

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PROCRIN® (Acetato de Leuprorelina)
Forma farmacéutica:	Solución inyectable SC
Fortaleza:	1 mg / 0,2 mL
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con 2,8 mL con 14 jeringuillas y 14 toallitas húmedas.
Titular del Registro Sanitario, país:	Ibadesa Canarias S.L., Gran Canaria, España.
Fabricante, país:	Famar L' Aigle, Distrito de Arlés, Francia.
Número de Registro Sanitario:	006-15D2
Fecha de Inscripción:	9 de febrero de 2015
Composición:	
Cada 0,2 mL contiene:	
Leuprorelina (como acetato)	1,0 mg
Alcohol Bencílico	
Cloruro de sodio	
Alcohol bencílico	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz. No congelar.

Indicaciones terapéuticas

Procrin (acetato de leuprorelina) está indicado en: Tratamiento paliativo del carcinoma de próstata avanzado.

Infertilidad femenina.

Tratamiento complementario asociado a la administración de gonadotropinas exógenas, para la inducción de la ovulación en técnicas de reproducción asistida

Contraindicaciones:

Procrin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al acetato de leuprorelina o nonapéptidos similares y a cualquiera de los excipientes, ya que se han descrito algunos casos de anafilaxia.

Acetato de leuprorelina no debe administrarse en pacientes con hemorragia vaginal no diagnosticada.

Procrin está contraindicado en mujeres embarazadas, o que puedan quedarse embarazadas mientras estén recibiendo el fármaco.

Precauciones:

Infertilidad femenina:

La inducción de la ovulación en las técnicas de reproducción asistida debe ser realizada bajo monitorización de un especialista en esta área. En algunas mujeres predispuestas y particularmente en mujeres con síndrome del ovario poliquístico, el tratamiento puede

causar una respuesta folicular excesiva. En caso de hiperestimulación ovárica, debe interrumpirse la administración de gonadotropinas mientras continúa durante unos días el tratamiento con acetato de leuprorelina, para prevenir una elevación de hormona luteinizante (LH). La respuesta del ovario a la combinación de acetato de leuprorelina-gonadotropinas administradas a las mismas dosis, puede diferir de una mujer a otra y de un ciclo a otro en la misma mujer.

El disolvente contiene 1,8 mg de alcohol bencílico como agente conservador por unidad de dosis (0,2 ml). No debe ser administrado a niños prematuros o recién nacidos. Puede causar reacciones tóxicas y reacciones anafilácticas en niños menores de 3 años.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Carcinoma de próstata:

En casos aislados se han observado signos y síntomas de empeoramiento del carcinoma de próstata durante las primeras semanas de tratamiento con análogos de la LH-RH. El empeoramiento de los síntomas puede contribuir a la aparición de parálisis, con o sin complicaciones.

Pruebas de Laboratorio: La respuesta al acetato de leuprorelina debe controlarse midiendo los niveles plasmáticos de testosterona así como del antígeno específico prostático y de la fosfatasa ácida prostática. En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona superaron los valores basales la primera semana de tratamiento, descendiendo a los valores basales o alcanzando valores por debajo de los mismos la segunda semana. Los niveles de castración se consiguen a las 2-4 semanas de iniciado el tratamiento y se mantienen mientras la paciente continua recibiendo el mismo.

Algunas veces al inicio del tratamiento pueden aumentar los valores de fosfatasa ácida. Sin embargo, hacia la cuarta semana pueden descender a los valores basales o próximos a ellos.

Los pacientes con obstrucción de las vías urinarias y/o lesiones metastásicas vertebrales, deben ser monitorizados cuidadosamente durante las primeras semanas de tratamiento.

