamiento de Pubertad Precoz Central

Aumento inicial de gonadotropinas y hormonas sexuales

Durante la fase temprana del tratamiento, las gonadotropinas y las hormonas sexuales aumentan por encima de los valores basales debido al efecto estimulante inicial de la droga. Por lo tanto, un aumento en los signos y síntomas de la pubertad incluyendo el sangrado vaginal, podría ser observado durante las primeras semanas de tratamiento o después de dosis posteriores. Se debe notificar al médico si estos síntomas continúan más allá del segundo mes después de la administración de ELIGARD 45 mg.

Eventos psiquiátricos

Se han reportado eventos psiquiátricos en pacientes que reciben agonistas de GnRH. Los reportes post-comercialización con esta clase de drogas incluyen síntomas de fragilidad emocional, tales como llanto, irritabilidad, impaciencia, furia y agresividad. Se recomienda monitorear el empeoramiento de estos síntomas durante el tratamiento.

Convulsiones

Se han observado casos posteriores a la comercialización de convulsiones en pacientes en tratamiento con acetato de leuporelina. Estos incluyeron pacientes con antecedentes de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos concomitantes que se han asociado con convulsiones como el bupropión y los ISRS. También se han informado convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente.

Pseudotumor Cerebral (Hipertensión Intracraneal Idiopática)

Se ha reportado casos de Pseudotumor Cerebral (Hipertensión Intracraneal Idiopática) en pacientes pediátricos que reciben agonistas de GnRH, incluyendo acetato de leuporelina. Se recomienda monitorear a los pacientes por síntomas o signos de Pseudotumor Cerebral, incluyendo dolor de cabeza, papiledema, visión borrosa, diplopía, pérdida de la visión, dolor detrás del ojo o dolor con el movimiento ocular, tinnitus, mareos y náuseas.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en ensayos clínicos en pacientes con cáncer de próstata avanzado

Se evaluó la seguridad de todas las formulaciones de ELIGARD en ensayos clínicos en los que participaron pacientes con cáncer de próstata avanzado. Además, se evaluó la seguridad de ELIGARD 7.5 mg en 8 hombres castrados quirúrgicamente (Tabla 11).

Ref.: MT2352596/24Reg. ISP. N° F-28066/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN

INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE

(LEUPRORELINA ACETATO)

ELIGARD, como otros análogos de la GnRH, provocó un incremento pasajero en las concentraciones séricas de testosterona durante la primera o segunda semana de tratamiento. Por lo tanto, posibles exacerbaciones de los signos y síntomas de la enfermedad durante las primeras semanas de tratamiento son de preocupación en pacientes con metástasis vertebral y/o con obstrucción del tracto urinario o hematuria. Si estas condiciones empeoran, pueden generar problemas neurológicos, como debilidad y/o parestesia de los miembros inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios. Durante los ensayos clínicos, se controlaron de cerca los lugares de inyección. Consulte la Tabla 10 para ver un resumen de los eventos informados en el lugar de inyección.

Tabla 10. Eventos adversos informados en el sitio de inyección

ELIGARD	22.5 mg	45 mg
Número del estudio	AGL9909	AGL0205
Cantidad de pacientes	117	111
Tratamiento	1 inyección cada 3 meses hasta 6 meses	1 inyección cada 6 meses hasta 12 meses
Cantidad de inyecciones	230	217
Quemazón/dolor intenso pasajero	50 (21.7%) inyecciones; 86% informados como leves	35 (16%) inyecciones; 91.4% informados como leves ²
Dolor (generalmente breve y leve)	3.5% de inyecciones (6.0% de pacientes)	4.6% de inyecciones ³
Eritema (generalmente breve y leve)	0.9% de inyecciones1 (1.7% de pacientes) ¹	--
Hematoma (leve)	1.7% de inyecciones (3.4% de pacientes)	2.3% de inyecciones ⁴
Prurito	0.4% de inyecciones (0.9% de pacientes)	--

1. Se informó eritema tras 2 inyecciones de ELIGARD 22.5 mg. Un informe caracterizó el edema como leve y se resolvió dentro de los 7 días. El otro informe caracterizó el eritema como moderado y se resolvió dentro de los 15 días. Ningún paciente experimentó eritema en inyecciones múltiples.
2. Tras la inyección de ELIGARD 45 mg, 3 de los 35 eventos de quemazón/dolor intenso se informaron como moderados.
3. El dolor pasajero fue informado como leve en 9 de 10 eventos (90%) y moderado en 1 de 10 eventos (10%) tras la inyección de ELIGARD 45 mg.
4. Se informaron hematomas leves tras 5 inyecciones (2.3%) y hematomas moderados tras 2 inyecciones (<1%) de ELIGARD 45 mg.

