

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	ACETATO DE LEUPRORELINA 22,5 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo liofilizado para suspensión inyectable IM
<b>Fortaleza:</b>	22,5 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro, 1 jeringuilla de vidrio prellenada con 2 mL de disolvente y 2 agujas 20 G estériles.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	GP-PHARM S.A., Barcelona, España. Producto terminado. SIRTON PHARMACEUTICALS S.PA., Como, Italia. Disolvente.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-20-055-L02
<b>Fecha de Inscripción:</b>	25 de junio de 2020
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
Acetato de leuprelrelina	22,5 mg*
*Se adiciona un exceso de 25 %	
Cada jeringuilla prellenada de disolvente contiene:	
Manitol	16,0 mg
Agua estéril para inyección	2,0 mL
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 25 °C. No congelar.

### Indicaciones terapéuticas:

Acetato de Leuprelrelina 22,5 mg está indicado para el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado hormono dependiente.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH) o a alguno de los excipientes. Se han descritos reacciones anafilácticas a la LHRH sintética o a análogos agonistas de la LHRH en la literatura médica.

Orquiectomía previa

El acetato de leuprelrelina no debe utilizarse como tratamiento único en pacientes con cáncer de próstata e indicios de compresión espinal o metástasis medular.

El acetato de leuprelrelina no está indicado para uso en mujeres.

El acetato de leuprelrelina no está indicado para uso en pacientes pediátricos.

**Precauciones:** Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Al inicio del tratamiento con acetato de leuprorelina 22.5 mg, como sucede durante el tratamiento con otros agonistas de la LHRH, 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. Estos síntomas generalmente disminuyen al continuar con el tratamiento. En algunos casos la exacerbación puede manifestarse en forma de síntomas sistémicos o neurológicos (por ejemplo, dolor óseo). También se han descrito casos de atrofia testicular y ginecomastia asociados al tratamiento con otros agonistas de la LHRH.

El tratamiento deberá ser suspendido inmediatamente si el paciente desarrolla cualquier signo o síntoma de anafilaxis/reacción anafiláctica (disnea, asma, rinitis, edema angioneurótico o de glotis, hipotensión, urticaria, erupción, prurito o neumonitis intersticial). Los pacientes deben ser informados antes de empezar el tratamiento, advirtiéndoles de interrumpir el tratamiento y consultar con su médico si alguno de los síntomas mencionados aparece.

Los pacientes que hayan experimentado alguna reacción de hipersensibilidad a leuprolide deberán ser estrechamente monitorizados y no se les debe volver a administrar acetato de leuprorelina.

En pacientes tratados con acetato de leuprorelina, se han observado casos aislados de obstrucción uretral (con o sin hematuria) y compresión medular o lesiones vertebrales metastásicas, que puedan contribuir a la aparición de parálisis con o sin complicaciones mortales. Los pacientes con riesgo de obstrucción uretral, compresión de la médula espinal o lesiones vertebrales metastásicas deberán ser tratados cuidadosamente y se supervisarán de forma estrecha durante las primeras semanas de tratamiento. Para estos pacientes se deberá considerar la posibilidad de administrar tratamiento profiláctico con antiandrógenos.

Si se producen complicaciones urológicas/neurológicas, éstas deberán tratarse con medidas específicas apropiadas.

Existe riesgo alto de incidencia de depresión (que puede ser severa) en pacientes que reciban tratamiento con agonistas de la GnRH como el acetato de leuprorelina. Los pacientes deben ser informados al respecto y ser tratado adecuadamente si los síntomas aparecen.

En la literatura médica se ha descrito reducción de la densidad ósea en varones que se habían sometido a orquiectomía o que habían recibido tratamiento con un agonista de la LHRH. La adición de tratamiento antiandrógeno a la pauta de tratamiento reduce la pérdida ósea, pero aumenta el riesgo de reacciones adversas tales como problemas de coagulación y edema. Si se emplea un antiandrógeno durante un período prolongado, deberá prestarse la atención debida a las contraindicaciones y precauciones asociadas a su uso prolongado. Los pacientes con riesgo de padecer osteoporosis o con antecedentes clínicos de este trastorno deberán ser tratados cuidadosamente, y serán estrechamente supervisados durante el tratamiento con acetato de leuprorelina.

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

La respuesta al tratamiento con acetato de leuprorelina 22.5 mg deberá controlarse mediante parámetros clínicos y analizando periódicamente los niveles séricos de testosterona y PSA.

