

LupronDepot®

leuprolide acetate para suspensión depot

7.5 mg para administración de 1 mes

22.5 mg para administración de 3 meses

30 mg para administración de 4 meses

45 mg para administración de 6 meses

Solo con receta

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar LUPRON DEPOT de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa de LUPRON DEPOT.

LUPRON DEPOT (leuprolide acetate para suspensión depot)

Aprobación inicial en los EE. UU.: 1989

CAMBIOS DE IMPORTANCIA RECIENTES

Advertencias y precauciones, Convulsiones. (5.5) 7/2013
Advertencias y precauciones, efecto sobre el intervalo QT/QTc. (5.4) 6/2014

INDICACIONES Y USO

LUPRON DEPOT es un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (gonadotropin-releasing hormone, GnRH), indicado para:

- el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

LUPRON DEPOT debe administrarse bajo supervisión de un médico. Debido a las diferentes características de liberación, las concentraciones de dosificación no son aditivas y deben escogerse en función del cronograma de dosificación deseado. (2)

- LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes, administrado en forma de inyección intramuscular única cada 4 semanas. (2.1)
- LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses, administrado en forma de inyección intramuscular única cada 12 semanas. (2.2)
- LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses, administrado en forma de inyección intramuscular única cada 16 semanas. (2.3)
- LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses, administrado en forma de inyección intramuscular única cada 24 semanas. (2.4)

CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Inyecciones de 7.5 mg, 22.5 mg, 30 mg y 45 mg en un kit con jeringa precargada de doble cámara. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a GnRH, agonistas de GnRH o a cualquiera de los excipientes en LUPRON DEPOT. (4)
- Embarazo. (4, 8.1)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Aumento de los niveles de testosterona sérica (~ 50 % por encima de los valores iniciales) durante la primera semana de tratamiento; se deben monitorear los niveles de testosterona sérica y antígeno prostático específico (prostatic specific antigen, PSA). (5.1, 5.6)
 - Casos aislados de empeoramiento transitorio de los síntomas, o signos y síntomas adicionales de cáncer de próstata durante las primeras semanas de tratamiento. (5.1)
 - Una pequeña cantidad de pacientes puede experimentar un aumento temporal de dolor en los huesos que se puede tratar sintomáticamente. (5.1)
 - Se han informado casos aislados de uropatía obstructiva y compresión de la médula espinal con agonistas de GnRH, que pueden contribuir a desarrollar una parálisis con o sin complicaciones fatales. (5.1)
- Hiperglicemia y diabetes: Se ha informado hiperglicemia y un mayor riesgo de desarrollar diabetes en los hombres que reciben análogos de GnRH. Se deben monitorear los niveles de glucosa en sangre y tratar según la práctica clínica actual. (5.2)
- Enfermedades cardiovasculares: Se ha informado un aumento del riesgo de infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular en asociación con el uso de análogos de GnRH en los hombres. Se debe monitorear en caso de enfermedad cardiovascular y tratar según la práctica clínica actual. (5.3)
- Efecto sobre el intervalo QT/QTc La terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT. Deben considerarse los riesgos y beneficios. (5.4)
- Se han observado convulsiones en pacientes con o sin antecedentes de factores de predisposición. Trate las convulsiones según la práctica clínica actual. (5.5)

REACCIONES ADVERSAS

- LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes: Las reacciones adversas más comunes (>10 %) fueron dolor general, sofocos/sudores, trastornos gastrointestinales (GI), edema, trastorno respiratorio, trastorno urinario. (6.1)
- LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses: Las reacciones adversas más comunes (>10 %) fueron dolor general, reacción en el lugar de la inyección, sofocos/sudores, trastornos gastrointestinales (GI), trastornos de las articulaciones, atrofia testicular, trastornos urinarios. (6.2)
- LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses: Las reacciones adversas más comunes (>10 %) fueron astenia, síndrome gripal, dolor general, dolor de cabeza, reacción en el lugar de la inyección, sofocos/sudores, trastornos GI, edema, reacción cutánea, trastornos urinarios. (6.3)
- LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses: Las reacciones adversas más comunes (>10 %) fueron sofocos, dolor en el lugar de la inyección, infección de las vías respiratorias superiores y fatiga. (6.4)

En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron cambios del estado de ánimo, depresión, casos aislados de pensamientos suicidas e intento de suicidio, casos aislados de apoplejía hipofisaria e informes aislados de daño hepático grave inducido por fármacos. (6.5)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con AbbVie Inc. llamando al 1-800-633-9110 o con la Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088, o visite www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Pediatría: estas formulaciones de LUPRON DEPOT no están indicadas para su uso en niños. Consulte el prospecto de LUPRON DEPOT PED® para el uso de leuprolide acetate en el tratamiento de niños con pubertad precoz central.
- Geriatría: esta etiqueta refleja los ensayos clínicos de LUPRON DEPOT en el cáncer de próstata en donde la mayoría de los sujetos estudiados tenían 65 años de edad o más.

Consulte la sección 17 para obtener la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE.

Revisado: 06/2014

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes
- LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses
- LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses
- LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses
- Reconstitución y administración de la inyección de LUPRON DEPOT

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Exacerbación tumoral
- Hiperglicemia y diabetes
- Enfermedades cardiovasculares
- Efecto en el intervalo QT/QTc
- Convulsiones
- Análisis de laboratorio

6 REACCIONES ADVERSAS

- LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes
- LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses
- LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses
- LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses
- Posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Interacciones farmacológicas/con los análisis de laboratorio

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Madres lactantes
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico
- Hombres de potencial reproductivo

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes
- LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses
- LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses
- LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA LA PACIENTE

*No se indican las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes, 22.5 mg para administración de 3 meses, 30 mg para administración de 4 meses y 45 mg para administración de 6 meses (leuprolide acetate) están indicados para el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado.

LUPRON DEPOT es un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

LUPRON DEPOT debe administrarse bajo supervisión de un médico.

Tabla 1. Dosificación recomendada de LUPRON DEPOT

Dosificación	7.5 mg para administración de 1 mes	22.5 mg para administración de 3 meses	30 mg para administración de 4 meses	45 mg para administración de 6 meses
Dosis recomendada	1 inyección cada 4 semanas	1 inyección cada 12 semanas	1 inyección cada 16 semanas	1 inyección cada 24 semanas

2.1 LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes

La dosis recomendada de LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes es una inyección cada 4 semanas. No use simultáneamente una dosis fraccionada o una combinación de dosis de esta o de cualquier formulación depot debido a diferentes características de liberación.

Incorporadas dentro de una formulación depot, las microesferas liofilizadas deben reconstituirse y deben administrarse como una inyección intramuscular única cada 4 semanas.

Para un rendimiento óptimo de la jeringa precargada de doble cámara (Pre-filled dual chamber syringe, PDS), lea y siga las instrucciones de la sección 2.5.

2.2 LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses

La dosis recomendada de LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses es una inyección cada 12 semanas. No use simultáneamente una dosis fraccionada o una combinación de dosis de esta o de cualquier formulación depot debido a diferentes características de liberación.

Incorporadas dentro de una formulación depot, las microesferas liofilizadas deben reconstituirse y deben administrarse como una inyección intramuscular única cada 12 semanas.

Para un rendimiento óptimo de la jeringa precargada de doble cámara (PDS), lea y siga las instrucciones de la sección 2.5.

2.3 LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses

La dosis recomendada de LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses es una inyección cada 16 semanas. No use simultáneamente una dosis fraccionada o una combinación de dosis de esta o de cualquier formulación depot debido a diferentes características de liberación.

Incorporadas dentro de una formulación depot, las microesferas liofilizadas deben reconstituirse y deben administrarse como una inyección intramuscular única cada 16 semanas.

Para un rendimiento óptimo de la jeringa precargada de doble cámara (PDS), lea y siga las instrucciones de la sección 2.5.

2.4 LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses

La dosis recomendada de LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses es una inyección cada 24 semanas. No use simultáneamente una dosis fraccionada o una combinación de dosis de esta o de cualquier formulación depot debido a diferentes características de liberación.