Estos eventos adversos localizados no fueron recurrentes con el transcurso del tiempo. Ningún paciente discontinuó la terapia debido a un evento adverso en el sitio de inyección.

Los siguientes eventos adversos sistémicos posibles o probablemente relacionados se produjeron durante los ensayos clínicos con ELIGARD y se informaron en > 2% de los pacientes (Tabla 11). A menudo, es difícil evaluar la causalidad en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Se excluyen las reacciones que no se consideraron relacionadas con el medicamento.

Ref.: MT2352596/24Reg. ISP. N° F-28066/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN

INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE

(LEUPRORELINA ACETATO)

Tabla 11. Resumen de eventos adversos sistémicos posible o probablemente relacionados informados por >2% de pacientes tratados con ELIGARD

ELIGARD		22.5 mg	45 mg
Número del estudio		AGL9909	AGL0205
Cantidad de pacientes		117	111
Tratamiento		1 inyección cada 3 meses hasta 6 meses	1 inyección cada 6 meses hasta 12 meses
Sistema orgánico	Evento adverso	Número de Pacientes (porcentaje)	
Sistémico	Malestar y fatiga	7 (6.0%)	13 (11.7%)
	Debilidad	-	4 (3.6%)
Sistema Nervioso	Mareos	-	-
Vascular	Sofocos/sudor	66 (56.4%)*	64 (57.7%)*
Renal/Urinario	Frecuencia urinaria	3 (2.6%)	-
Gastrointestinal	Náuseas	4 (3.4%)	-
	Gastroenteritis /colitis	-	-
Cutáneo	Prurito	3 (2.6%)	-
	Sudores nocturnos	-	3 (2.7%)*
Muculoesquelético	Artralgia	4 (3.4%)	-
	Mialgia	-	5 (4.5%)
	Dolor en las extremidades	-	3 (2.7%)
Del aparato reproductor	Atrofia testicular	-	8 (7.2%)*
	Ginecomastia	-	4 (3.6%)*

*Consecuencias farmacológicas esperadas con la supresión de testosterona.

En la población de pacientes estudiada que recibió ELIGARD 22.5 mg, se informaron 84 eventos adversos de sofocos/sudor en 66 pacientes. De estos, 73 eventos (87%) fueron leves; 11 (13%) fueron moderados; ninguno fue severo.

En la población de pacientes estudiada que recibió ELIGARD 45 mg, se informaron 89 eventos adversos de sofocos en 64 pacientes. De estos, 62 eventos (70%) fueron leves; 27 (30%) fueron moderados; ninguno fue severo.

Además, los siguientes eventos adversos sistémicos posibles o probablemente relacionados fueron informados por < 2% de los pacientes tratados con ELIGARD en estos estudios clínicos.

Ref.: MT2352596/24Reg. ISP. N° F-28066/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN

INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE

(LEUPRORELINA ACETATO)

Sistema y órganos	Evento adverso
Generales	Transpiración, insomnio, síncope, escalofrío, debilidad, letargo
Gastrointestinales	Flatulencia, constipación, dispepsia
Hematológicos	Disminución en el recuento de glóbulos rojos, hematocritos y hemoglobina
Metabólicos	Aumento de peso
Musculoesqueléticos	Temblores, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, atrofia muscular, dolor en las extremidades
Nerviosos	Alteración del olfato y del gusto, depresión, vértigo
Psiquiátricos	Insomnio, depresión, pérdida de la libido*
Renales/urinarios	Dificultad al orinar, dolor al orinar, orina escasa, espasmo vesical, sangre en orina, retención urinaria, micción urgente, incontinencia, nocturia, nocturia agravada
Del aparato reproductor/urogenital	Dolor/sensibilidad en los testículos, impotencia*, disminución de la libido*, ginecomastia*, dolor/sensibilidad en las mamas*, atrofia testicular*, disfunción eréctil, trastornos en el pene*, tamaño reducido del pene
Cutáneos	Alopecia, piel fría, sudores nocturnos*, aumento de la transpiración*
Vasculares	Hipertensión, hipotensión

*Consecuencias farmacológicas esperadas de la supresión de testosterona.

