

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ACETATO DE LEUPRORELINA 3,75 mg
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para suspensión inyectable IM
Fortaleza:	3,75 mg
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro, una jeringuilla de vidrio prellenada con 2 mL de disolvente y dos agujas 20 G estériles.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad Panamá, Panamá.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	GP-PHARM, S.A., Barcelona, España.
Número de Registro Sanitario:	M-20-054-L02
Fecha de Inscripción:	25 de junio de 2020
Composición:	

Cada bulbo contiene:

Acetato de leuprorelina 3,75 mg*
*Se adiciona un exceso de 35 %.

Plazo de validez: 36 meses

Condiciones de almacenamiento: Almacenar por debajo de 25 °C. No congelar.

Indicaciones terapéuticas:

Cáncer de Próstata: Carcinoma de próstata avanzado con metástasis. No existen diferencias de seguridad y eficacia entre leuprorelina y la inyección subcutánea diaria.

Fibroma Uterino: Tratamiento del fibroma uterino durante 6 meses. Puede utilizarse como coadyuvante a la cirugía o como tratamiento alternativo definitivo en mujeres cercanas a la menopausia que no deseen la cirugía.

Endometriosis: Endometriosis incluyendo alivio del dolor y reducción de las lesiones endométricas, solo o junto a cirugía, durante un periodo de seis meses.

Pubertad Precoz: Tratamiento de la pubertad precoz de origen central, diagnosticada clínicamente por la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los ocho años en niñas y de los nueve en niños.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al acetato de leuprorelina o nonapéptidos similares. Se han descrito algunos casos aislados de anafilaxia.

Pacientes sometidos previamente a orquiectomía; cáncer de próstata con compresión de médula espinal o evidencia de metástasis espinal; hemorragia vaginal no diagnosticada; embarazo; lactancia.

Precauciones:

Durante el tratamiento y especialmente durante las primeras semanas, pueden ser necesarios ciertos controles médicos (análisis bioquímicos, exploraciones, etc.) para verificar la evolución de la enfermedad.

Debe utilizarse con precaución en presencia de enfermedad cardiovascular (incluida insuficiencia cardíaca congestiva), tromboembolia, edema, depresión y apoplejía hipofisaria. El acetato de leuprorelina debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos conocidos de la coagulación, trombocitopenia o en tratamiento con anticoagulantes. Se ha observado una prolongación del intervalo QT durante la privación androgénica prolongada. Se debe valorar el balance beneficio/riesgo, incluyendo el riesgo potencial de Torsade des Pointes, y usar con precaución en pacientes con síndrome congénito de QT largo, desequilibrios electrolíticos o insuficiencia cardíaca congestiva, así como en pacientes en tratamiento concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de clase IA o clase III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos...).

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Puede observarse un empeoramiento de los signos y síntomas clínicos durante los primeros días, que desaparecen en el curso del tratamiento con las dosis habituales.

Los pacientes diabéticos pueden requerir una mayor frecuencia de los controles de glucosa en sangre durante el tratamiento.

Al inicio del tratamiento puede producirse un aumento pasajero de los niveles de testosterona. En algunos casos, este aumento puede estar asociado a un empeoramiento o exacerbación del crecimiento del tumor, que provoca un agravamiento temporal de los síntomas del cáncer de próstata.

El tratamiento deberá ser suspendido inmediatamente si el paciente desarrolla cualquier signo o síntoma de anafilaxis/reacción anafiláctica (disnea, asma, rinitis, edema angioneurótico o glotis, hipotensión, urticaria, erupción, prurito o neumonitis intersticial). Existe riesgo alto de incidencia de depresión (que puede ser severa) en pacientes que reciben este tratamiento.

Se ha descrito disfunción hepática e ictericia con elevación de las enzimas hepáticas con el uso de acetato de leuprorelina. Por tanto, se realizará una observación minuciosa y se adoptarán las medidas adecuadas que sean necesarias.

La respuesta al tratamiento deberá controlarse mediante parámetros clínicos y analizando periódicamente los niveles séricos de testosterona y PSA.