Incorporadas dentro de una formulación depot, las microesferas liofilizadas deben reconstituirse y deben administrarse como una inyección intramuscular única cada 24 semanas.

Para un rendimiento óptimo de la jeringa precargada de doble cámara (PDS), lea y siga las instrucciones de la sección 2.5.

2.5 Reconstitución y administración de la inyección de LUPRON DEPOT

- Reconstituya y administre las microesferas liofilizadas como una inyección intramuscular única.
- Dado que LUPRON DEPOT no contiene conservantes, la suspensión debe inyectarse inmediatamente o desecharse si no se usa en el término de dos horas.

1. Inspeccione visualmente el polvo de LUPRON DEPOT. NO UTILICE la jeringa si se observan signos de aglutinación o apelmazamiento. Una capa delgada de polvo en la pared de la jeringa se considera normal antes de mezclar con el diluyente. El diluyente debe tener un aspecto transparente e incoloro.

2. Para preparar para la inyección, enrosque el émbolo blanco en el tapón del extremo hasta que el tapón comience a girar (consulte la Figura 1 y la Figura 2).

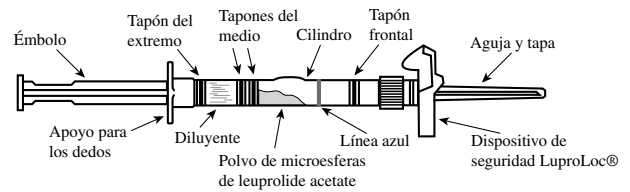


Figura 1

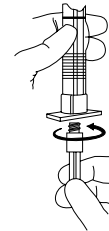


Figura 2

3. Sostenga la jeringa en posición VERTICAL. Libere el diluyente EMPUJANDO LENTAMENTE (de 6 a 8 segundos) el émbolo hasta que el primer tapón del medio llegue a la línea azul en la mitad del cilindro (consulte la Figura 3).

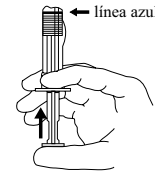


Figura 3

4. Mantenga la jeringa en posición VERTICAL. Mezcle las microesferas (polvo) completamente agitando con cuidado la jeringa hasta que el polvo forme una suspensión uniforme. La suspensión tendrá un aspecto lechoso. Si el polvo se adhiere al tapón o se observa apelmazamiento/aglutinación, golpee suavemente la jeringa con el dedo para dispersar. NO UTILICE si alguna parte del polvo no se ha mezclado con la suspensión (consulte la Figura 4).

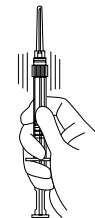


Figura 4

5. Mantenga la jeringa en posición VERTICAL. Con la mano contraria tire de la tapa de la aguja hacia arriba sin girar.

6. Mantenga la jeringa en posición VERTICAL. Empuje el émbolo para expulsar el aire de la jeringa. La jeringa está ahora lista para la inyección.

7. Después de limpiar el lugar de la inyección con una gasa con alcohol, administre la inyección intramuscular introduciendo la aguja en un ángulo de 90 grados en el área del glúteo, el muslo anterior o el deltoides; deben alternarse los lugares de la inyección (consulte la Figura 5).

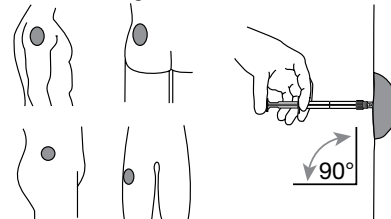


Figura 5

NOTA: Si se penetra por accidente un vaso sanguíneo, la sangre aspirada será visible justo debajo de la conexión luer lock (consulte la Figura 6) y podrá verse a través del dispositivo de seguridad transparente LuproLoc®. Si hay sangre presente, retire la aguja de inmediato. No inyecte el medicamento.

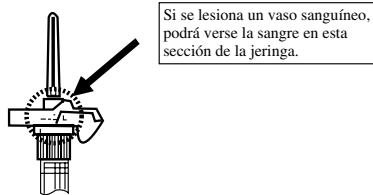


Figura 6

8. Inyecte el contenido completo de la jeringa en forma intramuscular.
9. Retire la aguja. Una vez retirada la jeringa, active de inmediato el dispositivo de seguridad LuproLoc® empujando la flecha en la traba hacia arriba en dirección a la punta de la aguja con el pulgar o un dedo, como se muestra en la ilustración, hasta que la tapa de la aguja del dispositivo de seguridad sobre la aguja esté completamente extendida y se escuche o se sienta un CHASQUIDO (consulte la Figura 7).

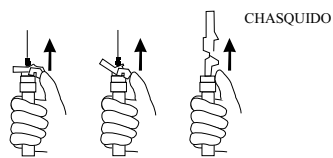


Figura 7

10. Deseche la jeringa de acuerdo con los procedimientos/las normativas locales.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes, 22.5 mg para administración de 3 meses, 30 mg para administración de 4 meses y 45 mg para administración de 6 meses se presentan cada uno en forma de kit con jeringa precargada de doble cámara.

4 CONTRAINDICACIONES

LUPRON DEPOT está contraindicado en:

- **Hipersensibilidad**
LUPRON DEPOT está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a los agonistas de GnRH o a cualquiera de los excipientes en LUPRON DEPOT. En la bibliografía médica se han informado reacciones anafilácticas a agonistas de GnRH.
- **Embarazo**
LUPRON DEPOT puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Los cambios hormonales esperados que se producen con el tratamiento con LUPRON DEPOT aumentan el riesgo de pérdida del embarazo y daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. LUPRON DEPOT está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas. Si este fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras esté usando este fármaco, se deberá informar a la paciente acerca del posible riesgo para el feto [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Exacerbación tumoral

Inicialmente, LUPRON DEPOT, al igual que otros agonistas de GnRH, produce aumentos en los niveles de testosterona en suero hasta 50 % aproximadamente por encima de los valores iniciales durante las primeras semanas de tratamiento. Se han observado casos aislados de uropatía obstructiva y compresión de la médula espinal, lo cual puede contribuir a desarrollar una parálisis con o sin complicaciones fatales. Se puede desarrollar un empeoramiento transitorio de los síntomas. Una pequeña cantidad de pacientes puede experimentar un aumento temporal de dolor en los huesos que se puede manejar sintomáticamente.

Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción de las vías urinarias deben vigilarse estrictamente durante las primeras semanas de terapia.

5.2 Hiperglicemia y diabetes

Se ha informado hiperglicemia y un mayor riesgo de desarrollar diabetes en los hombres que reciben agonistas de GnRH. La hiperglicemia puede representar el desarrollo de diabetes mellitus o el empeoramiento del control glicémico en pacientes con diabetes. Monitoree periódicamente la glucosa en sangre y/o la hemoglobina glucosilada (HbA1c) en los pacientes que reciben un agonista de GnRH y trate según la práctica actual de tratamiento de la hiperglicemia o de la diabetes.

5.3 Enfermedades cardiovasculares

Se ha informado un mayor riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular asociado al uso de agonistas de GnRH en los hombres. El riesgo parece bajo según los cocientes de probabilidades informados, y se debe evaluar cuidadosamente junto con los factores de riesgo cardiovascular al determinar un tratamiento para pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes que reciben un agonista de GnRH deben ser monitoreados para examinar si hay síntomas y signos que sugieran un desarrollo de enfermedad cardiovascular y deben tratarse según la práctica clínica actual.

5.4 Efecto en el intervalo QT/QTc

La terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT/QTc. Los proveedores deben considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógenos sobrepasa los posibles riesgos en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, anomalías frecuentes de electrolitos y en pacientes que toman fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT. Se deben corregir las anomalías de electrolitos. Considere el monitoreo periódico de electrocardiogramas y electrolitos.

5.5 Convulsiones

Se han observado informes de convulsiones posteriores a la comercialización en pacientes que recibían terapia con leuprolide acetate. Entre ellos se incluyeron pacientes con antecedentes de ataques convulsivos, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, tumores o alteraciones del sistema nervioso central y en pacientes que recibían medicamentos concomitantes que se han asociado con convulsiones, como bupropión e ISRS. También se han informado convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente. Los pacientes tratados con un agonista de GnRH que experimentan convulsiones deben ser tratados según la práctica clínica actual.