Los pacientes pueden experimentar cambios metabólicos (por ejemplo, intolerancia a la glucosa o empeoramiento de la diabetes existente), hipertensión, alteraciones de peso y trastornos cardiovasculares. Tal como cabe esperar en este tipo de medicamento, puede aparecer diabetes o empeoramiento de la diabetes existente. Por tanto, los pacientes diabéticos pueden necesitar de una monitorización más frecuente de los niveles sanguíneos de glucosa durante el tratamiento con leuprorelina acetato 22.5 mg.

Los pacientes con elevado riesgo de enfermedad metabólica o cardiovascular deberán ser evaluados cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento, y se les someterá a un control adecuado durante el tratamiento de privación de andrógenos. El tratamiento con acetato de leuprorelina causa la supresión del sistema hipófiso-gonadal. Los resultados de las pruebas diagnósticas de las funciones gonadal e hipofisiaria gonadotrópica realizadas durante y después del tratamiento con acetato de leuprorelina pueden verse afectados.

Se ha descrito un aumento del tiempo de protrombina en pacientes en tratamiento con acetato de leuprorelina. El acetato de leuprorelina debe usarse con precaución en pacientes con trastornos conocidos de coagulación, trombocitopenia o en tratamiento con anticoagulantes.

Se han descrito convulsiones con la administración de acetato de leuprorelina. Estos casos se han observado en pacientes con antecedentes de convulsiones, epilepsia, trastornos cardiovasculares, anomalías o tumores del sistema nervioso central, y en pacientes en tratamiento con medicamentos concomitantes que se han asociado a convulsiones, tales como bupropion o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). También se han descrito convulsiones en ausencia de los trastornos mencionados arriba.

El acetato de leuprorelina debe utilizarse con precaución en presencia de enfermedad cardiovascular (incluida insuficiencia cardiaca congestiva), tromboembolia, edema, depresión y apoplejía hipofisaria. Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23mg) por vial. Básicamente está libre de sodio.

El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT.

En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de la prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT, los profesionales sanitarios deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsade de Pointes antes de iniciar el tratamiento con acetato de leuprorelina 22.5 mg.

#### **Efectos indeseables:**

El perfil de seguridad de acetato de leuprorelina se basa en los resultados de un ensayo clínico de fase III en el que pacientes con cáncer de próstata recibieron tratamiento con dos dosis secuenciales intramusculares e acetato de leuprorelina con un intervalo de 3 meses y fueron sometidos a seguimiento durante un total de 6 meses. La mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento descrito fueron los acontecimientos habituales asociados a la acción farmacológica del acetato de leuprorelina y asociados al tratamiento de supresión de testosterona.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con acetato de leuprorelina son sofocos (acaloramiento).

A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas en investigaciones clínicas según la clasificación por órganos y sistemas, y en orden de incidencia decreciente (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ ).

**Tabla 1. Número y frecuencia de RAF durante el tratamiento con Acetato de Leuprorelina 22.5 mg**

Categoría
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>
<i>Frecuencia:</i> Término preferente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>
<i>Frecuentes:</i> Apetito disminuido
<i>Poco frecuentes:</i> Hipercolesterolemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>
<i>Frecuentes:</i> Insomnio, Libido disminuida. Uso a largo plazo: Cambios del estado de ánimo, depresión.
<i>Poco frecuentes:</i> Trastorno del sueño, trastorno emocional, ansiedad, reacción de ira.