Efectos indeseables:

Al Inicio del Tratamiento

En determinados casos poco frecuentes, es posible observar una acentuación transitoria de los síntomas clínicos (principalmente los trastornos urinarios y dolores óseos). Estos efectos pueden presentarse aún cuando la respuesta al tratamiento sea favorable, no obstante es necesario advertir de inmediato al médico.

Durante el Tratamiento

Pueden aparecer los siguientes efectos adversos: edema náuseas/vómitos, molestias articulares, insomnio, vértigo, dolor generalizado, reacciones cutáneas locales, cansancio, hormigueos, aumento/pérdida de peso y efectos relacionados con los andrógenos (signos de virilización, acné, seborrea, alteración de la voz, crecimiento del vello)

También se observaron como efectos secundarios los efectos fisiológicos relacionados con la actuación del medicamento (molestias gastrointestinales, sudores/sofocos, tensión/dolor mamario, descenso de la libido, molestias neuromusculares, musculares y articulares, depresión/inestabilidad emocional, visión borrosa, dolor de cabeza, trastornos del sueño, dolores generalizados, nerviosismo y sequedad vaginal).

Pubertad Precoz

Las reacciones adversas que aparecieron durante los estudios clínicos en más de un 2% de los pacientes fueron: dolor generalizado, acné, seborrea, reacción local en el punto de inyección incluyendo abscesos, erupciones incluyendo eritema multiforme y vaginitis/hemorragias/pérdidas.

Posología y modo de administración:

Cáncer de Próstata, Fibroma Uterino, Endometriosis:

La posología será establecida por el médico en función de las necesidades de cada paciente.
Se recomienda la administración de una inyección intramuscular de Acetato de Leuprorelina cada 4 semanas. No interrumpir el tratamiento sin autorización del médico.

Pubertad Precoz:

La dosis debe ser individualizada para cada niño según el peso.

Dosis Inicial: La dosis inicial recomendada es 0.3 mg/kg de peso cada cuatro semanas (mínimo 7.5 mg) administrada por vía intramuscular, según el siguiente esquema:

<u>PESO</u>	<u>DOSIS</u>
Menos de 25 kg	7.5 mg
25-37.5 kg	11.25 mg
Más de 37.5 kg	15 mg

Dosis de Mantenimiento: la dosis puede aumentarse a intervalos de 3.75 mg hasta conseguir una inhibición total. Esta será la dosis de mantenimiento.

El producto se reconstituye mediante una aguja y se administra al paciente con otra aguja.

Instrucciones de Uso y Manipulación

Insertar una aguja 20G en la jeringuilla prellenada que contiene el disolvente para reconstitución..
Inyectar el disolvente dentro del bulbo.

Agitar hasta que se forme una suspensión totalmente uniforme. El líquido presentará un aspecto lechoso.

Extraer todo el contenido del bulbo.

Reemplazar la aguja por otra aguja 20G.

Inyectar por vía intramuscular, inmediatamente después de su reconstitución. La suspensión se deposita muy rápidamente después de la reconstitución; por lo tanto, es preferible que Acetato de Leuprorelina se utilice inmediatamente después de la mezcla.

Volver a agitar la suspensión si aparece sedimento.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han llevado a cabo estudios de interacción fármaco-fármaco basados en farmacocinética con el acetato de leuprorelina. Sin embargo, debido a que el acetato de leuprorelina es un péptido que se degrada primariamente mediante peptidasas y no a través de las enzimas del citocromo P-450 como se documentó en los estudios específicos, y a que el fármaco se une a proteínas plasmáticas en sólo aproximadamente 46%, no se espera que ocurran Interacciones medicamentosas.

Uso en Embarazo y lactancia:

Acetato de Leuprorelina está contraindicado en mujeres embarazadas o que pudieran estarlo en el curso del tratamiento.

No se sabe si el Acetato de Leuprorelina se excreta por la leche materna, por lo que no debe administrarse durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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.