Efectos indeseables:

Carcinoma de próstata

La mayoría de los efectos secundarios observados con acetato de leuprorelina son debidos principalmente a las acciones farmacológicas específicas, a los aumentos y/o descensos en ciertos niveles hormonales. Aparece un incremento inicial transitorio de los niveles séricos de fosfatasa ácida y andrógenos en pacientes no tratados previamente con terapia hormonal. Esto está ocasionalmente asociado con un empeoramiento de los signos y síntomas (generalmente un ligero incremento del dolor óseo). Raramente aparece hematuria, obstrucción de las vías urinarias, debilidad y parestesia de los miembros inferiores. No se conoce la relación de estos efectos con la administración de PROCRIN. Estas modificaciones son normalmente temporales, decreciendo a la primera o segunda semana de tratamiento continuado. Sin embargo, el potencial de exacerbación temporal de síntomas durante las primeras semanas de tratamiento es peligroso en pacientes con afecciones neurológicas y en pacientes con uropatía obstructiva grave. Según los ensayos clínicos realizados, las siguientes reacciones adversas están posiblemente relacionadas con el tratamiento con PROCRIN: debilidad, irritación cutánea pasajera (incluyendo eritema, ardor, prurito, hinchazón y endurecimiento) en el punto de inyección e impotencia. Además, se han asociado con la administración de PROCRIN a pesar de que su relación con el tratamiento es incierta: fiebre, náuseas, vómitos, erupción cutánea, hinchazón y sudoración, debilidad en las piernas, vértigo y disnea; jaquecas, mareos, palpitaciones, diarrea, estreñimiento, visión borrosa, depresión, pérdida de apetito, sudoración nocturna, sudoración fría, caída del pelo, somnolencia y tinnitus.

En algunos pacientes con uropatía obstructiva, al empezar el tratamiento con acetato de leuprorelina, pueden aumentar temporalmente los niveles de creatinina en el suero

Infertilidad femenina

Los efectos adversos después de la administración de leuprorelina (sofocos, menorrea, hipermenorrea, dolor de cabeza, inestabilidad emocional, insomnio) están relacionados con la hiperestrogenia que generalmente es de corta duración después de un tratamiento de hiperovulación. Los primeros días después de iniciar el tratamiento con leuprorelina, los ovarios pueden estar hiperestimulados por un efecto inicial rebote de las gonadotropinas endógenas. En un 20-30% de los ciclos aparecen quistes ováricos después de 1-3 semanas de tratamiento. Estos quistes pueden suprimirse con la simple continuación del tratamiento con leuprorelina o en caso de fracaso, con una punción transvaginal asistida con ecografía.

Experiencia postcomercialización

Los siguientes acontecimientos adversos han sido observados con esta o con otras formulaciones de acetato de leuprorelina. Como leuprorelina tiene indicaciones múltiples

y por lo tanto poblaciones de pacientes diversas, algunos de estos acontecimientos adversos pueden no ser aplicables a cada paciente. Para la mayoría de estos acontecimientos adversos, no se ha establecido una relación causa y efecto.

Generales: distensión abdominal, astenia, escalofríos, fiebre, dolor generalizado, cefalea, infección, inflamación, reacciones de fotosensibilidad, tumefacción (hueso temporal), ictericia.

Sistema cardiovascular: angina, bradicardia, arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cambios en ECG/isquemia, hipertensión, hipotensión, soplo, infarto de miocardio, flebitis, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, síncope/desmayo, taquicardia, trombosis, ataque isquémico transitorio, venas varicosas.

Sistema digestivo: estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, úlcera duodenal, disfagia, hemorragia gastrointestinal, trastorno gastrointestinal, disfunción hepática, aumento del apetito, pruebas anormales de la función hepática, náuseas, úlcera péptica, pólipos rectales, sed, vómitos.

Sistema endocrino: diabetes, aumento del tiroides.

Sistema hemático y linfático: anemia, equimosis, linfedema, aumento del tiempo de protrombina, aumento de tromboplastina parcial, descenso de plaquetas, descenso de leucocitos, aumento de leucocitos.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Aumento de urea en sangre, aumento de calcio, aumento de creatinina, deshidratación, edema, hiperlipidemia (colesterol total, colesterol-lipoproteína de baja densidad, triglicéridos), hiperfosfatemia, hipoglucemia, hipoproteinemia, descenso de potasio, aumento de ácido úrico, aumento de bilirrubina.

Sistema músculo-esquelético: espondilitis anquilosante, trastornos articulares, dolor articular, mialgia, fibrosis pélvica, fractura espinal, parálisis, síntomas de tenosinovitis.