Cambios en la densidad ósea:

Se informó una disminución de la densidad ósea en la literatura médica en hombres sometidos a una orquiectomía o que fueron tratados con un análogo agonista de la GnRH. Puede preverse que períodos prolongados de castración médica en hombres tengan efectos sobre la densidad ósea.

Experiencia en ensayos clínicos en pacientes con Pubertad Precoz

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad ELIGARD 45 mg fue evaluada en un ensayo clínico no controlado, abierto, de un solo grupo, en el cual 64 sujetos con Pubertad Precoz Central recibieron al menos una dosis de ELIGARD 45 mg. La edad de los sujetos osciló entre los 4 a 9 años, 62 de los sujetos eran mujeres y 2 varones.

El ensayo clínico de ELIGARD 45 mg incluyó sujetos de los siguientes grupos étnicos y raciales: 53% blancos; 23% negros; 8% indios americanos o nativos de Alaska; 5% asiáticos; 2% nativos de Hawái u otros isleños del Pacífico. 56% de los sujetos se identificaron como Hispánicos o de etnia latina. Las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 5 % de los pacientes se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Reacciones adversas ocurridos en ≥ 5% de los pacientes tratados con ELIGARD 45 mg en un estudio clínico abierto y de un solo grupo

Reacciones adversas	% de Pacientes (N=64)
Dolor en el sitio de inyección	31
Nasofaringitis	22
Pirexia	17
Dolor de cabeza	16
Tos	13
Dolor abdominal	9
Eritema en el sitio de inyección	9
Nauseas	8

Ref.: MT2352596/24

Reg. ISP. N° F-28066/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN

INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE

(LEUPRORELINA ACETATO)

Reacciones adversas	% (N=64)	de	Pacientes
Dolor en el sitio de inyección	31		
Nasofaringitis	22		
Pirexia	17		
Dolor de cabeza	16		
Tos	13		
Dolor abdominal	9		
Eritema en el sitio de inyección	9		
Constipación	6		
Vómitos	6		
Infección del tracto respiratorio superior	6		
Broncoespasmo	6		
Tos productiva	6		
Sofocos	5		

Otras reacciones adversas seleccionadas con ELIGARD 45mg:

Psiquiátricas
Trastornos emocionales (2%) e irritabilidad (2%)

EXPERIENCIA POSTCOMERCIALIZACION

Apoplejía hipofisaria: Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se informaron casos raros de apoplejía hipofisaria (un síndrome clínico derivado del infarto de la hipófisis) después de la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. En la mayoría de estos casos, se diagnosticó un adenoma hipofisario. La mayoría de los casos de apoplejía hipofisaria se produjeron dentro de las 2 semanas de la primera dosis y algunos dentro de la primera hora. En estos casos, la apoplejía hipofisaria se presentó como dolor de cabeza repentino, vómitos, cambios visuales, oftalmoplejía, alteración del estado mental y, a veces, colapso cardiovascular. Se requirió atención médica inmediata.

Sistema Nervioso: Convulsiones

Sistema respiratorio: Neumonitis intersticial

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso post aprobación de acetato de leuprorelina. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por parte de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a la droga.

Reacciones alérgicas: Anafilaxia, erupción, urticaria y reacciones fotosensibles

Generales: dolor de pecho, aumento de peso, disminución de peso, apetito disminuido, fatiga.

Anormalidades de laboratorio: Disminución de glóbulos blancos.

Metabólicas: Diabetes mellitus.