	Uso a corto plazo: Cambios del estado de ánimo, depresión.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Mareo
<i>Poco frecuentes:</i>	Disgeusia, hormigueo, cefalea, letargia
<b>Trastornos oculares</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Visión borrosa
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Pleuresía
<i>No conocida:</i>	Neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial.
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Acúfenos
<b>Trastornos vasculares</b>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Acaloramiento
<i>Frecuentes:</i>	Rubefacción
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Náuseas, diarrea
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor en la zona superior del abdomen, estreñimiento.
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Hiperhidrosis, prurito, sudor frío
<i>Poco frecuente:</i>	Pápula, erupción, prurito generalizado, sudores nocturnos.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Dolor óseo, artralgia
<i>Poco frecuente:</i>	Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, Cervicalgia.
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<i>Frecuente:</i>	Polaquiuria, nicturia, Dolor en tracto urinario, flujo de orina disminuido.
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Disfunción eréctil
<i>Poco frecuente:</i>	Dolor de pezón, dolor pélvico, atrofia testicular, trastorno testicular.
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Fatiga, astenia, dolor, reacciones adversas locales (ver <b>tabla 2</b> )
<i>Poco frecuente:</i>	Sensación de calor, hiperhidrosis
<b>Exploraciones complementarias</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Alanina aminotransferasa elevada, Aspartato aminotransferasa elevada, Triglicéridos elevados en sangre, Creatinfosfoquinasa en sangre elevada, Glucosa elevada en sangre.
<i>Poco frecuentes:</i>	Calcio elevado en sangre, Creatina elevada en sangre, Lactatodeshidrogenasa elevada en sangre, Potasio disminuido en sangre, Potasio elevado en sangre, Urea elevada en sangre, Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (ver sección 4.4 y 4.5), Intervalo QT del electrocardiograma acortado, Inversión de la onda T del electrocardiograma, Glutamiltransferasa gamma elevada, Tasa de filtración glomerular disminuida, Hematócrito disminuido, Prueba hematológica anormal, Hemoglobina disminuida, Volumen globular medio aumentado, Recuento disminuido de hematíes, Volumen residual de orina aumentado

Las reacciones adversas locales tras la administración de Acetato de Leuprelina 22.5 mg son las descritas generalmente con otros productos similares administrados mediante inyección intramuscular.

**Tabla 2. Frecuencia de pacientes con reacciones adversas locales durante el tratamiento con Acetato de Leuprelina 22.5 mg**

COS Principal*	Pacientes con RAL relacionadas	
	%	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
<i>Frecuentes</i>		
Dolor en la zona de inyección	9.2	
Eritema en la zona de inyección	3.1	
Induración de la zona de inyección	2.5	
<i>Poco frecuente</i>		
Molestia en la zona de inyección	0.6	
Urticaria en la zona de inyección	0.6	
Calor en el lugar de inyección	0.6	
Hemorragia en la zona de inyección	0.6	
Dolor en el lugar de punción vascular	0.6	

\*Los pacientes pueden ser incluidos en más de una categoría, RAL: reacción adversa local; COS: clasificación por órganos y sistemas.

Estos acontecimientos fueron todos descritos como no graves y leves o moderados en severidad. Ningún paciente abandonó el tratamiento a causa de acontecimientos adversos locales.

Otros acontecimientos adversos en general con el tratamiento de acetato de leuprorelina incluyen:

Edema periférico, embolia pulmonar, palpitaciones, mialgia, Pérdida de fuerza muscular, escalofrío, vértigo, erupción, amnesia, alteración visual y alteraciones en la sensibilidad de la piel. Raramente se han comunicado casos de infarto por adenomas hipofisarios preexistente tras la administración de agonistas LHRH de larga y corta acción. Se han comunicado casos raros de trombocitopenia y leucopenia. Se han comunicado cambios en la tolerancia a la glucosa.

#### Cambios en la densidad ósea

En la literatura médica se ha descrito densidad ósea disminuida en varones que habían sido orquiectomizados o que habían sido tratados con análogos LHRH. Puede esperarse que el tratamiento prolongado con leuprorelina revele signos crecientes de osteoporosis. En relación con el mayor riesgo de facturas debidas a osteoporosis.

#### Exacerbación de los signos y síntomas de la enfermedad

El tratamiento con acetato de leuprorelina puede dar lugar a una exacerbación de los signos y síntomas de la enfermedad durante las primeras semanas. En el caso de que afecciones como las metástasis vertebrales y/o la obstrucción del tracto urinario o la hematuria empeoraran, podrían surgir problemas neurológicos como astenia y/o parestesia de las extremidades inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas adversas a través del sistema nacional de notificación.

#### Posología y modo de administración:

La dosis habitual recomendada de Acetato de Leuprorelina 22.5 mg es de 22.5 mg en forma de un inyección trimestral y administrada como una única inyección intramuscular cada tres meses.

Acetato de Leuprorelina 22.5 mg debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario que cuente con la experiencia adecuada para monitorizar la respuesta al tratamiento.

La dosis de Acetato de Leuprorelina 22.5 mg que permite la liberación continua de acetato de leuprorelina durante tres meses está incorporada a una formulación de liberación prolongada. El polvo liofilizado debe reconstituirse y administrarse en forma de inyección intramuscular cada tres meses. No debe administrarse por vía intravenosa o intra-arterial. El

bulbo de polvo de microesferas de Acetato de Leuprorelina 22.5 mg debe reconstituirse inmediatamente antes de su administración mediante inyección intramuscular. Como otros medicamentos que se administran de forma regular mediante inyección, el lugar de la inyección debe variar periódicamente.