Sistema nervioso: ansiedad, delirio, depresión, vahído, hipoestesia, insomnio, letargo, aumento de la libido, mareo, trastorno de memoria, cambio de humor, nerviosismo, trastornos neuromusculares, aturdimiento, parestesia, neuropatía periférica, trastornos del sueño.

Sistema respiratorio: tos, disnea, epistaxis, hemoptisis, faringitis, derrame pleural, roce pleural, neumonía, fibrosis pulmonar, infiltrado pulmonar, trastornos respiratorios, congestión de senos.

Piel y anejos: carcinoma cutáneo/oído, dermatitis, piel seca, crecimiento del pelo, pérdida de pelo, nódulo duro en la garganta, pigmentación, prurito, erupción cutánea, lesiones cutáneas, urticaria.

Sentidos: visión anormal, ambliopía, visión borrosa, sequedad ocular, trastorno de la audición, trastornos oftalmológicos, alteraciones del sabor, tinnitus.

Sistema urogenital: espasmos de vejiga, dolor de mama, mastodinia, ginecomastia, hematuria, incontinencia, trastornos menstruales incluyendo recaídas y hemorragia vaginal continua, hinchazón del pene, trastornos del pene, dolor prostático, atrofia testicular, dolor testicular, disminución del tamaño del testículo, trastornos urinarios, polaquiuria, obstrucción urinaria, infección del tracto urinario, necesidad imperiosa de orinar.

Se han mencionado casos aislados de procesos anafilácticos.

Se han referido reacciones locales en el lugar de la inyección incluyendo dolor, inflamación, absceso aséptico, induración y hematoma.

Muy raramente se han dado casos de ideas e intento de suicidio.

Como ocurre con otros fármacos de esta clase, se han referido casos muy raros de apoplejía pituitaria tras la administración inicial en pacientes con adenoma de la pituitaria.

Posología y modo de administración

Carcinoma de próstata:

La dosis recomendada de Procrin es de 1mg (0,2 ml) administrada diariamente en inyección subcutánea. El lugar de inyección debe cambiarse de forma periódica.

Infertilidad femenina

Protocolo largo: la dosis diaria máxima recomendada es de 1 mg de leuprorelina (0,2 ml de Procrin), administrados por vía subcutánea. El tratamiento se iniciará durante la fase lútea (aproximadamente el día 20 del ciclo anterior al que se pretenda la inducción de la ovulación) y continuará hasta la administración de hCG. La duración del tratamiento oscila entre 24 y 28 días, dependiendo de la respuesta ovárica al estímulo con gonadotropinas exógenas.

Protocolo corto: la dosis diaria máxima recomendada es de 1 mg de leuprorelina (0,2 ml de Procrin), administrados por vía subcutánea. El tratamiento se iniciará al comienzo de la fase folicular (aproximadamente el día 1ª del ciclo) y continuará hasta la administración de hCG. La duración del tratamiento oscila entre 12 y 14 días, dependiendo de la respuesta ovárica al estímulo con gonadotropinas exógenas.

En ambos protocolos, cuando se inicia la estimulación con gonadotropinas exógenas, la dosis de leuprorelina se puede reducir a una dosis diaria de 0,5 mg (0,1 ml de Procrin).

Los momentos del día para la inyección deben mantenerse constantes durante todo el tratamiento.

Como para todos los productos administrados por vía subcutánea durante largos periodos de tiempo, el lugar de la inyección se debe cambiar periódicamente.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han efectuado estudios de interacción medicamentosa con acetato de leuprorelina. Sin embargo, como el acetato de leuprorelina es un péptido degradado principalmente por la peptidasa y no por los enzimas del citocromo P-450 y solo se une un 46%, aproximadamente, a las proteínas plasmáticas, no se esperan interacciones medicamentosas.

Uso en embarazo y lactancia:

Acetato de leuprorelina está contraindicado en mujeres embarazadas o que pudieran estarlo.

Los efectos en la mortalidad fetal son consecuencia lógica de las alteraciones hormonales ocasionadas por el producto. Existe la posibilidad de que se produzca un aborto cuando se administra esta sustancia a mujeres embarazadas.

No se sabe si el acetato de leuprorelina se excreta por la leche humana, por lo que no debe administrarse durante la lactancia.