5.6 Análisis de laboratorio

Monitoree los niveles séricos de testosterona después de la inyección de LUPRON DEPOT 7.5 mg para administración de 1 mes, 22.5 mg para administración de 3 meses, 30 mg para administración de 4 meses o 45 mg para administración de 6 meses. En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona se incrementaron por encima de los valores iniciales y posteriormente disminuyeron a los niveles de castración (< 50 ng/dl) en cuatro semanas. [consulte *Estudios clínicos* (14) y *Reacciones adversas* (6)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, no es posible comparar directamente las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco con las tasas en ensayos clínicos de otro fármaco, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

6.1 LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes

En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona se incrementaron por encima de los valores iniciales durante la primera semana, que posteriormente disminuyeron a los niveles iniciales o menos al final de la segunda semana de tratamiento.

Las posibles exacerbaciones de los signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento son una preocupación en los pacientes con metástasis vertebrales y/u obstrucción urinaria o hematuria que, si se agrava, puede conducir a problemas neurológicos tales como debilidad y/o parestesia temporal de los miembros inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)].

En un ensayo clínico de LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes, se informaron las siguientes reacciones adversas en el 5 % o más de los pacientes durante el período de tratamiento inicial de 24 semanas.

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en ≥ 5% de pacientes

LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes (N = 56)		
	N	(%)
Cuerpo completo		
Dolor general	13	(23.2)
Infeción	3	(5.4)
Sistema cardiovascular		
Sofocos/sudores*	32	(57.1)
Sistema digestivo		
Trastornos GI	8	(14.3)
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Edema	8	(14.3)
Sistema nervioso		
Disminución de la libido*	3	(5.4)
Sistema respiratorio		
Trastorno respiratorio	6	(10.7)
Sistema urogenital		
Trastorno urinario	7	(12.5)
Impotencia*	3	(5.4)
Atrofia testicular*	3	(5.4)

* Debido al efecto fisiológico esperado de la disminución de los niveles de testosterona.

En estos mismos estudios, se informaron las siguientes reacciones adversas en menos del 5 % de los pacientes tratados con LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes.

Cuerpo completo: astenia, celulitis, fiebre, dolor de cabeza, reacción en el lugar de inyección, neoplasia

Sistema cardiovascular: angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva

Sistema digestivo: anorexia, disfagia, eructos, úlcera péptica

Sistema linfático y sanguíneo: equimosis

Sistema musculoesquelético: mialgia

Sistema nervioso: agitación, insomnio/trastornos del sueño, trastornos neuromusculares

Sistema respiratorio: enfisema, hemoptisis, edema pulmonar, aumento del esputo

Piel y apéndices cutáneos: alteración capilar, reacción cutánea

Sistema urogenital: balanitis, agrandamiento de mamas, infección de las vías urinarias

Anomalías de laboratorio

Se observaron anomalías de ciertos parámetros, pero su relación con el tratamiento con el fármaco es difícil de evaluar en esta población. Se registró lo siguiente en $\geq 5\%$ de pacientes en la visita final: disminución de la albúmina, disminución de la hemoglobina/hematocrito, disminución de la fosfatasa ácida prostática, disminución de las proteínas totales, disminución de la gravedad específica de la orina, hiperglicemia, hiperuricemia, aumento de nitrógeno ureico en sangre (blood urea nitrogen, BUN), aumento de la creatinina, aumento en las pruebas de función hepática (AST, LDH), aumento de fósforo, aumento de plaquetas, aumento de la fosfatasa ácida prostática, aumento del colesterol total, aumento de la gravedad específica de la orina, leucopenia.

6.2 LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses

En dos ensayos clínicos de LUPRON DEPOT de 22.5 mg, para administración de 3 meses, se informó que las siguientes reacciones adversas posible o probablemente estaban relacionadas con el fármaco, según la atribución del médico tratante, en 5% o más de los pacientes que recibían el fármaco. **A menudo, la causalidad es difícil de evaluar en pacientes con cáncer de próstata metastásico.** Se excluyen las reacciones que no se consideran relacionadas con el fármaco.

Tabla 3. Reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de pacientes

LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses		
Reacción/sistema corporal	N = 94	(%)
Cuerpo completo		
Astenia	7	(7.4)
Dolor general	25	(26.6)
Dolor de cabeza	6	(6.4)
Reacción en el lugar de la inyección	13	(13.8)
Sistema cardiovascular		
Sofocos/sudores	55	(58.5)
Sistema digestivo		
Trastornos GI	15	(16.0)
Sistema musculoesquelético		
Trastornos de las articulaciones	11	(11.7)
Sistema nervioso central/periférico		
Mareos/vértigo	6	(6.4)
Insomnio/trastornos del sueño	8	(8.5)
Trastornos neuromusculares	9	(9.6)
Sistema respiratorio		
Trastornos respiratorios	6	(6.4)
Piel y apéndices cutáneos		
Reacción cutánea	8	(8.5)
Sistema urogenital		
Atrofia testicular	19	(20.2)
Trastornos urinarios	14	(14.9)

En estos mismos estudios, se informaron las siguientes reacciones adversas en menos del 5% de los pacientes tratados con LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses.

Cuerpo completo: distensión abdominal, fiebre

Sistema cardiovascular: arritmia, bradicardia, insuficiencia cardíaca, hipertensión, hipotensión, venas varicosas

Sistema digestivo: anorexia, úlcera duodenal, aumento del apetito, sed/boca seca

Sistema linfático y sanguíneo: anemia, linfedema

Trastornos metabólicos y nutricionales: deshidratación, edema

Sistema nervioso central/periférico: ansiedad, delirios, depresión, hipoestesia, disminución de la libido*, nerviosismo, parestesia

Sistema respiratorio: epistaxis, faringitis, derrame pleural, pulmonía

Sentidos especiales: visión anormal, ambliopía, ojos secos, tinnitus

Sistema urogenital: ginecomastia, impotencia*, trastornos del pene, trastornos de los testículos.

* Efecto fisiológico de la disminución de la testosterona.

Anomalías de laboratorio

Se observaron anomalías de ciertos parámetros, pero son difíciles de evaluar en esta población. Se registró lo siguiente en $\geq 5\%$ de pacientes: aumento de BUN, hiperglicemia, hiperlipidemia (colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos), hiperfosfatemia, anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento del tiempo de protrombina (prothrombin time, PT), aumento del tiempo de tromboplastina parcial (partial thromboplastin time, PTT). Se informaron las siguientes anomalías de laboratorio adicionales: disminución de plaquetas, disminución de potasio y aumento del glóbulos blancos.

6.3 LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses

Se utilizó la formulación de 4 meses de LUPRON DEPOT de 30 mg en ensayos clínicos que estudiaron el fármaco en 49 pacientes sin orquiectomizar con cáncer de próstata durante 32 semanas o más y en 24 pacientes orquiectomizados con cáncer de próstata durante 20 semanas.

En los ensayos clínicos descritos anteriormente, se informaron las siguientes reacciones adversas en $\geq 5\%$ de los pacientes durante el período de tratamiento.