Tejido musculoesquelético y conectivo: artralgia, epifisiolisis, espasmos musculares, mialgia

Neurológicas: neuropatía periférica, convulsiones, parálisis, insomnio, pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal idiopática)

Psiquiátricas: labilidad emocional, como llanto, irritabilidad, impaciencia, ira y agresión. Depresión, incluidos los reportes poco frecuentes de ideación e intento suicida. Muchos, pero no todos, de estos pacientes tenían antecedentes de enfermedad psiquiátrica u otras comorbilidades con un mayor riesgo de depresión.

Piel y tejido subcutáneo: reacciones en el sitio de inyección incluidas endurecimiento y absceso, rubor, hiperhidrosis.

Sistema reproductivo: sangrado vaginal, senos agrandados.

Vasculares: Hipertensión, Hipotensión.

Ref.: MT2352596/24 Reg. ISP. N° F-28066/24
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN
INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE
(LEUPRORELINA ACETATO)

Respiratorios: Disnea.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se llevaron a cabo estudios de interacción farmacocinética entre fármacos con ELIGARD.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Categoría de embarazo X.

Resumen de riesgo

ELIGARD está contraindicado en el embarazo [ver *Contraindicaciones*].

Basado en los hallazgos en estudios animales y en el mecanismo de acción de ELIGARD puede producirse daño fetal cuando se administra a una embarazada [ver *Acción Farmacológica*].

Los datos disponibles de los estudios clínicos publicados y los informes de casos y de la base de datos de farmacovigilancia sobre la exposición al acetato de leuporelina durante el embarazo son insuficientes para evaluar el riesgo de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. Según los estudios de reproducción en animales, el acetato de leuporelina puede estar asociado con un mayor riesgo de complicaciones del embarazo, incluida la pérdida temprana del embarazo y el daño fetal. En estudios de reproducción en animales, la administración subcutánea de acetato de leuporelina a conejos durante el período de organogénesis causó toxicidad embriofetal, disminución del peso fetal y un aumento dependiente de la dosis en las anomalías fetales mayores en animales a dosis inferiores a la dosis humana recomendada en función del área de superficie corporal utilizando una dosis diaria estimada. Un estudio similar en ratas también mostró un aumento de la mortalidad fetal y una disminución del peso fetal, pero no hubo anomalías fetales importantes a dosis inferiores a la dosis humana recomendada en función del área de superficie corporal utilizando una dosis diaria estimada.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada. En la población general de EE.UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y aborto involuntario en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos en animales

En estudios reproductivos y de desarrollo en animales se observaron anomalías mayores fetales, luego de la administración de acetato de leuporelina a lo largo del embarazo. Hubo aumento de la mortalidad fetal y descenso del peso fetal en ratas y conejos. La mortalidad fetal es una consecuencia esperada de las alteraciones hormonales debido a esta droga.

Cuando se administró el día 6 de embarazo a dosis de prueba de 0.00024 mg/kg, 0.0024 mg/kg y 0.024 mg/kg (1/3255 a 1/33 de la dosis humana) a conejos, el acetato de leuporelina produjo un aumento relacionado con la dosis en anormalidades fetales mayores. Estudios similares en ratas no pudieron demostrar un aumento en las malformaciones fetales. Hubo aumento de la mortalidad fetal y disminución del peso fetal con las dos dosis más altas de acetato de leuporelina en conejos y con la dosis más alta (0.024 mg/kg) en ratas.

Lactancia

Resumen de riesgos

La seguridad y eficacia de ELIGARD no se ha establecido en mujeres. No hay información con respecto a la presencia de ELIGARD en leche humana o animal, su efecto en el lactante o en la producción de leche. Se deben evaluar los beneficios para el desarrollo y la salud del lactante junto con la necesidad clínica de la madre, así como cualquier posible efecto adverso con ELIGARD en el lactante o de la afección materna subyacente.

Mujeres y varones con potencial reproductivo

Prueba de embarazo

Se debe excluir el embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con ELIGARD si está clínicamente indicado.