El tratamiento con Acetato de Leuprorelina 22.5 mg no debe interrumpirse cuando se experimente mejora o remisión.

La respuesta al tratamiento con Acetato de Leuprorelina 22.5 mg debe supervisarse analizando periódicamente los niveles séricos de testosterona y del antígeno prostático (PSA). Los estudios clínicos han demostrado que los niveles de testosterona aumentaron durante los primeros 4 días de tratamiento en la mayoría de pacientes no orquiectomizados. A continuación descendieron y alcanzaron niveles de castración en 3-4 semanas.

Una vez alcanzados, los niveles de castración (definido como un nivel de testosterona igual o inferior a 0,5 ng/ml) se mantuvieron durante todo el tratamiento con el fármaco.

Si la respuesta de un paciente no es óptima, es aconsejable confirmar que los niveles séricos de testosterona han alcanzado o se mantienen a niveles de castración. En ocasiones pueden producirse elevaciones pasajeras del nivel de fosfatasa ácida al inicio del período de tratamiento, si bien generalmente este nivel retorna a los valores normales o casi normales en la cuarta semana de tratamiento.

### **Duración del Tratamiento**

Acetato de Leuprorelina 22.5 mg se administra en forma de inyecciones intramusculares trimestrales.

Como norma, el tratamiento del cáncer de próstata avanzado con Acetato de Leuprorelina 22.5 mg implica un tratamiento prolongado por lo que no debe interrumpirse cuando se produce remisión o mejoría.

### **Poblaciones especiales**

#### **Población Pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Acetato de Leuprorelina 22.5 mg en pacientes pediátricos. Por tanto, el uso de Acetato de Leuprorelina 22.5 mg no está recomendado en niños o adolescentes hasta que se disponga de datos de eficacia y seguridad.

#### **Insuficiencia Renal/Hepática**

No se ha determinado la farmacocinética de Acetato de Leuprorelina 22.5 mg en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

### **Ancianos**

En el ensayo clínico de Acetato de Leuprorelina 22.5 mg la media de edad de los pacientes estudiados fue de  $71,0 \pm 9,02$  años. Por tanto, la ficha técnica refleja la farmacocinética, eficacia y seguridad de Acetato de Leuprorelina 22.5 mg en esta población.

#### **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.

### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No se han realizado estudios de interacción farmacológica basados en la farmacocinética con acetato de leuprorelina. No obstante, dado que se trata de un péptido que es degradado principalmente por peptidasas y no por enzimas del citocromo P-450 como han demostrado

estudios específicos, y dado que el fármaco solo se une a proteínas plasmáticas en un 46%, no cabe esperar interacciones farmacocinéticas.

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de acetato de leuprorelina 22.5 mg con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade des Pointes, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc (ver sección 4.4) ya que el tratamiento de deprivación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

#### **Uso en embarazo y lactancia:**

##### **Embarazo**

El acetato de leuprorelina 22.5 mg no está indicado para uso en mujeres embarazadas. La inyección de acetato de leuprorelina puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas.

Por tanto, existe la posibilidad de aborto espontáneo si el fármaco se administra durante el embarazo.

##### **Lactancia**

El acetato de leuprorelina 22.5 mg no debe usarse en mujeres que lacten.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

##### **Sobredosis:**

No se dispone de experiencia clínica sobre los efectos de una sobredosis aguda de acetato de leuprorelina. En ensayos clínicos que utilizaban acetato de leuprorelina administrado a diario por vía subcutánea a pacientes con cáncer de próstata, dosis de hasta 20 mg/día durante un periodo de hasta dos años no causaron AA distintos de los observados con la dosis de 1 mg/día.

En estudios con animales, dosis de hasta 500 veces la dosis recomendada en humanos causaron disnea, reducción de la actividad e irritación local en la zona de inyección. En caso de sobredosis, se supervisará estrechamente el paciente y el tratamiento será sintomático y de soporte.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L02AE02

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L02: Terapia endocrina, L02A: Hormonas y agentes relacionados, L02AE: Análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas.

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 resulta 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.

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%.

**Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

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  $21.82 \pm 11.24$  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  $0.26 \pm 0.10$  ng/ml, declinando hasta  $0.17 \pm 0.08$  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  $0.23 \pm 0.09$  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 julio de 2025.