Tabla 4. Reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de pacientes

LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses				
Eventos/sistema corporal	Sin orquiectomizar		Orquiectomizados	
	Estudio 013		Estudio 012	
	N = 49	(%)	N = 24	(%)
Cuerpo completo				
Astenia	6	(12.2)	1	(4.2)
Síndrome gripal	6	(12.2)	0	(0.0)
Dolor general	16	(32.7)	1	(4.2)
Dolor de cabeza	5	(10.2)	1	(4.2)
Reacción en el lugar de la inyección	4	(8.2)	9	(37.5)
Sistema cardiovascular				
Sofocos/sudores	23	(46.9)	2	(8.3)
Sistema digestivo				
Trastornos GI	5	(10.2)	3	(12.5)
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Deshidratación	4	(8.2)	0	(0.0)
Edema	4	(8.2)	5	(20.8)
Sistema musculoesquelético				
Trastornos de las articulaciones	8	(16.3)	1	(4.2)
Mialgia	4	(8.2)	0	(0.0)
Sistema nervioso				
Mareos/vértigo	3	(6.1)	2	(8.3)
Trastornos neuromusculares	3	(6.1)	1	(4.2)
Parestesia	4	(8.2)	1	(4.2)
Sistema respiratorio				
Trastorno respiratorio	4	(8.2)	1	(4.2)
Piel y apéndices cutáneos				
Reacción cutánea	6	(12.2)	0	(0.0)
Sistema urogenital				
Trastornos urinarios	5	(10.2)	4	(16.7)

En estos mismos estudios, se informaron las siguientes reacciones adversas en menos del 5% de los pacientes tratados con LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses.

Cuerpo completo: absceso, lesión accidental, reacción alérgica, quiste, fiebre, edema generalizado, hernia, dolor de cuello, neoplasia

Sistema cardiovascular: fibrilación auricular, tromboflebitis profunda, hipertensión

Sistema digestivo: anorexia, eructos, hemorragia gastrointestinal, gingivitis, hemorragia de encías, hepatomegalia, aumento del apetito, obstrucción intestinal, absceso periodontal

Sistema linfático y sanguíneo: linfaadenopatía

Trastornos metabólicos y nutricionales: cicatrización anormal, hipoxia, pérdida de peso

Sistema musculoesquelético: calambres en las piernas, fractura patológica, ptosis

Sistema nervioso: pensamientos anormales, amnesia, confusión, convulsión, demencia, depresión, insomnio/trastornos del sueño, disminución de la libido*, neuropatía, parálisis

Sistema respiratorio: asma, bronquitis, hipo, trastorno pulmonar, sinusitis, alteración de la voz

Piel y apéndices cutáneos: herpes zóster, melanosis

Sistema urogenital: carcinoma de la vejiga, epididimitis, impotencia*, trastorno de la próstata, atrofia testicular*, incontinencia urinaria, infección de las vías urinarias.

* Efecto fisiológico de la disminución de la testosterona.

Anomalías de laboratorio

Se observaron anomalías de ciertos parámetros, pero su relación con el tratamiento con el fármaco es difícil de evaluar en esta población. Se registró lo siguiente en $\geq 5\%$ de pacientes: disminución del bicarbonato, disminución de los niveles de hemoglobina/hematocritos/RBC, hiperlipidemia (colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos), disminución del colesterol HDL, eosinofilia, aumento de la glucosa, aumento en las pruebas de la función hepática (ALT, AST, GGTP, LDH), aumento de fósforo. Se informaron las siguientes anomalías adicionales de laboratorio: aumento de BUN y PT, leucopenia, trombocitopenia, uricoaciduria.

6.4 LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico abierto, con LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses en 151 pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes fueron tratados durante 48 semanas, con 139/151 pacientes que recibieron dos inyecciones con 24 semanas de separación.

En el ensayo clínico descrito anteriormente, se informaron los siguientes eventos adversos en $\geq 5\%$ de los pacientes durante el período de tratamiento. La Tabla 5 incluye todos los eventos adversos informados en $\geq 5\%$ de los pacientes, así como las incidencias de estos eventos adversos que el médico tratante consideró como definitiva o posiblemente relacionadas con LUPRON.

Tabla 5. Eventos adversos en $\geq 5\%$ de los pacientes

LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses				
Evento adverso	Tratamiento emergente		Relacionado con el tratamiento	
	N = 151	(%)	N = 151	(%)
Sofocos/rubor	89	58.9	88	58.3
Dolor/molestia en el lugar de la inyección	29	19.2	16	10.6
Infección de las vías respiratorias superiores/enfermedad similar a la gripe ¹	32	21.2	0	0
Fatiga/letargo	20	13.2	18	11.9
Estreñimiento	15	9.9	5	3.3
Artralgia	14	9.3	2	1.3
Insomnio/trastorno del sueño	13	8.6	5	3.3
Dolor de cabeza/dolor de cabeza sinusal	12	7.9	3	2.0
Dolor musculoesquelético/mialgia	12	7.9	3	2.0
Segunda neoplasia primaria ²	11	7.3	0	0
Tos	10	6.6	2	1.3
Hematuria/cistitis hemorrágica	10	6.6	0	0
Hipertensión/aumento de la presión arterial (Blood Pressure, BP)	10	6.6	3	2.0
Erupción cutánea	9	6.0	3	2.0
Disuria	9	6.0	1	0.7
Infección de las vías urinarias/cistitis	9	6.0	0	0
Anemia/disminución de la hemoglobina	10	6.6	2	1.3
Dolor de espalda	8	5.3	0	0
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	8	5.3	0	0
Mareos	8	5.3	3	2.0
Disnea/disnea de esfuerzo	8	5.3	2	1.3
Nicturia	8	5.3	2	1.3
Edema periférico/edema con fóvea	8	5.3	2	1.3
Enfermedad de la arteria coronaria/angina de pecho	8	5.3	1	0.7

¹Incluye gripe, congestión nasal, nasofaringitis, rinorrea, infección de las vías respiratorias superiores e infección viral de las vías respiratorias superiores

²Incluye el carcinoma de células basales, el carcinoma de células transicionales de vejiga, neoplasia pulmonar, melanoma maligno, linfoma no Hodgkin y carcinoma de células escamosas

Los siguientes eventos adversos dieron lugar a la interrupción: fatiga, sofocos, segunda neoplasia primaria, astenia, enfermedad de la arteria coronaria, estreñimiento, hiperpotasemia y trastornos del sueño. Los eventos adversos graves en $\geq 2\%$ de los pacientes, independientemente de la causalidad, incluyeron la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad de la arteria coronaria/angina de pecho, el accidente cerebrovascular/ataque isquémico transitorio, la neumonía y la segunda neoplasia primaria.

Anomalías de laboratorio

Al inicio, 13.9 % de los pacientes presentó una disminución de los niveles de hemoglobina de grado 1 o 2 según la versión 4.0 de los Criterios de terminología común para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCv4.0). Durante el estudio, 42.4 % de los sujetos presentaron una disminución de los niveles de hemoglobina de grado 1 (de 10 a <12.5 g/dl), 2.0 % presentó una disminución de los niveles de hemoglobina de grado 2 (de 8 a <10 g/dl) y 1.3 % de los sujetos presentó una disminución de los niveles de hemoglobina de grado 3 o 4 (<8 g/dl). Asimismo, el 28.5 % de los pacientes presentó un aumento de colesterol de grado 1 o 2 al inicio, mientras que el 55.0 % presentó un aumento de colesterol de grado 1 (de >199 a 300 mg/dl), el 3.3 % presentó un aumento de grado 2 (de >300 a 400 mg/dl) y el 0.7 % de los sujetos presentó un aumento de colesterol de grado 3 (de >400 mg/dl) durante el estudio.

6.5 Posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de LUPRON DEPOT posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones fueron informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de modo confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, que incluye otras formas de dosificación y otras poblaciones de pacientes, se informaron las reacciones adversas que se indican a continuación.

Al igual que otros fármacos de esta clase, se han informado cambios del estado de ánimo, que incluyen depresión. Se han informado casos aislados de pensamientos suicidas e intento de suicidio. Muchos de estos pacientes, pero no todos, tenían antecedentes de depresión u otra enfermedad psiquiátrica. Se debe informar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollo o empeoramiento de la depresión durante el tratamiento con LUPRON.

Se han informado casos aislados de síntomas que coinciden con un proceso anafiláctico o asmático (tasa de incidencia de aproximadamente 0.002 %). También se han informado erupción cutánea, urticaria y reacciones de fotosensibilidad.