Anticoncepción

Mujeres

Ref.: MT2352596/24

Reg. ISP. N° F-28066/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN
INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE
(LEUPRORELINA ACETATO)**

ELIGARD puede causar daño embriofetal cuando se administra durante el embarazo. ELIGARD no es un anticonceptivo. Si se indica la anticoncepción, aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento con ELIGARD

Infertilidad

En base a sus efectos farmacodinámicos de la disminución de la secreción de esteroides gonadales, se espera que la fertilidad disminuya durante el tratamiento con ELIGARD. Los estudios clínicos y farmacológicos en adultos (> 18 años) con acetato de leuporelina y análogos similares han demostrado la reversibilidad de la supresión de la fertilidad cuando se suspende el medicamento después de la administración continua durante períodos de hasta 24 semanas.

No hay evidencia de que las tasas de embarazo se vean afectadas después de la interrupción de ELIGARD.

Los estudios en animales (ratas y monos prepúberes y adultos) con acetato de leuporelina y otros análogos de GnRH han demostrado una recuperación funcional de la supresión de la fertilidad.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de ELIGARD 45 mg para Pubertad Precoz Central fueron establecidas para pacientes pediátricos con edad igual o mayor a 2 años. Esto se estableció en base a un estudio abierto, no controlado, de un solo grupo, en 64 pacientes pediátricos con pubertad precoz central en una franja etaria de 4 a 9 años. No se establecieron la seguridad y la eficacia de ELIGARD 45 mg en pacientes pediátricos menores a 2 años.

La seguridad y eficacia de ELIGARD 22.5 mg no fueron establecidas en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 70 %) estudiados en los ensayos clínicos tenían 70 años o más.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y FERTILIDAD

Se han realizado estudios de carcinogénesis de dos años con acetato de leuporelina en ratas y ratones. En ratas, se observó un incremento relacionado con la dosis de hiperplasia hipofisaria benigna y adenomas hipofisarios benignos a los 24 meses cuando el fármaco se administró de manera subcutánea en dosis diarias altas (0.6 a 4 mg/kg). Hubo un aumento significativo, pero no relacionado con la dosis de los adenomas de células de los islotes pancreáticos en hembras y de células intersticiales testiculares en machos (mayor incidencia en el grupo de dosis baja). En ratones, no se observaron anomalías hipofisarias o tumores inducidos por acetato de leuporelina con una dosis que llegó a 60 mg/kg durante dos años. Los pacientes han sido tratados con acetato de leuporelina por hasta tres años con dosis que llegaron a 10 mg/día y por dos años con dosis que llegaron a 20 mg/día sin anomalías hipofisarias demostrables. No se efectuaron estudios de carcinogénesis con ELIGARD.

Se realizaron estudios de mutagenicidad con acetato de leuporelina usando sistemas bacterianos y de mamíferos. Estos estudios no aportaron datos de potencial mutagénico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de ELIGARD sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse alterada debido a cansancio, mareos y trastornos de la visión, que pueden ser posibles reacciones adversas del tratamiento o consecuencia de la enfermedad subyacente.

SOBREDOSIFICACIÓN:

En ensayos clínicos usando acetato de leuporelina en pacientes adultos, la administración de dosis tan altas como 20 mg/día por más de dos años no mostraron efectos adversos diferentes de los presentados con la dosis de 1 mg/día.

No se conocen antídotos específicos para ELIGARD.

CONSERVACION:

Conservar entre 2 y 8° C; en el envase original para protegerlo de la humedad. Una vez abierta la bandeja, el producto debe prepararse y utilizarse de inmediato. Para un solo uso.

Incompatibilidades

El acetato de leuporelina presente en la jeringa B sólo debe mezclarse con el disolvente en la jeringa A y no debe mezclarse con otros medicamentos.

Ref.: MT2352596/24 Reg. ISP. N° F-28066/24
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIGARD LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN
INYECTABLE DE DEPOSITO 45 mg, CON SOLVENTE
(LEUPRORELINA ACETATO)

Fabricante: TOLMAR Inc., 1201 Cornerstone Drive Windsor, CO 80550 USA

Importador: Tecnofarma S.A., Pedro de Valdivia 1215, Piso 6, Providencia, Santiago, Chile

Distribuidor: Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, Chile

Acondicionamiento extranjero: Adium Pharma S.A., Ruta 8 Km 17.500 Local 320 – Zona Franca Montevideo, Montevideo, Uruguay.

En uso de licencia de TOLMAR Inc., U.S.A.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fecha de última revisión: agosto 2024