Sobredosis:

No existe experiencia clínica de los efectos de una sobredosis aguda de acetato de leuprorelina. En los ensayos clínicos iniciales, administrado diariamente por vía subcutánea, en pacientes con cáncer prostático, dosis tan altas como 20 mg/día durante 2 años no causaron efectos adversos distintos a los que se manifiestan con dosis de 1 mg/día. En caso de sobredosis o ingesta accidental los pacientes deben monitorearse cercanamente y el manejo debe ser sintomático y de apoyo.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L02AE02

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Terapia endocrina, Hormonas y agentes relacionados. Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina

El acetato de leuprorelina es un agonista GnRH que actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropinas cuando es usado en dosis terapéuticas adecuadas y sobre base continua.

La administración repetida de acetato de leuprorelina en humanos disminuye los niveles de andrógenos y estrógenos y da como resultado la supresión de la síntesis de hormonas ovárica y testicular; sin embargo, estos efectos son reversibles cuando la terapia es descontinuada. La administración de acetato de leuprorelina ha resultado en la inhibición del crecimiento de ciertos tumores dependientes de hormonas (tumores prostáticos en machos y tumores mamarios DMBA inducidos en hembras de ratas Noble y Dunning). De igual manera, los estudios realizados en humanos mostraron que la administración de acetato de leuprorelina en un aumento inicial en los niveles circulantes de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculostimulante (FSH), conduciendo a un incremento transitorio en los niveles de hormonas gonadales (testosterona y dehidrotestosterona en hombres, estrona y estradiol en mujeres premenopáusicas). La administración continua de acetato de leuprorelina resulta en la disminución de los niveles de esteroides sexuales en el hombre, reduce la testosterona a niveles prepuberales o de castración. En la mujer premenopáusica reduce los estrógenos a niveles posmenopáusicos. Estos cambios hormonales comienzan a las cuatro semanas de iniciado el tratamiento a las dosis recomendadas y son reversibles al suprimir la administración del fármaco.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La biodisponibilidad del acetato de leuprorelina, después de su administración subcutánea, es comparable con aquella observada después de su administración intramuscular. La biodisponibilidad absoluta para la dosis de 7.5 mg de leuprorelina es estimada en 90%.

Absorción: En los pacientes con cáncer de próstata después de una administración única de acetato de leuprorelina de 3.75 mg y 7.5 mg por vía I.M. o S.C. produjeron concentraciones plasmáticas de acetato de leuprorelina promedio al final de un mes de 0.7 ng/ml y 1.0 ng/ml, sin embargo, esta concentración no es indicativa de una acumulación del medicamento.

En un ensayo clínico efectuado en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama (tratadas con dosis de 3.75 mg), se midieron los niveles séricos del acetato de leuprorelina durante 12 semanas; estos niveles promedio estuvieron por encima de 0.1 ng/ml después de un mes de tratamiento y permanecieron estables después de una nueva administración durante 8 y 12 semanas.

Después de una administración única trimestral de 11.25 mg (I.M. o S.C.) se detectó un rápido aumento en la concentración del acetato de leuprorelina. Se observó una concentración plasmática pico promedio de 21.82 ± 11.24 ng/ml posterior a las 3 horas de la aplicación del acetato de leuprorelina. Los niveles estables del acetato de leuprorelina son alcanzados entre los 7 y 14 días posteriores a su administración. La concentración plasmática promedio del acetato de leuprorelina cuantificada a las 4 semanas del tratamiento fue de 0.26 ± 0.10 ng/ml, declinando hasta 0.17 ± 0.08 ng/ml a término de 12 semanas.

Después de una administración única trimestral de 11.25 mg (I.M. o S.C.) en pacientes femeninos, la concentración plasmática promedio cuantificada a las 4 horas de su administración fue de 36.3 ng/ml. Una vez establecidos los niveles en estado estable, el acetato de leuprorelina parece liberarse a una velocidad constante durante la tercera semana, declinando gradualmente hasta casi el nivel inferior de detección a las 12 semanas de iniciado el tratamiento. El estudio reveló que la concentración promedio de leuprorelina fue de 0.23 ± 0.09 ng/ml durante las semanas 3 a la 13.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de mayo de 2022.