Cambios en la densidad ósea: en la bibliografía médica, se ha informado una disminución de la densidad ósea en los hombres que se han sometido a una orquiectomía o que han sido tratados con un análogo agonista de GnRH. En un ensayo clínico, 25 hombres con cáncer de próstata, 12 de los cuales habían sido tratados anteriormente con leuprolide acetate durante al menos seis meses, se sometieron a estudios de densidad ósea como resultado de dolor. El grupo tratado con leuprolide tuvo puntajes de densidad ósea menores que el grupo de control no tratado. Se puede anticipar que períodos prolongados de castración médica en los hombres tendrán efectos sobre la densidad ósea.

Apoplejía hipofisaria: durante la vigilancia posterior a la comercialización, se informaron casos aislados de apoplejía hipofisaria (un síndrome clínico secundario a un 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 ocurrió dentro de las 2 semanas de la primera dosis y algunos casos en el lapso de la primera hora. En estos casos, la apoplejía hipofisaria se ha presentado como dolor de cabeza repentino, vómitos, cambios visuales, oftalmoplejía, alteración del estado mental y, a veces, colapso cardiovascular. Se ha requerido atención médica inmediata.

Se han informado reacciones localizadas que incluyen induración y absceso en el sitio de la inyección.

Se han informado síntomas que coinciden con la fibromialgia (p. ej.: dolor de las articulaciones y muscular, dolores de cabeza, trastornos del sueño, problemas gastrointestinales y falta de aliento), tanto de forma individual como colectiva.

Sistema cardiovascular: hipotensión, infarto de miocardio, embolia pulmonar

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: enfermedad pulmonar intersticial

Trastorno hepatobiliar: lesión hepática grave inducida por fármacos

Sistema linfático y sanguíneo: disminución de glóbulos blancos

Sistema nervioso central/periférico: convulsión, neuropatía periférica, fractura de la columna vertebral/parálisis

Sistema endocrino: diabetes

Sistema musculoesquelético: síntomas similares a la tenosinovitis

Sistema urogenital: dolor de próstata

Consulte otros prospectos de la inyección de LUPRON y de LUPRON DEPOT para conocer otras reacciones informadas en poblaciones de mujeres y pediátricas.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas basados en la farmacocinética con LUPRON DEPOT.

7.1 Interacciones farmacológicas/con los análisis de laboratorio

La administración de LUPRON DEPOT en dosis terapéuticas provoca la supresión del sistema hipofisario y gonadal. En general, la función normal se restablece dentro de un plazo de tres meses después de interrumpir el tratamiento. Debido a la supresión del sistema hipofisario y gonadal con LUPRON DEPOT, las pruebas diagnósticas de la función gonadotrófica hipofisaria y gonadal realizadas durante el tratamiento y hasta tres meses después de la interrupción de LUPRON DEPOT pueden verse afectadas.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría de embarazo X [consulte *Contraindicaciones (4)*].

Resumen de riesgo

LUPRON DEPOT puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. La formulación mensual de leuprolide acetate causó la toxicidad embriofetal en animales en dosis inferiores a la dosis humana en función del área de superficie corporal usando una dosis diaria estimada. Los cambios hormonales esperados que se producen con el tratamiento con LUPRON DEPOT aumentan el riesgo de pérdida del embarazo y daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. LUPRON DEPOT está contraindicado en mujeres que están embarazadas mientras reciben el fármaco. Si este fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está usando este fármaco, se deberá informar a la paciente acerca del posible riesgo para el feto y el posible riesgo de pérdida del embarazo.

Datos en animales

Se observaron anomalías fetales importantes en conejos después de una administración única de la formulación mensual de leuprolide acetate el Día 6 del embarazo con dosis de 0.00024, 0.0024 y 0.024 mg/kg (aproximadamente entre 1/1600 y 1/16 la dosis usada en seres humanos en función del área de superficie corporal empleando una dosis diaria estimada en los animales y los seres humanos). Dado que se utilizó una formulación depot en el estudio, se esperaba una exposición sostenida a leuprolide durante todo el período de la organogénesis

y hasta el final de la gestación. Estudios similares en ratas no demostraron un aumento de las malformaciones fetales; sin embargo, hubo un aumento de la mortalidad fetal y una disminución de los pesos fetales con las dos dosis más altas de la formulación mensual de leuprolide acetate en conejos y con la dosis más alta (0.024 mg/kg) en ratas.

8.3 Madres lactantes

LUPRON DEPOT no está indicado en madres lactantes [consulte *Indicaciones y Uso (1)*]. Se desconoce si el leuprolide es excretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana y debido a que es posible que se presenten reacciones adversas graves en los lactantes como consecuencia del uso de LUPRON DEPOT, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir la administración del fármaco en función de la importancia del fármaco para la madre.

8.4 Uso pediátrico

Ver el etiquetado de LUPRON DEPOT-PED® (leuprolide acetate para suspensión depot) para obtener información de seguridad y eficacia en niños con pubertad precoz central.

8.5 Uso geriátrico

En los ensayos clínicos de LUPRON DEPOT en el cáncer de próstata, 80 % de los sujetos estudiados tenían 65 años de edad o más. Por lo tanto, el etiquetado refleja la eficacia y la seguridad de LUPRON DEPOT en esta población.

8.6 Hombres de potencial reproductivo

Infertilidad

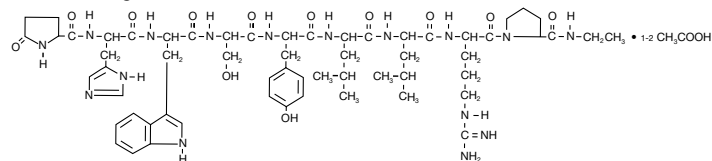
En base a los estudios en animales y en su mecanismo de acción, LUPRON DEPOT puede reducir la fertilidad. No existen datos en seres humanos acerca de la fertilidad masculina después del tratamiento con leuprolide acetate. En estudios en animales, la administración de leuprolide acetate a ratas como formulación depot mensual causó atrofia de los órganos reproductivos y supresión de la función reproductiva. Estos cambios fueron reversibles una vez que cesó el tratamiento [consulte *Toxicología no clínica (13.1)*].

10 SOBREDOSIS

No existe experiencia con sobredosis en ensayos clínicos. En ratas, una dosis única subcutánea de 100 mg/kg (aproximadamente 4,000 veces la dosis diaria estimada en seres humanos en función del área de superficie corporal) produjo disnea, una disminución de la actividad y picazón excesiva. En los primeros ensayos clínicos con leuprolide acetate subcutáneo diario, las dosis de hasta 20 mg/día por un máximo de dos años no causaron efectos adversos distintos de los observados con la dosis de 1 mg/día.

11 DESCRIPCIÓN

Leuprolide acetate es un análogo nonapéptido sintético de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) presente de manera natural. El análogo posee mayor potencia que la hormona natural. El nombre químico es 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-prolinamide acetate (sal) con la siguiente fórmula estructural:



LUPRON DEPOT 7.5 mg para administración de 1 mes está disponible en una jeringa de doble cámara precargada que contiene microesferas liofilizadas estériles que, al mezclarlas con el diluyente, se convierten en suspensión, para administrarse en forma de inyección intramuscular mensual.

La cámara frontal de la jeringa de doble cámara precargada de LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes contiene leuprolide acetate (7.5 mg), gelatina purificada (1.3 mg), copolímero de ácidos DL-láctico y glicólico (66.2 mg) y D-manitol (13.2 mg). La segunda cámara del diluyente contiene carboximetilcelulosa sódica (5 mg), D-manitol (50 mg), polisorbato 80 (1 mg), agua para inyección, USP y ácido acético glacial, USP para controlar el pH.

LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses está disponible en una jeringa de doble cámara precargada que contiene microesferas liofilizadas estériles que, cuando se mezclan con diluyente, se convierten en suspensión, para administrarse en forma de inyección intramuscular **UNA VEZ CADA 12 SEMANAS**.

La cámara frontal de LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses en jeringa de doble cámara precargada contiene leuprolide acetate (22.5 mg), ácido poliláctico (198.6 mg) y D-manitol (38.9 mg). La segunda cámara del diluyente contiene carboximetilcelulosa sódica (7.5 mg), D-manitol (75.0 mg), polisorbato 80 (1.5 mg), agua para inyección, USP y ácido acético glacial, USP para controlar el pH.

LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses está disponible en una jeringa de doble cámara precargada que contiene microesferas liofilizadas estériles que, cuando se mezclan con diluyente, se convierten en suspensión, para administrarse en forma de inyección intramuscular **UNA VEZ CADA 16 SEMANAS**.

La cámara frontal de la jeringa de doble cámara precargada de LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses contiene leuprolide acetate (30 mg), ácido poliláctico (264.8 mg) y D-manitol (51.9 mg). La segunda cámara del diluyente contiene carboximetilcelulosa sódica (7.5 mg), D-manitol (75.0 mg), polisorbato 80 (1.5 mg), agua para inyección, USP y ácido acético glacial, USP para controlar el pH.

LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses está disponible en una jeringa de doble cámara precargada con microesferas liofilizadas estériles que,

cuando se mezclan con diluyente, se convierten en suspensión, para administrarse en forma de inyección intramuscular **UNA VEZ CADA 24 SEMANAS**.

La cámara frontal de la jeringa de doble cámara precargada de LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses contiene leuprolide acetate (45 mg), ácido poliláctico (169.9 mg), D-manitol (39.7 mg) y ácido esteárico (10.1 mg). La segunda cámara del diluyente contiene carboximetilcelulosa sódica (7.5 mg), D-manitol (75.0 mg), polisorbato 80 (1.5 mg), agua para inyección, USP y ácido acético glacial, USP para controlar el pH.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Leuprolide acetate, un agonista de GnRH, actúa como inhibidor de la secreción de gonadotropinas. Los estudios en animales indican que después de una estimulación inicial, la administración continua de leuprolide acetate provoca la supresión de la esteroidogénesis ovárica y testicular. Este efecto fue reversible al discontinuarse la terapia con el fármaco.

La administración de leuprolide acetate ha producido la inhibición del crecimiento de ciertos tumores hormonodependientes (tumores de la próstata en ratas macho Noble and Dunning y tumores mamarios inducidos por DMBA en ratas hembra), así como la atrofia de los órganos reproductores.

12.2 Farmacodinámica

En los seres humanos, la administración de leuprolide acetate produce un aumento inicial de los niveles circulantes de la hormona luteinizante (luteinizing hormone, LH) y la hormona folículo estimulante (follicle stimulating hormone, FSH), lo que provoca un aumento transitorio de las concentraciones de esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en hombres, y estrona y estradiol en las mujeres premenopáusicas). Sin embargo, la administración continua de leuprolide acetate provoca la disminución de las concentraciones de LH y FSH. En los hombres, la testosterona se reduce a los niveles de castración. En las mujeres premenopáusicas, los estrógenos se reducen a las concentraciones posmenopáusicas. Estas disminuciones se producen dentro de dos a cuatro semanas después del inicio del tratamiento, y las concentraciones de castración de testosterona en los pacientes con cáncer de próstata se han demostrado durante más de cinco años.

Leuprolide acetate no es activo cuando se administra por vía oral.

12.3 Farmacocinética

Absorción

LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes

Después de una inyección única de LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes a pacientes, la concentración plasmática media fue de casi 20 ng/ml a las 4 horas y de 0.36 ng/ml a las 4 semanas. Sin embargo, el ensayo que se utilizó en el estudio no pudo distinguir el leuprolide intacto ni un metabolito inactivo principal.

LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses

Después de una inyección única de LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses a pacientes, la concentración plasmática máxima media fue de 48.9 ng/ml a las 4 horas y luego disminuyó a 0.67 ng/ml a las 12 semanas. Leuprolide pareció liberarse a una tasa constante después de la aparición de niveles de estado estable durante la tercera semana después de la dosificación, lo que proporcionó concentraciones plasmáticas estables en todo el intervalo de dosificación de 12 semanas. Sin embargo, el ensayo que se utilizó en el estudio no pudo distinguir el leuprolide intacto ni un metabolito inactivo principal. La liberación inicial, seguida de la rápida disminución a un nivel de estado estable, fue similar al patrón de liberación visto con la formulación mensual.

LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses

Después de aplicar una inyección única de LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses a dieciséis pacientes con cáncer de próstata orquiectomizados, se observó la concentración plasmática media de leuprolide de 59.3 ng/ml a las 4 horas y, a las 16 semanas, la concentración media disminuyó a 0.30 ng/ml. La concentración plasmática media desde las semanas 3.5 hasta la 16 fue de 0.44 ± 0.20 ng/ml (rango: 0.20-1.06). Leuprolide pareció liberarse a una tasa constante después de la aparición de niveles de estado estable durante la cuarta semana después de la dosificación, lo que proporcionó concentraciones plasmáticas estables en todo el intervalo de dosificación de 16 semanas. Sin embargo, el ensayo que se utilizó en el estudio no pudo distinguir el leuprolide intacto ni un metabolito inactivo principal. La liberación inicial, seguida de la rápida disminución a un nivel de estado estable, fue similar al patrón de liberación visto con otras formulaciones depot.

LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses

Después de una inyección única de LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses en 26 pacientes con cáncer de próstata, se observó la concentración plasmática media máxima de 6.7 ng/ml a las 2 horas y, a las 24 semanas, la concentración media disminuyó a 0.07 ng/ml. Leuprolide pareció liberarse en forma continua después de la aparición de niveles de estado estable durante la tercera semana después de la dosificación, lo que proporcionó concentraciones plasmáticas estables en todo el intervalo de dosificación de 24 semanas. La liberación inicial, seguida de la rápida disminución a un nivel de estado estable, fue similar al patrón de liberación visto con otras formulaciones depot. En este estudio, los perfiles de concentración plasmática media de tiempo fueron similares después de la primera y la segunda dosis.

Distribución

El volumen de distribución medio en estado estable de leuprolide después de la administración en bolo intravenoso a voluntarios sanos de sexo masculino fue de 27 l. La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas humanas varió del 43 % al 49 %.

Eliminación

En voluntarios sanos de sexo masculino, el aclaramiento sistémico medio de un bolo de leuprolide administrado por vía intravenosa fue de 7.6 l/h, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 3 horas, en función de un modelo bicompartimental.

Después de la administración de LUPRON DEPOT de 3.75 mg a 3 pacientes, se recuperó menos del 5 % de la dosis como metabolito original y M-I en la orina.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de dos años en ratas y ratones. En ratas, se observó un aumento relacionado con la dosis de hiperplasia benigna de la hipófisis y adenomas hipofisarios benignos a los 24 meses cuando el fármaco se administró por vía subcutánea en dosis diarias (de 0.6 a 4 mg/kg). Hubo un aumento significativo, pero no relacionado con la dosis, de adenomas de células de los islotes pancreáticos en las hembras y adenomas de células intersticiales testiculares en machos (mayor incidencia en el grupo de dosis baja). En ratones, no se observaron anomalías hipofisarias ni tumores inducidos por leuprolide acetate en una dosis de hasta 60 mg/kg durante dos años. Se ha tratado a pacientes con leuprolide acetate por un máximo de tres años con dosis de hasta 10 mg/día y por dos años con dosis de hasta 20 mg/día, sin anomalías hipofisarias demostrables.

Se realizaron estudios de genotoxicidad con leuprolide acetate usando sistemas bacterianos y mamíferos. Estos estudios no mostraron ninguna evidencia de efectos mutagénicos o aberraciones cromosómicas.