Cuando se administró acetato de leuprorelina a conejos el día 6 de gestación a las siguientes dosis de ensayo: 0,00024, 0,0024 y 0,024 mg/kg (1/600 a 1/6 de la dosis humana), se produjo un aumento en las anomalías fetales relacionado con la dosis. Estudios similares en ratas no mostraron un incremento en malformaciones fetales. Hubo un aumento de la mortalidad fetal y disminución de los pesos fetales con las dos dosis superiores en conejos y con la dosis más alta en ratas. Los efectos sobre la mortalidad fetal son consecuencia lógica de las alteraciones en los niveles hormonales que produce el fármaco.

En estudios teratogénicos realizados en ratas y conejos el acetato de leuprorelina demostró ser embriotóxico pero no teratogénico.

Efectos sobre la conducción de vehículos/ maquinarias:

Ninguno conocido.

Sobredosis:

No existe experiencia clínica de los efectos de una sobredosis aguda de acetato de leuprorelina. En los ensayos clínicos iniciales se observó que la administración subcutánea de dosis tan elevadas como 20 mg/día durante más de 2 años, no dió lugar a efectos secundarios distintos a los que se manifiestan con dosis de 1 mg/día.

Propiedades Farmacodinámicas:

El acetato de leuprorelina es un nonapéptido sintético análogo a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH o LH-RH).

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-prolinamida acetato.

El acetato de leuprorelina, agonista de la hormona GnRH, administrado continuamente y a dosis terapéuticas actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropinas. Después de un estímulo inicial, la administración prolongada de acetato de leuprorelina provoca una inhibición de la esteroidogénesis ovárica y testicular. Este efecto es reversible cuando se suspende el tratamiento. La administración de acetato de leuprorelina ha inhibido el crecimiento de algunos tumores hormono-dependientes (tumores prostáticos en ratas macho Noble y Dunning y tumores mamarios DMBA inducidos en ratas hembra), también produce atrofia de los órganos reproductores.

En humanos, la administración subcutánea de dosis simples diarias de acetato de leuprorelina provoca un aumento inicial de los niveles circulantes de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo estimulante (FSH), produciendo un aumento transitorio de los niveles de esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en los varones y estrona y estradiol en las mujeres pre menopáusicas). Sin embargo, la administración diaria continuada de acetato de leuprorelina da lugar a un descenso de los niveles de LH y FSH en todos los pacientes. En los varones la testosterona disminuye hasta niveles similares a los del estado de castración. En las mujeres premenopáusicas, los estrógenos disminuyen hasta niveles postmenopáusicos. Estos descensos tienen lugar 2 ó 4 semanas después de iniciar el tratamiento, manteniéndose en el caso de la testosterona, niveles similares a los del estado de castración durante periodos de hasta 5 años.

Como con otros análogos de GnRH se han descrito casos aislados de hiperestimulación ovárica asociados al empleo de leuprorelina con gonadotropinas. Las posibilidades de

consecución y de respuesta ovárica a una hiperovulación, están muy relacionadas con la actividad de las gonadotropinas endógenas.

La administración de leuprorelina produce una supresión pituitaria que permite controlar mejor los valores de LH y así aumentar las posibilidades de conseguir la estimulación de las gonadotropinas endógenas.

Propiedades Farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

El acetato de leuprorelina no es activo cuando se administra por vía oral. La biodisponibilidad de este fármaco por vía subcutánea es comparable a la vía intravenosa.

El acetato de leuprorelina tiene una vida media plasmática de 3 horas aproximadamente.

En voluntarios varones sanos, un bolo de 1 mg de leuprorelina administrado intravenosamente, presentó, basandonos en un modelo bicompartimental, un aclaramiento sistémico medio de 7,6 l/h con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 3 horas.

El volumen medio de distribución de leuprorelina en equilibrio estacionario después de la administración de un bolo intravenoso a voluntarios varones sanos, fue de 27 litros. La unión a proteínas plasmáticas osciló entre el 43% y 49%.

Los estudios en animales han mostrado que la leuprorelina radiomarcada se metaboliza en péptidos inactivos más pequeños que pueden ser catabolizados de nuevo

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No presenta.

Fecha de aprobación/revisión texto: 9 de febrero de 2015.