Leuprolide puede reducir la fertilidad masculina y femenina. La administración de leuprolide acetate a ratas macho y hembra a dosis de 0.024, 0.24 y 2.4 mg/kg en la formulación depot mensual por hasta 3 meses (aproximadamente tan bajo como 1/30 de la dosis en seres humanos en función del área de superficie corporal usando una dosis diaria estimada en animales y seres humanos) produjo atrofia de los órganos reproductores y la supresión de la función reproductora. Estos cambios fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes

En un estudio clínico multicéntrico abierto y no comparativo de LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes, se inscribieron 56 pacientes con adenocarcinoma de próstata estadio D₂ y sin tratamiento sistémico previo. Los objetivos fueron determinar si una formulación depot de 7.5 mg de leuprolide inyectado una vez cada 4 semanas reduciría y mantendría los niveles de testosterona sérica en el rango de castración (≤ 50 ng/dl), para evaluar la respuesta clínica objetiva y evaluar la seguridad de la formulación. Durante las primeras 24 semanas, la testosterona sérica se midió semanalmente, quincenalmente o cada cuatro semanas y se realizaron evaluaciones de la respuesta objetiva del tumor en las Semanas 12 y 24. Una vez que el paciente ha completado la fase de tratamiento inicial de 24 semanas, se continuó con el tratamiento según el criterio del investigador. Los datos de la fase de tratamiento inicial de 24 semanas se resumen en esta sección.

En la mayoría de los pacientes, la testosterona sérica aumentó el 50 % o más por encima de los valores iniciales durante la primera semana de tratamiento. La testosterona sérica se suprimió hasta el rango de castración en un lapso de 30 días desde la inyección depot inicial en 94 % (51/54) de los pacientes en los que se alcanzó la supresión de testosterona (2 pacientes se retiraron antes de la aparición de la supresión) y en el lapso de 66 días en todos los 54 pacientes. La testosterona sérica media se suprimió hasta el nivel de castración para la Semana 3. La mediana del intervalo de dosificación entre las inyecciones fue 28 días. En la Semana 18, se observó una evasión de la supresión (2 valores consecutivos de testosterona superiores a 50 ng/dl después de alcanzar el nivel de castración), asociada a una demora significativa de la dosificación. En este paciente, la testosterona sérica volvió al rango de castración en la siguiente medición mensual. La testosterona sérica estuvo apenas por encima del rango de castración en una sola ocasión para los otros 4 pacientes. Estos aumentos de testosterona no se consideraron clínicamente significativos.

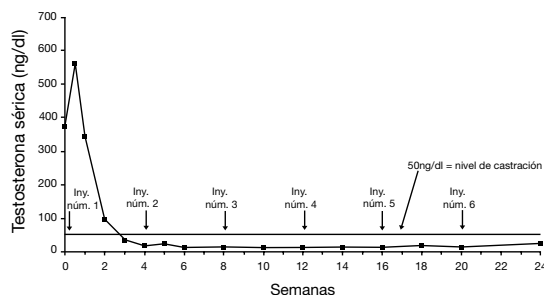


Figura 8. Concentraciones medias de testosterona sérica de LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes

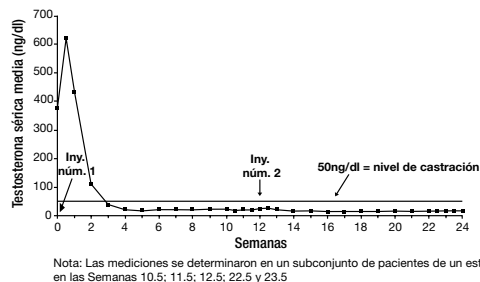
Los criterios de valoración secundarios de eficacia evaluados incluyeron la respuesta tumoral objetiva según las evaluaciones clínicas de la carga tumoral (respuesta completa, respuesta parcial, objetivamente estable y progresión) así como los cambios en el estado de la enfermedad local, evaluados mediante un examen rectal digital y los cambios en la fosfatasa ácida prostática (prostatic acid phosphatase, PAP). Estas evaluaciones se realizaron en las Semanas 12 y

24. El análisis de la respuesta tumoral objetiva mostró “sin progresión” (es decir, respuesta parcial o completa, o enfermedad estable) en el 77 % (40/52) de los pacientes en la Semana 12, y en el 84 % (42/50) de los pacientes en la Semana 24. La enfermedad local mejoró o se mantuvo estable en todos los pacientes (42) evaluados en la Semana 12 y en el 98 % (41/42) de los pacientes con aumentos en la Semana 24. La PAP se normalizó o disminuyó en la Semana 12 y/o 24 en la mayoría de los pacientes con aumentos de los niveles iniciales de PAP.

Se recomienda monitorear periódicamente los niveles de PSA y testosterona sérica, especialmente si no se ha alcanzado la respuesta clínica o bioquímica prevista al tratamiento. Cabe señalar que los resultados de las determinaciones de testosterona dependen de la metodología del ensayo. Es recomendable considerar el tipo y la precisión de la metodología del ensayo para tomar las decisiones clínicas y terapéuticas apropiadas.

14.2 LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses

En estudios clínicos, la testosterona sérica se suprimió hasta niveles de castración en el lapso de 30 días en 87 de 92 (el 95 %) pacientes y en el lapso de dos semanas adicionales en tres pacientes. No se suprimió en dos pacientes durante 15 y 28 semanas, respectivamente. Se mantuvo la supresión en todos estos pacientes, con la excepción de elevaciones transitorias mínimas de testosterona en uno de ellos, y en otro, se registró un aumento en la testosterona sérica por encima del rango de castración durante el período de observación de 12 horas después de una inyección posterior. Esto representa la estimulación de la secreción de gonadotropinas.



Nota: Las mediciones se determinaron en un subconjunto de pacientes de un estudio en las Semanas 10.5; 11.5; 12.5; 22.5 y 23.5

Figura 9. Concentraciones medias de testosterona sérica de LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses

Se alcanzó una tasa “sin progresión” del 85 % durante las primeras 24 semanas de tratamiento. Se informó una disminución en el PSA en suero desde el inicio de ≥ 90 % en el 71 % de los pacientes y un cambio que se mantuvo en el rango normal (≤ 3.99 ng/ml) en el 63 % de los pacientes.

Se recomienda monitorear periódicamente los niveles de PSA y testosterona sérica, especialmente si no se ha alcanzado la respuesta clínica o bioquímica prevista al tratamiento. Cabe señalar que los resultados de las determinaciones de testosterona dependen de la metodología del ensayo. Es recomendable considerar el tipo y la precisión de la metodología del ensayo para tomar las decisiones clínicas y terapéuticas apropiadas.

14.3 LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses

En un estudio clínico multicéntrico abierto y no comparativo de LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses, se inscribieron 49 pacientes con adenocarcinoma de próstata estadio D₂ (sin tratamiento previo). Los objetivos fueron determinar si una formulación depot de 30 mg de leuprolide inyectado una vez cada 16 semanas reduciría y mantendría los niveles de testosterona sérica en los niveles de castración (≤ 50 ng/dl), y evaluar la seguridad de la formulación. El estudio se dividió en una fase de tratamiento inicial de 32 semanas y una fase de tratamiento a largo plazo. Los niveles de testosterona sérica se determinaron quincenal o semanalmente durante las primeras 32 semanas de tratamiento. Una vez que el paciente ha completado el período de tratamiento inicial de 32 semanas, se continuó con el tratamiento según el criterio del investigador con la determinación de los niveles de testosterona sérica cada 4 meses antes de la inyección.

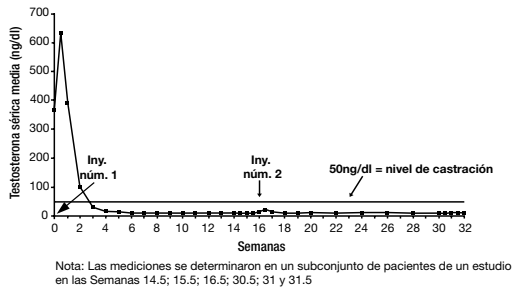
En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron 50 % o más por encima de los valores iniciales durante la primera semana de tratamiento. La testosterona sérica media se suprimió posteriormente hasta niveles de castración en el plazo de 30 días desde la primera inyección en el 94 % de los pacientes y en el plazo de 43 días en todos los 49 pacientes durante el periodo de tratamiento inicial de 32 semanas. La mediana del intervalo de dosificación entre las inyecciones fue 112 días. En la Semana 16, se observó una evasión de la supresión (dos valores consecutivos de testosterona superiores a 50 ng/dl después de los niveles de castración alcanzados). En este paciente, la testosterona sérica aumentó por encima del rango de castración después de la segunda inyección depot (Semana 16), pero volvió al nivel de castración para la Semana 18. No se observaron reacciones adversas asociadas a este aumento de la testosterona sérica. Un segundo paciente tuvo un aumento de la testosterona en la Semana 17, luego regresó al nivel de castración para la Semana 18 y permaneció allí hasta la Semana 32. En la fase de tratamiento a largo plazo, dos pacientes experimentaron elevaciones de testosterona, ambos en la Semana 48. La testosterona de un paciente regresó al rango de castración en la Semana 52, y un paciente discontinuó el estudio en la Semana 48 debido a la progresión de la enfermedad.

Los criterios de valoración secundarios de eficacia evaluados en el estudio fueron la respuesta tumoral objetiva según las evaluaciones clínicas de la carga tumoral (respuesta completa, respuesta parcial, objetivamente estable y progresión) y las

evaluaciones de los cambios en la implicación prostática y el antígeno prostático específico (PSA). Estas evaluaciones se realizaron en las Semanas 16 y 32 de la fase de tratamiento. En la fase de tratamiento a largo plazo se monitoreó el PSA en cada visita (cada 16 semanas). El análisis de la respuesta tumoral objetiva mostró "sin progresión" (es decir, respuesta parcial o completa, o enfermedad estable) en el 86 % (37/43) de los pacientes en la Semana 16, y en el 77 % (37/48) de los pacientes en la Semana 32. La enfermedad local mejoró o se mantuvo estable en todos los pacientes evaluados en la Semana 16 y/o 32. En el caso de los pacientes con niveles iniciales de PSA elevados, el 50 % (23/46) tuvo un PSA normal (menor a 4.0 ng/ml) en la Semana 16, y el 51 % (19/37) tuvo un nivel normal de PSA en la Semana 32.

Se recomienda monitorear periódicamente los niveles de PSA y testosterona sérica, especialmente si no se ha alcanzado la respuesta clínica o bioquímica prevista al tratamiento. Cabe señalar que los resultados de las determinaciones de testosterona dependen de la metodología del ensayo. Es recomendable considerar el tipo y la precisión de la metodología del ensayo para tomar las decisiones clínicas y terapéuticas apropiadas.

Usando comparaciones históricas, la seguridad y la eficacia de LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses parece similar a las otras formulaciones de LUPRON DEPOT.



Nota: Las mediciones se determinaron en un subconjunto de pacientes de un estudio en las Semanas 14.5; 15.5; 16.5; 30.5; 31 y 31.5

Figura 10. Concentraciones medias de testosterona sérica de LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses

14.4 LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses

En un estudio clínico multicéntrico abierto, no comparativo de LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses se inscribió a 151 pacientes con cáncer de próstata. El fármaco del estudio se administró en dos inyecciones intramusculares de LUPRON DEPOT de 45 mg a intervalos de 24 semanas (139/151 recibieron 2 inyecciones), y se les hizo un seguimiento a los pacientes durante un total de 48 semanas.

Entre 148 pacientes que tenían un valor de testosterona en la Semana 4, la testosterona sérica se suprimió a niveles de castración (<50 ng/dl) desde la Semana 4 hasta la Semana 48 en aproximadamente el 93.4 % (IC bilateral del 95 %: 89.2 %, 97.6 %) de los pacientes. Un paciente no pudo lograr la supresión de testosterona para la Semana 4, y ocho pacientes presentaron evasiones de supresión (valores de testosterona >50 ng/dl después de que se alcanzaron los niveles de castración). Los niveles medios de testosterona aumentaron a 608 ng/dl desde un valor inicial de 435 ng/dl durante la primera semana de tratamiento. Para la Semana 4, la concentración media de testosterona había disminuido por debajo de los niveles de castración (16 ng/dl).

Se recomienda monitorear periódicamente los niveles de testosterona sérica, especialmente si no se ha alcanzado la respuesta clínica o bioquímica prevista al tratamiento. Las determinaciones de testosterona dependen de la metodología del ensayo y es recomendable conocer el tipo y la precisión de la metodología del ensayo para tomar decisiones clínicas y terapéuticas apropiadas.

La Figura 11, a continuación, muestra la media de la concentración de testosterona en diversos puntos temporales.

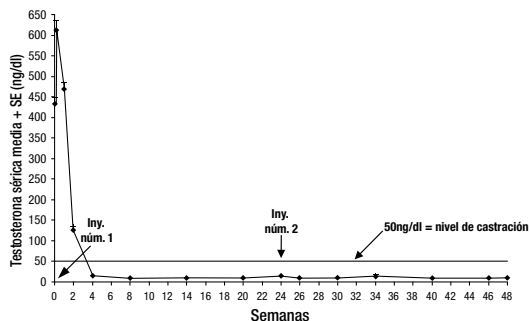


Figura 11. Concentración de testosterona sérica (media + error estándar [standard error, SE]) de LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Cada LUPRON DEPOT de 7.5 mg para kit de administración de 1 mes (NDC 0074-3642-03), LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses (NDC 0074-3346-03) LUPRON DEPOT de 30 mg para kit de administración de 4 meses (NDC 0074-3683-03), LUPRON DEPOT de 45 mg para kit de administración de 6 meses (NDC 0074-3473-03) contiene:

- Una jeringa de doble cámara precargada con aguja con dispositivo de seguridad LuproLoc.
- Un émbolo.
- Dos gases con alcohol.
- Un anexo con la información de prescripción completa.

La jeringa de doble cámara precargada de LUPRON DEPOT 7.5 para administración de 1 mes contiene microesferas liofilizadas estériles de leuprolide acetate incorporadas en un copolímero de ácido glicólico/ácido láctico biodegradable.

La jeringa de doble cámara precargada de LUPRON DEPOT 22.5 mg para administración de 3 meses, 30 mg para administración de 4 meses, 45 mg para administración de 6 meses contiene microesferas liofilizadas estériles de leuprolide acetate incorporadas en un polímero de ácido láctico biodegradable.

Cuando se mezcla con 1 ml de diluyente acompañante, LUPRON DEPOT de 7.5 ml para administración de 1 mes se administra como inyección intramuscular mensual única.

Cuando se mezcla con 1.5 ml de diluyente acompañante, LUPRON DEPOT de 22.5 para administración de 3 meses se administra como inyección intramuscular única. **CADA 12 SEMANAS.**

Cuando se mezcla con 1.5 ml de diluyente acompañante, LUPRON DEPOT de 30 para administración de 4 meses se administra como inyección intramuscular única. **CADA 16 SEMANAS.**

Cuando se mezcla con 1.5 ml de diluyente acompañante, LUPRON DEPOT de 45 para administración de 6 meses se administra como inyección intramuscular única. **CADA 24 SEMANAS.**

Almacenar a 25 °C (77 °F); se permiten variaciones de temperatura entre 15 y 30 °C (59 y 86 °F) [ver Temperatura ambiente controlada, USP].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA LA PACIENTE

Información para los pacientes

Se debe informar a los pacientes que:

- Si experimentan una reacción alérgica a otros fármacos similares a LUPRON DEPOT, no deben usar este fármaco.
- Los efectos secundarios más comunes asociados con LUPRON DEPOT son sofocos, dolor (especialmente dolor de las articulaciones y dolor de espalda), dolor en el lugar de la inyección y fatiga.
- LUPRON DEPOT puede producir impotencia.
- El aumento de la testosterona que se produce durante las primeras semanas de terapia puede causar un aumento en los síntomas urinarios o dolor.
- Si tienen cáncer metastásico de la columna o de las vías urinarias, necesitan atención médica estricta durante las primeras semanas de terapia.
- Deben notificar al médico si se desarrollan síntomas nuevos o los síntomas empeoran después de comenzar el tratamiento con LUPRON DEPOT.

Fabricado por

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064

por Takeda Pharmaceutical Company Limited

Osaka, Japón 540-8645

™: marca comercial

®: marca comercial registrada

(No. 3346) (No. 3683) (No. 3473) (No. 3642)

Ref.: 03-A997-R6 junio, 2014

©2014 AbbVie Inc.

200-1570205 VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS

200-1586307 VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL

abbvie